

Osteoartritis y obesidad: papel de la leptina en la articulación de la rodilla

Osteoarthritis and obesity: the role of leptin in the knee joint

 Patricia Jeaneth Carranco Herrera MD,  Marcos Ali Palacio Rojas² MD, MSc.

Patricia Jeaneth Carranco Herrera patricia.carranco.56@est.ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca - Ecuador.

Marcos Ali Palacio Rojas² marco.palacio.36@ucacue.edu.ec Universidad Católica de Cuenca. Cuenca - Ecuador.

Autor de correspondencia: Patricia Jeaneth Carranco Herrera MD. Universidad Católica de Cuenca. Maestría en obesidad y sus comorbilidades. Cuenca - Ecuador. patricia.carranco.56@est.ucacue.edu.ec

Received: 01/26/2021 Accepted: 04/15/2022 Published: 05/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6981785>

Resumen

La osteoartritis es una enfermedad que cada vez más está presente en la población debido a la pandemia de la obesidad, antiguamente se atribuía exclusivamente a la obesidad por la carga de peso como el único factor que lesionaba a las articulaciones, especialmente a las que soportan peso, concepto que con las investigaciones y evidencias confirman que el incremento ponderal, por sí solo, no es un factor etiológico exclusivo, ya que mediante el estudio del tejido adiposo y su acción endocrina, como la producción de leptina, ha demostrado su participación en la destrucción de las estructuras articulares que soportan o no peso.

Palabras claves: osteoartritis, obesidad, tejido adiposo, leptina.

Abstract

Osteoarthritis is a disease that is increasingly present in the population due to the pandemic of obesity, formerly attributed exclusively to obesity by weight load as the only factor that injured the joints, especially weight-bearing joints, This concept has been confirmed by research and evidence that weight gain alone is not an exclusive etiological factor, since the study of adipose tissue and its endocrine action, such as the production of leptin, has demonstrated its participation in the destruction of weight-bearing and non-weight-bearing joint structures.

Key words: osteoarthritis, obesity, adipose tissue, leptin.

Introducción

La osteoartritis es una enfermedad progresiva e irreversible, se consideraba propia del desgaste y la edad⁽¹⁾, en los últimos años esta aseveración ha cambiado por los mecanismos implicados que incluyen nuevos hallazgos en las vías metabólicas, moleculares, factores modificables y no modificables que contribuyen a su formación^{2,3}.

Se estima que en el año 2032 la prevalencia de personas mayores de 45 años con osteoartritis de rodilla sería del 15,7% y la incidencia en el 17%⁴. En cuanto al sexo la prevalencia en hombres es del 10,9% y 19,1% en mujeres⁵. El impacto ocasionado en la salud de la población con osteoartritis que dificulta realizar actividades cotidianas es de 1,12 a 1,35 veces mayor en comparación a quienes no la presentan⁶.

La osteoartritis originada por obesidad, lesiona la articulación por los cambios que alteran el morfo funcionamiento de las estructuras que la conforma, debido al efecto inflamatorio-metabólico, que ocasiona un cambio en la glucólisis de los condrocitos, sus mitocondrias que se exponen al estrés oxidativos por acumulación de lactato y de enzimas catabólicas que alteran el potencial de membrana, y la apoptosis⁷.

La leptina es una hormona secretada en mayor cantidad por el tejido adiposo visceral, con propiedades anorexígenas, participa en inmunidad innata y adaptativa⁸, su papel en la osteoartritis se centra en la sinergia que realiza con citoquinas proinflamatorias, además de otras moléculas que inducen daño en los condrocitos, la matriz extracelular prin-

principalmente⁹; la leptina se relaciona directamente con la obesidad, es decir a mayor tejido adiposo corporal habrá más secreción de esta adipocina la cual está en relación directa con la formación de gotartritis¹⁰.

Hasta lo que se conoce no hay un estudio que se enfoque en la fisiopatología de osteoartritis de rodilla y su correlación con la leptina exclusivamente. Por lo tanto, en la presente revisión se analizará la acción que origina en la articulación de la rodilla al interactuar con otras moléculas y la relación que ésta presenta con el IMC correspondiente a obesidad.

Definición de osteoartritis

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa causada por varios factores como la edad, el sexo, trauma, la obesidad y la genética, que cumplen un papel importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad¹¹ caracterizada principalmente por la degradación del cartílago articular, formación de osteofitos, remodelación del hueso subcondral e inflamación sinovial³, las articulaciones mayormente afectadas son: rodilla, cadera, mano, columna y hombro¹².

Epidemiología

El aumento de la prevalencia de la obesidad hace que la osteoartritis sea más común e independiente de la edad¹³. La prevalencia e incidencia de osteoartritis de rodilla en mujeres es mayor que en hombres¹⁴, la población con esta enfermedad fue del 28% en los obesos, del 21,1% con sobrepeso⁶. La Encuesta Nacional de Salud en EE.UU. identificó a 14 millones de personas con osteoartritis de rodilla sintomática, de ellos aproximadamente 7 millones son menores de 65 años¹⁵. Existe una relación directa entre obesidad y niveles altos de leptina, en cuanto al sexo los niveles de leptina fueron mayores en mujeres que en hombres¹⁶, se encontraron niveles séricos de leptina de 39.546 ± 12.918 ng/ml en personas con osteoartritis de rodilla y obesidad¹⁷.

Tejido adiposo

Este tejido conectivo especializado, así considerado, cumple con diversas funciones, entre las cuales está el almacenamiento de energía, protección, inmunológica, y endocrina^{18,19}.

Para su clasificación se ha tomado en cuenta los dos tipos de adipocitos que conforman los tres tipos de tejido adiposo: adipocitos blancos células principales del tejido adiposo blanco, adipocitos marrones del tejido adiposo marrón y adipocitos blancos modificados que forman el tejido adiposo beige²⁰.

Tejido adiposo blanco

Constituido por adipocitos grandes que contiene una sola gota de lípidos que empuja y aplana el núcleo celular hacia la periferia, el citoplasma forma una vaina delgada alrededor de la gota y contiene algunas mitocondrias, almacena energía (triacilglicéridos), menos vascularización y matriz extracelular en relación a los otros tejidos adiposos^{21,22}, genera gran cantidad de citocinas, adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias²³; que hormonas que regular el metabolismo por lo que es considerado como un órgano endocrino,

contribuye en la regulación del equilibrio energético, la saciedad, la respuesta inflamatoria²⁴.

Se distribuye en dos: el tejido adiposo visceral y subcutáneo²⁵. El tejido adiposo visceral se encuentra alrededor de los órganos de las cavidades abdominal y torácica¹⁸. Relacionado con la resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación, diabetes y la obesidad causada por hipertrofia del tejido adiposo que origina el desarrollo de inflamación y el deterioro de su función²⁶. Tejido adiposo subcutáneo, distribuido en todo el cuerpo, localizado en la subdermis y los músculos subyacentes, asociado como una barrera ante infecciones dérmicas por su expresión de linfocitos T, posee mayor cantidad de macrófagos tipo 2 (M2) atribuyéndole su potencial antiinflamatorio, aislante térmico, y se le relaciona con un menor riesgo cardiometabólico²⁴.

Tejido adiposo marrón

Caracterizado por poseer adipocitos marrón, numerosas mitocondrias, y proteína desacoplante 1 (UCP1) que es la encargada de generar calor en el proceso de regulación térmica, se encuentra en el cuerpo de los recién nacidos encargado de producir termogénesis sin escalofríos, al evitar una hipotermia, esto se debe a que los adipocitos marrones son capaces de oxidar rápidamente sus propias reservas de grasa y sustratos circulantes²⁷. La cantidad de tejido adiposo marrón disminuye con el paso de los años, permanece ampliamente distribuida por todo el cuerpo hasta la pubertad, en los adultos la grasa parda desaparece en su mayoría, permanece solo en algunas regiones, como: cervicales profundas y supraclaviculares, interescapulares, paravertebrales y mediastino²⁸.

Tejido adiposo beige

Los adipocitos de este tejido se forman por el proceso llamado beiging, que tiene lugar por el frío al que se expone el tejido adiposo blanco en donde se diferencian por medio de receptor B3-adrenérgico, en su estructura posee abundantes mitocondrias, y proteína UCP1, con acción similar a tejido adiposo marrón por su acción termorreguladora, sin embargo su función no se limita a esta, es decir incluye la homeostasis de la glucosa, sensibilidad a la insulina en los órganos periféricos localizado entre los depósitos de tejido adiposo blanco subcutáneo en mayor cantidad que dificulta su fácil identificación^{29,30}.

Leptina

Proviene del gen lep (cromosoma 7) con un peso molecular de 16 kD³¹. Esta hormona es producida por diferentes órganos como el estómago, placenta, condrocitos, sinoviocitos en cantidades mínimas, y una mayor producción por el tejido adiposo blanco para ser distribuida al torrente sanguíneo^{32,33,34}, su concentración en el plasma es proporcional a la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo³⁵, forma parte de la familia de las citoquinas clase I caracterizado por un haz de cuatro hélices α designadas como hélice A, B, C, D, posee un pliegue común que separa las citoquinas helicoidales de clase I de las análogas. En base a la longitud de sus hélices α , las citoquinas helicoidales de clase I son de cadena larga y corta^{36, 37,38}.

Existen seis isoformas del receptor de leptina (LEP-R u Ob-R), cuatro cortas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf), una larga (Ob-Rb) y una soluble (Ob-Re), estos receptores poseen un dominio extracelular, uno intracelular a excepción de Ob-Re³⁹. La isoforma Ob-Rb, es la única isoforma capacitada de realizar una transducción de señal completa, contiene tirosinas en su dominio intracelular con la que accede a la unión de moléculas para activar vías de señalización^{40,41}.

Los residuos de tirosina del receptor comprenden Tyr 974, Tyr 983, Tyr 1077, Tyr 1138, funcionan como sitios de acoplamiento, activadores de transcripción, transductores de señal; Tyr 1138 recluta al transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT 3), que será fosforilado por Janus quinasa 2 (JAK2) se dimeriza y posterior se trasloca al núcleo⁴². Por otro lado la leptina es encargada de estimular las vías alternas, cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), fosfatidil inositol 3 cinasa-proteína (PI3K), Akt/mTOR, proteína (p38), fosfocinasa activada por mitógeno (MAPK), proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK), sirtuina 1 (SIRT1), factor nuclear kappa B (NF-κB), sustrato de receptor de insulina (IRS-1) en respuesta a la unión de los receptores Ob-Rb involucradas en la degeneración de los condrocitos y cartílago^{43, 44}.

La leptina participa en la inmunidad innata y adaptativa, en la primera mediante la inhibición de células asesinas naturales (NK) mientras la segunda por proliferación de células T con la estimulación y proliferación de células B y producción de citocinas que se produce con predominio en el tejido adiposo, y en las articulaciones por los condrocitos y sinoviocitos¹⁰.

Osteoartritis de rodilla y obesidad

La obesidad considerada como la acumulación anormal de grasa y aumento del índice de masa corporal igual o superior a 30 Kg/m², producto del balance energético positivo es uno de los factores etiológicos de osteoartritis¹¹. En el transcurso de la OA surgen cambios en el cartílago ocasionados por la carga a la que la articulación de la rodilla está expuesta, como lo demuestran Jiang L et al., en el 2012, mediante un metaanálisis demostraron que la obesidad aumenta significativamente el riesgo de osteoartritis de rodilla, con preponderancia en mujeres, además determinaron que el aumento del IMC en cinco unidades se relaciona con un incremento del 35% en el riesgo de osteoartritis de rodilla, de manera que estos datos apoyan la relación directa entre estas dos variables⁴⁵.

Chen L et al., en 2020, evaluaron el efecto del IMC en la meseta tibial, encontraron que el 57.58% que tuvieron reemplazo total de rodilla tenían obesidad, así mismo por cada aumento en una unidad del IMC las probabilidades de aumentar las fisuras horizontales en la interfaz osteocondral eran del 15% aproximadamente⁴⁶. Sin embargo, Dowsey M et al., en 2022, concluyó que el riesgo de complicaciones de la cirugía de reemplazo total de rodilla en pacientes con un IMC mayor o equivalente a 35 kg/m² se reduce gracias a la disminución en el peso corporal posterior a la cirugía bariátrica. Otro aspecto que aportó de manera relevante a este estudio es que después de la pérdida de peso se observó

que una cantidad menor de personas requirieron de artroplastia total de rodilla⁴⁷.

Fisiopatología de la osteoartritis inducida por obesidad y leptina

La OA caracterizada por daño progresivo de los elementos que conforman la articulación⁴⁸, es considerada una enfermedad inflamatoria de bajo grado; en ella intervienen factores mecánicos como la obesidad derivada de esta la leptina, con su acción sistémica molecular y celular en la articulación de la rodilla^{49,50}. La patogenia de la OA en relación a la obesidad presenta mayor evidencia en el cartílago, para comprender el mecanismo fisiopatológico, es necesario recordar su estructura conformada principalmente por colágeno tipo II y proteoglicano (agrecano) que le confieren soporte y resistencia⁵¹, posee escasa celularidad, las células principales son los condrocitos, carentes de vascularidad, lo cual, dificulta recuperarse de lesiones y enfrentar factores extremos como la obesidad^{52, 53}.

La obesidad es una condición que favorece la producción de macrófagos generando en la matriz extracelular inflamación por medio de macrófagos M1 o pro inflamatorios que actúan con citoquinas en la fisiopatología de la OA⁵⁴. Así lo demuestra el estudio realizado por Landsmeer MLA et al., en 2018, quienes analizaron a un grupo de mujeres con sobrepeso/obesidad y demostraron que el riesgo de sinovitis fue mayor en relación a las que presentaban normopeso, causando hiperplasia e infiltrados vasculares en la articulación^{55,56,57} y a nivel del hueso subcondral existe disminución de factores de crecimiento de macrófagos beta (TGF B), proteínas morfogenéticas óseas 2 y 4 (BMP-2, BMP-4) con la consecutiva formación de osteofitos por la osificación endocondral y la formación de gonartrosis⁵⁸.

El papel que la leptina desempeña en las articulaciones, su influencia en la osteoartritis de rodilla se viene estudiando desde años atrás con información cada vez más categórica, tal es el caso del metaanálisis publicado en 2015 por Zhang P et al., demostraron la importancia clínica de los niveles de este biomarcador en pacientes con OA, revelaron que sus niveles eran significativamente elevados en comparación con los controles, con mayor predominio en mujeres que en hombres (p<0.001)⁵⁹.

En condiciones fisiológicas, la glucólisis y el ciclo de Krebs son las vías por las que la glucosa se metaboliza en los condrocitos, en donde una molécula de glucosa se oxida y genera dos de piruvato que ingresan a la mitocondria, ahí es descarboxilado por la enzima piruvato deshidrogenasa e incorporado al ciclo produciendo flavina adenina dinucleótido (FADH) y nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)⁷⁹, como resultado se generan 36 moléculas de adenosín trifosfato (ATP) con lo que se promueven la síntesis de la matriz extracelular (MEC) e integridad de la articulación⁶⁰.

Al existir un cambio metabólico, como ocurre con la obesidad, la glucólisis anaerobia se realiza con mayor rapidez debido a la insuficiente cantidad de oxígeno en el citoplasma por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa que con-

vierte las moléculas de piruvato en lactato⁽⁶¹⁾, obteniendo en este caso dos moléculas de ATP presentando un déficit energético, y la consecuente acumulación de lactato que genera óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen al daño en el ADN mitocondrial⁶²⁻⁶⁵, con ello se atrae citoquinas proinflamatorias como: interleuquina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleuquina 6 y 15 (IL-6 IL-15), metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13), desintegrina y metaloproteínas de trombospondina 4,5 (ADAMTS 4 ADAMTS 5), estas últimas con mayor eficiencia en la escisión del agregado, y destrucción del colágeno tipo II de la MEC^{57,66} y en conjunto producen alteración en el potencial de membrana, apoptosis que ocasionan OA de rodilla⁶⁷⁻⁶⁹.

Lo anterior tiene sustento en estudios como el de Vuolteenaho K et al., que en el año 2009 identificaron en el cartílago con OA a la leptina como la precursora de la producción de IL-6 e IL-8, la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (enzima precursora de NO), ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE₂), además de estas citoquinas Koskinen-Kolasa A et al., en el año 2016 encontraron metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3, MMP-13) que son responsables de la inflamación, y efectos citotóxicos en el cartílago^{70, 71}.

En el 2016, Zhang ZM et al., evidenciaron en un modelo in vitro de cartílago expuesto a leptina que este produjo ROS en las mitocondrias y apoptosis en los condrocitos, por la vía JAK2 /STAT3⁷². Por su parte, Pearson MJ et al., en el año 2017 encontraron niveles elevados de IL-6, IL-8, TNF- α , en células cartilaginosa, fibroblastos sinoviales de pacientes con OA y obesidad; a diferencia de estudios realizados en pacientes de peso normal⁷³.

También Fan Q et al., en 2018 estudiaron el efecto de la leptina en las mesetas tibiales de ratas, observaron agotamiento de proteoglicanos, glicosaminoglicanos del tejido cartilaginoso hialino, asimismo el perfil de expresión génica provocada por la leptina se relacionaban con IL-1 β e IL-6, y con genes que codifican MMP-3, MMP-9, MMP-13 que son factores inflamatorios que contribuye al daño del cartílago⁷⁴.

En cambio, en el año 2021 Jiang M et al., analizaron el efecto del consumo de dietas altas en grasa de roedores, realizaron seguimientos semanales y los posibles efectos en las articulaciones de las rodillas, determinaron que a partir de la semana tres, el peso y los niveles de leptina en suero empezaban a ser notables, y presentaron lesiones análogas a osteoartritis en las rodillas, con la detección de niveles de MMP-13 por la vía de señalización JAK2/STAT3 que origina la destrucción celular y la gonartrosis⁷⁵.

La relación obesidad, leptina y osteoartritis tienen un vínculo común en la osteoartritis de rodilla, esto lo demuestra Lambova SN et al., en 2021 en personas con OA de rodilla con IMC igual o mayor a 30 Kg/m² que presentaron valores de leptina significativamente más altos vs. personas sanas ($p < 0.05$), ello fue más evidente en personas jóvenes⁷⁶. Del mismo modo, Min S et al., en 2021 estudiaron a personas a este padecimiento asociado a un mayor IMC, y sus niveles

séricos de leptina eran superiores versus el grupo control, señalando que niveles altos de esta adipocina constituye un riesgo para la OA⁷⁷.

Conclusión

La influencia de los niveles de secreción de leptina en la OA está relacionada con la obesidad, esto debido a que su producción es directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo blanco visceral primordialmente; su efecto en la osteoartritis de rodilla se debe precisamente a estos niveles, lo que ocasiona pérdida de homeostasis intraarticular y su desenlace es la destrucción del cartílago. Dada la relación de estas dos enfermedades, en una población que presenta cada vez más incidencia de obesidad; se genera la necesidad de seguir investigando y educando a las personas para mantener estilos de vida, más aún la pérdida de peso con el fin de disminuir el tejido adiposo blanco del cual deriva mayoritariamente el componente inflamatorio, a fin de evitar el daño irreversible que se presenta en las articulaciones.

Referencias

1. Sun AR, Udduttula A, Li J, Liu Y, Ren PG, Zhang P. Cartilage tissue engineering for obesity-induced osteoarthritis: Physiology, challenges, and future prospects. *J Orthop Transl.* enero de 2021;26:3-15.
2. Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Mera A, Lago F, Gómez R, et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight?: Obesity and inflammatory diseases. *Br J Pharmacol.* mayo de 2018;175(10):1569-79.
3. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology.* 29 de julio de 2020;9(8):194.
4. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* noviembre de 2014;22(11):1826-32.
5. Li D, Li S, Chen Q, Xie X. The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in Relation to Age, Sex, Area, Region, and Body Mass Index in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 16 de julio de 2020;7:304.
6. Haan MN, Lee A, Odden MC, Aiello AE, To TM, Neuhaus JM. Gender Differences in the Combined Effects of Cardiovascular Disease and Osteoarthritis on Progression to Functional Impairment in Older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* agosto de 2016;71(8):1089-95.
7. Chen L, Zheng JJY, Li G, Yuan J, Ebert JR, Li H, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Transl.* septiembre de 2020;24:66-75.
8. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie.* octubre de 2012;94(10):2082-8.
9. Lambova SN, Batsalova T, Moten D, Stoyanova S, Georgieva E, Belenska-Todorova L, et al. Serum Leptin and Resistin Levels in Knee Osteoarthritis—Clinical and Radiologic Links: Towards Precise Definition of Metabolic Type Knee Osteoarthritis. *Biomed-*

- cines. 15 de agosto de 2021;9(8):1019.
10. Abella V, Scotecce M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol.* febrero de 2017;13(2):100-9.
 11. Sun AR, Wu X, Liu B, Chen Y, Armitage CW, Kollipara A, et al. Pro-resolving lipid mediator ameliorates obesity induced osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarisation. *Sci Rep.* diciembre de 2019;9(1):426.
 12. Favero M, El-Hadi H, Belluzzi E, Granzotto M, Porzionato A, Sarasin G, et al. Infrapatellar fat pad features in osteoarthritis: a histopathological and molecular study. *Rheumatology.* 1 de octubre de 2017;56(10):1784-93.
 13. Yu D, Peat G, Bedson J, Jordan KP. Annual consultation incidence of osteoarthritis estimated from population-based health care data in England. *Rheumatology.* noviembre de 2015;54(11):2051-60.
 14. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* noviembre de 2017;96(47):e8838.
 15. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* agosto de 2017;76(8):1396-404.
 16. Jafarzadeh SR, Clancy M, Li JS, Apovian CM, Guermazi A, Eckstein F, et al. Changes in the structural features of osteoarthritis in a year of weight loss. *Osteoarthritis Cartilage.* junio de 2018;26(6):775-82.
 17. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* agosto de 2007;15(8):872-83.
 18. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol.* octubre de 2021;192:114723.
 19. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab.* enero de 2018;27(1):68-83.
 20. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Médica.* 7 de mayo de 2020;156(2):3932.
 21. Horowitz MC, Berry R, Holtrup B, Sebo Z, Nelson T, Fretz JA, et al. Bone marrow adipocytes. *Adipocyte.* 3 de julio de 2017;6(3):193-204.
 22. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia.* junio de 2016;59(6):1075-88.
 23. Lee, Park, Oh, Lee, Kim, Bae. The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 4 de octubre de 2019;20(19):4924.
 24. Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. Drubin DG, editor. *Mol Biol Cell.* 15 de agosto de 2016;27(16):2523-7.
 25. Chondronikola M, Sidossis LS. Human brown fat, adiposity, and cardiometabolic health: New pieces to the puzzle. *Cell Rep Med.* julio de 2021;2(7):100356.
 26. Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity: Adipose tissue heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci.* enero de 2018;1411(1):5-20.
 27. Lenz M, Arts ICW, Peeters RLM, de Kok TM, Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep.* diciembre de 2020;10(1):10433.
 28. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 9 de noviembre de 2020;25(21):5218.
 29. Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT, Beir DM, Bohannon NJV, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Position Statement on Obesity and Obesity Medicine. *Endocr Pract.* septiembre de 2012;18(5):642-8.
 30. Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted Roles of Beige Fat in Energy Homeostasis Beyond UCP1. *Endocrinology.* 1 de julio de 2018;159(7):2545-53.
 31. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* enero de 2015;64(1):13-23.
 32. Bado A, Lévassieur S, Attoub S. The stomach is a source of leptin. 1998;394:4.
 33. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapique F, Pallu S, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage.* julio de 2006;14(7):690-5.
 34. Rana MN, Neeland IJ. Adipose Tissue Inflammation and Cardiovascular Disease: An Update. *Curr Diab Rep.* enero de 2022;22(1):27-37.
 35. Harris RBS. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* marzo de 2014;1842(3):414-23.
 36. Cava AL, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* mayo de 2004;4(5):371-9.
 37. Sprang SR, Fernando Bazan J. Cytokine structural taxonomy and mechanisms of receptor engagement. *Curr Opin Struct Biol.* enero de 1993;3(6):815-27.
 38. Boulay JL, O'Shea JJ, Paul WE. Molecular Phylogeny within Type I Cytokines and Their Cognate Receptors. *Immunity.* agosto de 2003;19(2):159-63.
 39. Tartaglia LA. The Leptin Receptor. *J Biol Chem.* marzo de 1997;272(10):6093-6.
 40. Bakshi A, Singh R, Rai U. Trajectory of leptin and leptin receptor in vertebrates: Structure, function and their regulation. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* enero de 2022;257:110652.
 41. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav.* abril de 2004;81(2):223-41.
 42. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 1 de enero de 2006;393(1):7-20.
 43. Maya-Monteiro CM. Leptin Induces Macrophage Lipid Body Formation by a Phosphatidylinositol 3-Kinase- and Mammalian Target of Rapamycin-dependent Mechanism*. 2008;283(4):8.
 44. Zhang C, Lin Y, Yan CH, Zhang W. Adipokine Signaling Pathways in Osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol.* 19 de abril de 2022;10:865370.
 45. Jiang L, Xie X, Wang Y, Wang Y, Lu Y, Tian T, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* diciembre de 2016;19(12):1244-54.
 46. Chen L, Yao F, Wang T, Li G, Chen P, Bulsara M, et al. Horizontal fissuring at the osteochondral interface: a novel and unique patho-

- logical feature in patients with obesity-related osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* junio de 2020;79(6):811-8.
47. Dowse MM, Brown WA, Cochrane A, Burton PR, Liew D, Choong PF. Effect of Bariatric Surgery on Risk of Complications After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 14 de abril de 2022;5(4):e226722.
 48. Bhattaram P, Chandrasekharan U. The joint synovium: A critical determinant of articular cartilage fate in inflammatory joint diseases. *Semin Cell Dev Biol.* febrero de 2017;62:86-93.
 49. Hunter DJ. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* diciembre de 2011;25(6):801-14.
 50. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* enero de 2017;29(1):79-85.
 51. Bruckner P. Suprastructures of extracellular matrices: paradigms of functions controlled by aggregates rather than molecules. *Cell Tissue Res.* enero de 2010;339(1):7-18.
 52. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. :8.
 53. Campos FF. El cartilago articular: aspectos mecánicos y su repercusión en la reparación tisular. :11.
 54. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity.* julio de 2014;41(1):14-20.
 55. Landsmeer MLA, de Vos BC, van der Plas P, van Middelkoop M, Vroegindewij D, Bindels PJE, et al. Effect of weight change on progression of knee OA structural features assessed by MRI in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage.* diciembre de 2018;26(12):1666-74.
 56. Schröder A, Nazet U, Muschter D, Grässel S, Proff P, Kirschneck C. Impact of Mechanical Load on the Expression Profile of Synovial Fibroblasts from Patients with and without Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 30 de enero de 2019;20(3):585.
 57. van den Bosch MHJ, van Lent PLEM, van der Kraan PM. Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* mayo de 2020;28(5):532-43.
 58. Blom AB, van Lent PLEM, Holthuysen AEM, van der Kraan PM, Roth J, van Rooijen N, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* agosto de 2004;12(8):627-35.
 59. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* agosto de 2007;15(8):872-83.
 60. Mobasheri A. Glucose: an energy currency and structural precursor in articular cartilage and bone with emerging roles as an extracellular signaling molecule and metabolic regulator. *Front Endocrinol [Internet].* 2012 [citado 10 de abril de 2022];3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2012.00153/abstract>
 61. Maneiro E, Martín MA, de Andres MC, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, del Hoyo P, et al. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes: Mitochondrial Respiratory Activity in Human Chondrocytes. *Arthritis Rheum.* marzo de 2003;48(3):700-8.
 62. Richardson SM, Hoyland JA, Mobasheri R, Csaki C, Shakibaei M, Mobasheri A. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Opportunities and challenges for articular cartilage and intervertebral disc tissue engineering. *J Cell Physiol.* enero de 2010;222(1):23-32.
 63. Monlun M, Hyernard C, Blanco P, Lartigue L, Faustin B. Mitochondria as Molecular Platforms Integrating Multiple Innate Immune Signaling. *J Mol Biol.* enero de 2017;429(1):1-13.
 64. Loeser RF, Carlson CS, Carlo MD, Cole A. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: Correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1? and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2002;46(9):2349-57.
 65. Henrotin Y, Kurz B, Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage.* agosto de 2005;13(8):643-54.
 66. Durigova M, Nagase H, Mort JS, Roughley PJ. MMPs are less efficient than ADAMTS5 in cleaving aggrecan core protein. *Matrix Biol.* marzo de 2011;30(2):145-53.
 67. Grishko VI, Ho R, Wilson GL, Pearsall AW. Diminished mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* enero de 2009;17(1):107-13.
 68. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. *Cell Signal.* enero de 2019;53:212-23.
 69. Mehana ESE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sci.* octubre de 2019;234:116786.
 70. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päiväranta U, Moilanen T, et al. Leptin Enhances Synthesis of Proinflammatory Mediators in Human Osteoarthritic Cartilage—Mediator Role of NO in Leptin-Induced PGE 2 , IL-6, and IL-8 Production. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:1-10.
 71. Koskinen-Kolasa A, Vuolteenaho K, Korhonen R, Moilanen T, Moilanen E. Catabolic and proinflammatory effects of leptin in chondrocytes are regulated by suppressor of cytokine signaling-3. *Arthritis Res Ther.* diciembre de 2016;18(1):215.
 72. Zhang C, Lin Y, Yan CH, Zhang W. Adipokine Signaling Pathways in Osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol.* 19 de abril de 2022;10:865370.
 73. Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, Nicholson TA, Philp AM, Smith HL, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity. *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):3451.
 74. Fan Q, Liu Z, Shen C, Li H, Ding J, Jin F, et al. Microarray study of gene expression profile to identify new candidate genes involved in the molecular mechanism of leptin-induced knee joint osteoarthritis in rat. *Hereditas.* diciembre de 2018;155(1):4.
 75. Jiang M, He J, Sun Y, Dong X, Yao J, Gu H, et al. Leptin Induced TLR4 Expression via the JAK2-STAT3 Pathway in Obesity-Related Osteoarthritis. Wang K, editor. *Oxid Med Cell Longev.* 17 de agosto de 2021;2021:1-16.
 76. Lambova SN, Batsalova T, Moten D, Stoyanova S, Georgieva E, Belenska-Todorova L, et al. Serum Leptin and Resistin Levels in Knee Osteoarthritis—Clinical and Radiologic Links: Towards Precise Definition of Metabolic Type Knee Osteoarthritis. *Biomedicines.* 15 de agosto de 2021;9(8):1019.
 77. Conde J, Otero M, Scotece M, Abella V, Gómez R, López V, et al. E74-Like Factor (ELF3) and Leptin, a Novel Loop Between Obesity and Inflammation Perpetuating a Pro-Catabolic State in Cartilage. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(6):2401-10.