


Leptina, regulación del ciclo menstrual y patologías endometriales

 Jorly Mejía-Montilla,¹  Nadia Reyna-Villasmil,¹  Carlos Briceño-Pérez,¹
 Maira Sarmiento-Piña,²  Eduardo Reyna-Villasmil.²

RESUMEN

La leptina es una hormona polipeptídica que desempeña un papel esencial en la regulación del equilibrio energético, el control del apetito y la ayuda al metabolismo celular. Su receptor está presente en múltiples tejidos, lo que muestra su importancia en la fisiología reproductiva de la mujer. En mujeres en edad reproductiva, sus concentraciones varían a lo largo del ciclo menstrual y están moduladas por la acción de estrógenos y andrógenos. Además de participar en la liberación de gonadotropinas, la leptina afecta a la función endometrial. La leptina puede influir en la salud endometrial regulando las células asesinas naturales uterinas y desempeñando un papel en la angiogénesis y la decidualización. Sin embargo, las concentraciones elevadas de leptina suelen asociarse a trastornos inflamatorios, incluida la endometriosis. El objetivo de esta revisión es analizar el papel de la leptina en la regulación del ciclo menstrual y su relación con diversas patologías endometriales.

Palabras clave: Leptina, Ciclo menstrual, Función endometrial, Patología endometrial, Regulación hormonal.

Leptin, menstrual cycle regulation and endometrial pathologies

SUMMARY

Leptin is a polypeptide hormone that plays an essential role in regulating energy balance, controlling appetite, and aid cellular metabolism. Its receptor is present in multiple tissues, which shows its importance in the reproductive physiology of women. In women of reproductive age, their concentrations vary throughout the menstrual cycle and are modulated by the action of estrogens and androgens. In addition to participating in the release of gonadotropins, leptin affects endometrial function. Leptin may influence endometrial health by regulating natural uterine killer cells and playing a role in angiogenesis and decidualization. However, elevated leptin levels are often associated with inflammatory disorders, including endometriosis. The aim of this review is to analyze the role of leptin in the regulation of the menstrual cycle and its relationship with various endometrial pathologies.

Keywords: Leptin, Menstrual cycle, Endometrial function, Endometrial pathology, Hormonal regulation.

INTRODUCCIÓN

La leptina, una hormona polipeptídica de 16 kDa codificada por el gen LEP, se produce principalmente en el tejido adiposo y desempeña un papel crucial en la regulación del equilibrio energético. Esta hormona regula el metabolismo celular y el apetito, y participa en diversos procesos fisiológicos (1-4). Su receptor principal, la isoforma larga OBR1, pertenece a la

familia de los receptores de citoquinas y se expresa en varios tejidos, incluyendo el hipotálamo, el tejido adiposo y los órganos reproductivos (5-9). Además de su papel en la regulación del balance energético, la leptina resulta esencial para el inicio de la pubertad y modula la función del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (10). Sus efectos se extienden más allá del sistema nervioso central, actúa directamente sobre diversos tejidos para regular el metabolismo, la reproducción y la hematopoyesis (11-13). Por ejemplo, en el tejido adiposo, la leptina estimula la oxidación de lípidos y regula la homeostasis de triglicéridos (14). En el sistema reproductor femenino, influye en la producción de hormonas esteroideas ováricas y es crucial para la implantación embrionaria (15,16). Asimismo, esta hormona juega un papel clave

¹Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, VENEZUELA. ²Hospital Central de Maracaibo. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Maracaibo, Estado Zulia, VENEZUELA. Correo para correspondencia: sippenbauch@gmail.com

Forma de citar este artículo: Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Briceño-Pérez C, Sarmiento-Piña M, Reyna-Villasmil E. Leptina, regulación del ciclo menstrual y patologías endometriales. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025;85(1):59-69. DOI: 10.51288/00850110.

en la función inmunitaria, modulando la respuesta inflamatoria y la proliferación celular (17-19).

Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre las concentraciones elevadas de leptina y el desarrollo de diversas enfermedades crónicas caracterizadas por inflamación, tales como las enfermedades autoinmunes y los trastornos del sistema reproductor, que incluyen el síndrome de ovarios poliquísticos, la endometriosis y la endometritis crónica (20-23). Estos hallazgos sugieren que podría desempeñar un papel proinflamatorio en la patogénesis de estas enfermedades.

En resumen, la leptina se presenta como una hormona con un papel multifacético que trasciende la regulación metabólica. Su influencia se extiende al sistema inmunitario, donde modula la respuesta inflamatoria, así como al sistema reproductor, en el que es esencial para la función ovárica y uterina. La creciente evidencia sugiere un vínculo entre las concentraciones elevadas de leptina y diversas patologías inflamatorias crónicas, incluidos los trastornos endometriales. El objetivo de esta revisión fue analizar el papel de la leptina en la regulación del ciclo menstrual y su relación con diversas patologías endometriales.

Leptina en mujeres en edad reproductiva

La concentración sérica de leptina en humanos varía según el sexo y está influenciada por diversos factores. En mujeres con un índice de masa corporal de 18,5 a 24,9 Kg/m², las concentraciones de leptina suelen oscilar entre 4,7 y 46 ng/mL, con un promedio de $23,5 \pm 1,5$ ng/mL. En contraste, los hombres con un peso similar presentan concentraciones significativamente más bajas, en un rango de 2,65 a 20,7 ng/mL y un promedio de $9,0 \pm 0,83$ ng/mL (24). Estas diferencias sexuales se atribuyen principalmente

a la influencia hormonal, siendo los estrógenos los principales estimuladores de la secreción de leptina por el tejido adiposo, mientras que los andrógenos ejercen un efecto inhibitorio (25).

Estudios en humanos y animales han demostrado una estrecha sincronización entre los picos nocturnos de leptina y la hormona luteinizante (LH), lo que sugiere un papel coordinado de estas hormonas en la regulación del ciclo menstrual. Las concentraciones de leptina aumentan durante la fase lútea, alcanzando su concentración máxima al momento de la ovulación, que coincide con los picos de LH, estradiol y progesterona (26-31). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la leptina desempeña un papel activo en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, influyendo en la secreción de gonadotropinas y hormonas esteroideas durante el ciclo menstrual. Se postula que la leptina podría actuar a nivel hipotalámico para modular la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, en consecuencia, influir en la liberación de LH y hormona foliculoestimulante.

Las concentraciones séricas de leptina son considerablemente más elevadas en mujeres que en hombres, lo que se atribuye en gran medida a la influencia de los estrógenos. Además, la leptina presenta fluctuaciones cíclicas a lo largo del ciclo menstrual, alcanzando sus máximas concentraciones durante la fase lútea, coincidiendo con los picos de LH y estradiol. Esta estrecha correlación sugiere un papel fundamental de la leptina en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. Al interactuar con sus receptores en el hipotálamo, la leptina podría modular la secreción de GnRH, influyendo así en la liberación de gonadotropinas y hormonas esteroideas. Además de su relación con la LH y el estradiol, las concentraciones de leptina también se correlacionan con las concentraciones de progesterona y testosterona, que subraya su compleja interacción con el sistema endocrino reproductivo femenino (31).

Efectos de la leptina sobre el endometrio

Los estudios en modelos animales han sido fundamentales para elucidar el papel de la leptina en la función reproductiva. Los ratones con deficiencia de leptina (ob/ob) presentan infertilidad debido a alteraciones en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal. La administración exógena de leptina en estos modelos ha demostrado restablecer la fertilidad, confirmando la importancia de esta hormona en la reproducción (32). Los mecanismos a través de los cuales ejerce su influencia sobre la función reproductiva son multifactoriales. A nivel central, la leptina interactúa con el factor liberador de corticotropina y el factor liberador de tirotrópina, modulando la secreción de gonadotropinas. Además, la leptina puede actuar directamente sobre los ovarios y el endometrio, regulando la foliculogénesis, la ovulación y la implantación embrionaria (33).

La leptina y sus receptores se expresan de manera abundante en las células ováricas y uterinas, esto sugiere una acción directa de esta hormona a nivel local. En el ovario, la leptina se une a sus receptores en las células de la granulosa y de la teca, estimulando la producción de esteroides sexuales. Sin embargo, la leptina ejerce un efecto bifásico sobre la síntesis de progesterona: a bajas concentraciones estimula la expresión de enzimas clave, mientras que a altas concentraciones la inhibe (34-37). Además de su influencia en la función ovárica, la leptina actúa directamente sobre el endometrio, regulando la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células endometriales. La leptina también modula la expresión de genes implicados en la implantación embrionaria, como los receptores de progesterona y los factores de crecimiento (37).

Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos de la leptina involucran la activación de diversas vías de señalización intracelular, como la vía de señalización quinasas Janus/transductor de señales y activador de la transcripción y la vía de las proteína-

cinastas activadas por mitógenos. Estas vías, a su vez, regulan la expresión de genes diana que median los efectos biológicos de la leptina. La comprensión de los mecanismos mediante los cuales la leptina regula la función ovárica y endometrial tiene importantes implicaciones clínicas (36, 37).

La expresión de los receptores de leptina no se limita a las células ováricas, también se encuentra en las células endometriales. Esta expresión local sugiere una acción directa de la leptina sobre el endometrio, regulando procesos clave para la implantación embrionaria. De hecho, estudios experimentales han demostrado que la disminución en la expresión de los receptores de leptina se asocia con reducción de la fertilidad, que subraya la importancia de esta hormona en la preparación del endometrio para la implantación (38, 39).

La expresión de la leptina y su receptor endometrial presenta una dinámica compleja a lo largo del ciclo menstrual y durante el proceso de implantación. Se ha demostrado que el receptor está presente en las células de la mucosa uterina, los niveles de expresión tanto de la leptina como de su receptor varían significativamente a lo largo del ciclo menstrual. Estudios han revelado que los niveles más bajos de expresión del receptor de leptina se registran en la mitad de la fase secretora (38). Sin embargo, durante la fase de invasión del blastocisto, se observa un aumento significativo en la expresión de leptina endometrial, lo que sugiere un papel crucial de esta hormona en los eventos tempranos de la implantación (40). Esta regulación temporal de la expresión de la leptina podría estar relacionada con la necesidad de crear un microambiente endometrial óptimo para la adhesión y penetración del embrión.

Estudios *in vitro* han demostrado que el cocultivo de células embrionarias y endometriales induce aumento en la expresión del receptor de leptina en la superficie de las células endometriales, subrayando la importancia de la interacción leptina-receptor en

el proceso de implantación (41). Experimentos en modelos animales han corroborado estos hallazgos. Los ratones deficientes en leptina presentan infertilidad, pero la administración exógena restaura la capacidad reproductiva. Además, el momento de la administración de leptina es crítico: la interrupción del tratamiento antes del quinto día poscoito impide la implantación, mientras que, si se suspende después de este período, el embarazo se mantiene (42). Estos resultados indican que la leptina es esencial para la fase inicial de la implantación, probablemente al facilitar la adhesión y penetración del blastocisto en el endometrio. Asimismo, el bloqueo de los receptores de leptina en etapas tempranas de la gestación provoca alteraciones en el proceso de implantación, que confirma la necesidad de una señalización adecuada por la leptina para un desarrollo embrionario normal (43).

Estudios adicionales han profundizado en los mecanismos moleculares mediante los cuales la leptina influye en el proceso de implantación. La leptina puede modular la proliferación y apoptosis de las células epiteliales endometriales, con un papel en la renovación y remodelación del epitelio durante la ventana de implantación. Además, influye en la receptividad endometrial, es decir, en la capacidad del endometrio para recibir y aceptar al embrión en implantación. También interviene en la regulación del sistema inmunitario uterino, creando un microambiente tolerogénico que permite la supervivencia del embrión. Finalmente, la leptina desempeña un papel crucial en la decidualización de las células endometriales, un proceso esencial para la implantación y el desarrollo placentario (44-46).

En otro estudio *in vitro* con células epiteliales endometriales, se observó que la incubación con leptina a concentraciones fisiológicas estimulaba la proliferación celular. Además, aumentaba la expresión de receptores de estrógeno y progesterona, así como del antígeno Fas, un potente inductor de

la apoptosis. Estos hallazgos sugieren que la leptina puede regular de manera compleja la proliferación y supervivencia de las células endometriales (44). La leptina también puede inhibir la secreción de prolactina en células endometriales estimuladas, que indica un efecto inhibitorio sobre la decidualización. Estos resultados plantean la hipótesis de que las concentraciones elevadas de leptina podrían interferir en la decidualización y conducir a infertilidad (45).

La leptina también estimula la expresión de integrinas $\alpha\beta3$ en células epiteliales uterinas, que es fundamental para la adhesión del blastocisto al endometrio. Además, la leptina induce la expresión de diversas moléculas clave para la receptividad endometrial, como la metaloproteasa de matriz 9, el factor de crecimiento similar a factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, la interleucina (IL) 1β , la osteopontina y el factor inhibidor de la leucemia. Estas moléculas desempeñan un papel crucial en la remodelación de la matriz extracelular, la señalización celular y la modulación de la respuesta inmunitaria, facilitando la implantación embrionaria (46-48). Estos hallazgos indican que la leptina actúa como un regulador maestro de la receptividad endometrial, coordinando la expresión de múltiples genes implicados en la adhesión, invasión y supervivencia del embrión.

La leptina, además de modular la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, también ejerce un efecto proinflamatorio en el endometrio. Diferentes estudios han demostrado que esta hormona estimula la expresión de diversas citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8, anticuerpo GRO alfa, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y proteína inflamatoria de macrófagos 3α , tanto en células epiteliales como estromales del endometrio. Estas citocinas desempeñan un papel crucial en la creación de un microambiente inflamatorio controlado, que es esencial para la implantación embrionaria. La respuesta inflamatoria inducida por la leptina favorece la decidualización, la angiogénesis y la infiltración de

células inmunitarias, todos procesos necesarios para el establecimiento de un embarazo exitoso (42).

Leptina, respuesta inmunitaria e inflamación

Dada la asociación de la leptina con enfermedades inflamatorias, incluyendo aquellas que afectan al sistema reproductor (18, 21), y su impacto en la respuesta inmunitaria (23), se ha evidenciado que ejerce efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmunológico. Esta adipocina estimula la actividad fagocítica, la proliferación, induce estrés oxidativo, quimiotaxis y la producción de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL-6 e IL-12 en monocitos y macrófagos, favoreciendo así la infiltración inflamatoria (18). En neutrófilos, aumenta la producción de radicales libres y estimula la secreción de IL-1 β , molécula de adhesión intercelular-1 y quimiocinas, promoviendo la quimiotaxis (19). Además, activa la liberación de citocinas y la supervivencia en eosinófilos y basófilos (49). En células asesinas naturales (células NK), induce maduración, diferenciación, activación y citotoxicidad, estimulando la secreción de IL-2, IL-12, el factor de crecimiento de células NK y perforina (50). Estos efectos de la leptina en el sistema inmunológico explican su papel en la patogénesis de diversas enfermedades asociadas a inflamación crónica.

La leptina puede actuar como citoquina proinflamatoria debido a su similitud estructural con IL-6. Esta hormona aumenta la expresión de FNT- α e IL-6 (51), que a su vez puede regular las concentraciones de leptina. En estudios *in vitro* con la línea celular de adipocitos de ratón 3T3-L1, se ha observado que FNT- α e IL-1 β reducen la producción y secreción de leptina de manera dependiente del tiempo y dosis (52). Sin embargo, otros estudios han demostrado que FNT- α disminuye la expresión de leptina tanto en células 3T3-L1 como en tejido adiposo de ratones (53, 54). Por otro lado, IL-1 β puede inducir un aumento de

las concentraciones séricas de leptina y de su expresión génica en tejido adiposo y células endometriales (52, 55), aunque se han reportado disminuciones en la expresión génica de leptina en células 3T3-L1 tras la incubación con IL-1 β (56).

En modelos animales experimentales, se ha demostrado que la leptina estimula la autoinmunidad. Ratones ob/ob y db/db, deficientes en leptina o su receptor, respectivamente, mostraron mayor resistencia al desarrollo de enfermedades autoinmunes inducidas (17, 57). Además, en un modelo de diabetes mellitus tipo 1 espontánea, se observó que el aumento de las concentraciones de leptina precedió al desarrollo de la enfermedad en ratones hembra con peso corporal normal. La administración de leptina recombinante aceleró la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas y aumentó significativamente la producción de interferón γ (IFN γ) en células T periféricas, sugiriendo un papel de la leptina en la promoción de respuestas inflamatorias y en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (58).

El papel de la leptina en el desarrollo de enfermedades autoinmunes también se ha explorado en numerosos estudios clínicos. Si bien se ha observado un aumento de la secreción periférica de leptina en pacientes con enfermedades como endometriosis, hepatitis no alcohólica, neumonía crónica, glomerulonefritis, síndrome de Behçet, enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1 y artritis reumatoide (17), los resultados son contradictorios. Varios estudios no han encontrado un aumento significativo de las concentraciones de leptina en pacientes con enfermedades autoinmunes (59, 60). Es interesante destacar que la reducción de la ingesta calórica o el ayuno, que disminuye la producción de leptina, se ha asociado con mejora en de la sintomatología de algunas enfermedades autoinmunes (61). Sin embargo, estos beneficios podrían atribuirse no solo a la disminución de la leptina, sino también a cambios en las concentraciones de otras hormonas (17).

Leptina y patología endometrial

Hasta la fecha, la evidencia sobre el papel de la leptina en el desarrollo de enfermedades uterinas inflamatorias e hiperplásicas crónicas es limitada. Los hallazgos sugieren que las mujeres con endometritis crónica presentan concentraciones séricas de leptina más bajas, especialmente en aquellas sin síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, esta relación no se observa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y endometritis crónica (21). Estos resultados contrastan con los informes que proponen que la hiperleptinemia pudiese estar asociada al desarrollo de miomas uterinos, adenomiosis e hiperplasia endometrial (62).

La mayoría de los estudios centrados en el papel de la leptina en el desarrollo de enfermedades uterinas inflamatorias e hiperplásicas se han enfocado en la endometriosis. Diversas investigaciones han encontrado concentraciones elevadas de leptina en suero y líquido peritoneal de mujeres con endometriosis comparado con mujeres sanas (23). Además, se ha observado una correlación entre las concentraciones de leptina en el líquido peritoneal y la severidad de la endometriosis, así como con el dolor asociado a esta (63). También se han reportado concentraciones elevadas en mujeres con endometriosis que experimentan infertilidad (45).

Estudios en tejido endometrial ectópico han revelado una mayor expresión de leptina en sus células (64). Asimismo, en mujeres infértiles con endometriomas ováricos, se ha observado una mayor expresión del receptor de leptina en el tejido ovárico. Además, existe una correlación positiva entre las concentraciones de leptina y la expresión de su receptor en el tejido endometrial ectópico, así como concentraciones elevadas de leptina en el entorno del endometrioma (65). Sin embargo, otros estudios no han demostrado estas diferencias. Aunque se han encontrado concentraciones séricas de leptina más altas en mujeres con endometriosis en comparación con aquellas sanas, no siempre se observan diferencias significativas en la

concentración de leptina en el líquido peritoneal. De hecho, en algunos casos, se han reportado concentraciones más bajas de leptina tanto en suero como en líquido peritoneal en mujeres con endometriomas ováricos (66).

Disfunción endometrial asociada a la leptina

Las células NK uterinas (NKu) son fundamentales para regular la función endometrial, siendo esenciales para procesos como la angiogénesis y la decidualización, que son indispensables para la implantación embrionaria y el mantenimiento del embarazo. Estudios previos han demostrado que las mujeres con abortos recurrentes o infertilidad de causa desconocida, incluidas aquellas con endometriosis, presentan mayor número de células NKu con capacidad citotóxica en el endometrio, lo que sugiere una alteración de su función en estas condiciones (67). Normalmente, las NKu producen factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) A y C, que son los principales inductores de la angiogénesis endometrial. Asimismo, secretan citoquinas proinflamatorias como $IFN\gamma$ y $FNT-\alpha$, contribuyendo a la remodelación endometrial (68-70).

Un estudio demostró disminución significativa en la cantidad de células NKu en el endometrio de mujeres obesas en comparación con aquellas de peso normal. Además, estas NKu mostraron mayor expresión de proteínas que inhiben procesos clave para la implantación embrionaria, como las proteínas transportadoras del factor de crecimiento similar a la insulina, inhibidores tisulares de metaloproteinasas y metaloproteinasas (71). Aunque los mecanismos subyacentes a esta disminución del número de células NKu en mujeres obesas no están completamente claros, se ha planteado la hipótesis de que la elevada concentración de leptina, característica de la obesidad, podría jugar un papel importante. La leptina se ha asociado con la estimulación de la expresión de las metaloproteinasas, enzimas que pueden influir en la implantación. Por otro lado, en otras células del sistema inmunitario, la leptina ha demostrado promover

la maduración, activación y citotoxicidad de las células NKu, así como la producción de diversas citoquinas (50). Sin embargo, aún se desconocen los efectos directos de la leptina sobre las células NKu.

También se ha descrito que la expresión anormal de leptina en el tejido endometrial ectópico podría deberse a un estrés hipóxico prolongado en la cavidad peritoneal, desencadenado por la activación del factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1 α), que estimula la expresión del gen de la leptina (72). Además, se ha demostrado que HIF-1 α promueve la angiogénesis inducida por hipoxia a través de la activación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (73). La leptina, coexpresada con VEGF, potencia la angiogénesis al estimular la producción de otros factores angiogénicos. De esta manera, tanto la leptina como el VEGF favorecen la neovascularización en estos tejidos (74, 75). Es importante destacar que una concentración adecuada de VEGF es esencial para la receptividad endometrial (76). Aunque los estudios mencionados se centraron en células endoteliales vasculares, los resultados sugieren un posible papel de la leptina en la patogénesis de la endometriosis, posiblemente relacionado con sus propiedades antiapoptóticas y proangiogénicas.

La endometriosis se caracteriza por una inflamación crónica, evidenciada por concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y FNT- α , tanto en el líquido peritoneal como en el suero de las pacientes (77, 78). Además, se ha observado un aumento en estas citoquinas en el tejido endometrial de mujeres con endometritis crónica (79, 80). La leptina, cuya concentración se encuentra elevada en pacientes con endometriosis, podría contribuir a este estado inflamatorio al estimular la producción y secreción excesiva de estas citoquinas (51).

La activación del HIF-1 α en células epiteliales endometriales puede ser desencadenada por una combinación de factores proinflamatorios como IL-1 β , FNT- α y lipopolisacáridos, los cuales desempeñan un

papel fundamental en la patogénesis de la endometritis (81). La leptina puede potenciar este proceso al estimular la producción de FNT- α , IL-6 e IL-12 (51). Dado que los receptores de leptina se expresan en las células endometriales y participan tanto en los procesos de implantación como en la regulación de citoquinas proinflamatorias (9,40,48), podría contribuir a la patogénesis de la endometriosis. Sin embargo, aún se requieren más estudios para confirmar directamente este mecanismo.

CONCLUSIÓN

La leptina desempeña un papel crucial en la fisiología reproductiva femenina. Su expresión en el endometrio varía a lo largo del ciclo menstrual y se relaciona con la implantación embrionaria. Diferentes estudios han demostrado una posible asociación entre las concentraciones elevadas de leptina y enfermedades inflamatorias crónicas como la endometriosis, sugiriendo un papel proinflamatorio de esta hormona. La leptina influye en la función de las células asesinas naturales y modula la expresión de factores clave para la implantación. Sin embargo, los mecanismos precisos por los cuales la leptina contribuye a la patogénesis de enfermedades endometriales aún no están completamente determinados.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. Leptin in leanness and obesity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):745-760. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.069.

2. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-372. DOI: 10.1016/S0083-6729(05)71012-71018.
3. Parra M, Marín G, Uzcátegui C, Hernández L, Molina Z. Niveles séricos de leptina y cinc en pacientes oligomenorreicas. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2002 [consultado octubre 2024];62(3):195-201. Disponible en https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2002_vol62_num3_6.pdf.
4. Escalante K, Uzcátegui C, Villarroel V, Molina C, Velásquez E, Arata G. Influencia de la terapia hormonal de reemplazo sobre la concentración plasmática de leptina en mujeres posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2001 [consultado octubre 2024];61(4):251-256. Disponible en: https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2001_vol61_num4_7.pdf.
5. Mallardo M, Mazzeo F, Lus G, Signoriello E, Daniele A, Nigro E. Impact of lifestyle interventions on multiple sclerosis: focus on adipose tissue. *Nutrients.* 2024;16(18):3100. DOI: 10.3390/nu16183100.
6. Heshka JT, Jones PJ. A role for dietary fat in leptin receptor, OB-Rb, function. *Life Sci.* 2001;69(9):987-1003. DOI: 10.1016/S0024-3205(01)01201-2.
7. Athar F, Karmani M, Templeman NM. Metabolic hormones are integral regulators of female reproductive health and function. *Biosci Rep.* 2024;44(1):BSR20231916. DOI: 10.1042/BSR20231916.
8. Kim YC, Fattah H, Fu Y, Nespoux J, Vallon V. Expression of leptin receptor in renal tubules is sparse but implicated in leptin-dependent kidney gene expression and function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2023;324(6):F544-F557. DOI: 10.1152/ajprenal.00279.2022.
9. Padilla SL, Qiu J, Nestor CC, Zhang C, Smith AW, Whiddon BB, *et al.* AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(9):2413-2418. DOI: 10.1073/pnas.1621065114.
10. Shalitin S, Kiess W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):101-110. DOI: 10.1159/000455968.
11. Zhang Y, Li L, Zhang Y, Yan S, Huang L. Improvement of lipotoxicity-induced islet β cellular insulin secretion disorder by osteocalcin. *J Diabetes Res.* 2022;2022:3025538. DOI: 10.1155/2022/3025538.
12. Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, Wlodek ME, Hryciw DH. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(5):E335-E350. DOI: 10.1152/ajpendo.00312.2014.
13. Engin A. The mechanism of leptin resistance in obesity and therapeutic perspective. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:463-487. DOI: 10.1007/978-3-031-63657-8_16.
14. Sharma Y, Galvão AM. Maternal obesity and ovarian failure: is leptin the culprit? *Anim Reprod.* 2023 19(4):e20230007. DOI: 10.1590/1984-3143-AR2023-0007.
15. Jamal MA, Cheng Y, Jiao D, Cheng W, Zou D, Wang X, *et al.* Unraveling the impact of hyperleptinemia on female reproduction: insights from transgenic pig model. *Biol Res.* 2024;57(1):60. DOI: 10.1186/s40659-024-00545-7.
16. González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, *et al.* Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4883-4888. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7060.
17. Procaccini C, La Rocca C, Carbone F, De Rosa V, Galgani M, Matarese G. Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. *Dev Comp Immunol.* 2017;66:120-129. DOI: 10.1016/j.dci.2016.06.006.
18. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5887. DOI: 10.3390/ijms21165887.
19. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol.* 2004;172(3):1809-1814. DOI: 10.4049/jimmunol.172.3.1809.
20. Han S, Wang S, Fan X, Chen M, Wang X, Huang Y, *et al.* Abnormal expression of prolyl oligopeptidase (POP) and its catalytic products Ac-SDKP contributes to the ovarian fibrosis change in polycystic ovary syndrome (PCOS) mice. *Biomedicines.* 2023;11(7):1927. DOI: 10.3390/biomedicines11071927.
21. Guo J, Chang Y, Zeng Z, Liu H, Liang X, Zeng H, *et al.* Chronic endometritis incidence in infertile women with and without polycystic ovary syndrome: a propensity score matched study. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):628. DOI: 10.1186/s12905-023-02759-5.
22. Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H, *et al.* Elevated serum leptin levels as a predictive marker for polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:845165. DOI: 10.3389/fendo.2022.845165.

23. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, *et al.* Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2483-2487. DOI: 10.1210/jcem.85.7.6703.
24. Isidori AM, Strollo F, Morè M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, *et al.* Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1954-1862. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6572.
25. Magnan C. The adipocyte speaks to the brain: Beyond leptin. *Ann Endocrinol (Paris).* 2024;85(3):206-209. DOI: 10.1016/j.ando.2024.05.011.
26. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(5):528-531. DOI: 10.1530/eje.0.1390528.
27. Ahrens K, Mumford SL, Schliep KC, Kissell KA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, *et al.* Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):248.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.009.
28. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, *et al.* Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(5):2541-2546. DOI: 10.1073/pnas.95.5.2541.
29. Sir-Petermann T, Piwonka V, Pérez F, Maliqueo M, Recabarren SE, Wildt L. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 1999;14(6):1435-1439. DOI: 10.1093/humrep/14.6.1435.
30. Fungfuang W, Nakada T, Nakao N, Terada M, Yokosuka M, Gizurarson S, *et al.* Serum leptin concentrations, leptin mRNA expression, and food intake during the estrous cycle in rats. *Lab Anim Res.* 2013;29(1):1-6. DOI: 10.5625/lar.2013.29.1.1.
31. Veldhuis JD, Pincus SM, García-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, *et al.* Disruption of the synchronous secretion of leptin, LH, and ovarian androgens in nonobese adolescents with the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3772-3778. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7775.
32. Geber S, Brandão AH, Sampaio M. Effects of estradiol and FSH on leptin levels in women with suppressed pituitary. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;0:45. DOI: 10.1186/1477-7827-10-45.
33. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology.* 2021;162(2):bqaa204. DOI: 10.1210/endo/bqaa204.
34. Trinh T, Broxmeyer HE. Role for leptin and leptin receptors in stem cells during health and diseases. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):511-522. DOI: 10.1007/s12015-021-10132-y.
35. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, *et al.* Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4144-4148. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4446.
36. Adamowski M, Sharma Y, Molcan T, Wołodko K, Kelsey G, Galvão AM. Leptin signalling regulates transcriptional differences in granulosa cells from genetically obese mice but not the activation of NLRP3 inflammasome. *Sci Rep.* 2024;14(1):8070. DOI: 10.1038/s41598-024-58181-w.
37. Mlyczyńska E, Kieżun M, Kurowska P, Dawid M, Pich K, Respekta N, *et al.* New aspects of corpus luteum regulation in physiological and pathological conditions: Involvement of adipokines and neuropeptides. *Cells.* 2022;11(6):957. DOI: 10.3390/cells11060957.
38. Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1946-1950. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6567.
39. Cervero A, Horcajadas JA, Domínguez F, Pellicer A, Simón C. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(2):217-223. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60943-1.
40. Cervero A, Horcajadas JA, Martín J, Pellicer A, Simón C. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2442-2451. DOI: 10.1210/jc.2003-032127.
41. Kaplanoğlu İ, Take Kaplanoğlu G, Çınar Ö, Gökteş G, Dilbaz S, Seymen CM. Is leptin receptor expression triggered in the case of embryo transfer to endometrium coculture? *Turk J Med Sci.* 2019;49(4):1014-1018. DOI: 10.3906/sag-1810-160.
42. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology.* 2001;142(12):5198-5202. DOI: 10.1210/endo.142.12.8535.
43. Ramos MP, Rueda BR, Leavis PC, Gonzalez RR. Leptin serves as an upstream activator of an obligatory

- signaling cascade in the embryo-implantation process. *Endocrinology*. 2005;146(2):694-701. DOI: 10.1210/en.2004-1186.
44. Tanaka T, Umesaki N. Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *Int J Mol Med [Internet]*. 2008 [consultado octubre de 2024];22(5):683-689. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/22/5/683#>
 45. Tanaka T, Utsunomiya T, Bai T, Nakajima S, Umesaki N. Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med [Internet]*. 2003 [consultado octubre de 2024];12(1):95-98. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/12/1/95>
 46. Yang YJ, Cao YJ, Bo SM, Peng S, Liu WM, Duan EK. Leptin-directed embryo implantation: leptin regulates adhesion and outgrowth of mouse blastocysts and receptivity of endometrial epithelial cells. *Anim Reprod Sci*. 2006;92(1-2):155-167. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2005.05.019.
 47. Canse C, Yildirim E, Yaba A. Overview of junctional complexes during mammalian early embryonic development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1150017. DOI: 10.3389/fendo.2023.1150017.
 48. Fukuda J, Nasu K, Sun B, Shang S, Kawano Y, Miyakawa I. Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil Steril*. 2003;80 Suppl 2:783-787. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00776-3.
 49. Wang Y, Hu C. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? *Biomolecules*. 2022;12(12):1780. DOI: 10.3390/biom12121780.
 50. Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):247-252. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02838-3.
 51. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-58. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.
 52. Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. DOI: 10.3892/mmr.2024.13219.
 53. Toyoda T, Kamei Y, Kato H, Sugita S, Takeya M, Suganami T, *et al*. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligands in the interaction between adipocytes and macrophages in obese adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1199-1207. DOI: 10.1038/oby.2008.62.
 54. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides*. 1999;33(5):415-424. DOI: 10.1054/npep.1999.0048.
 55. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, *et al*, Benea SN. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life (Basel)*. 2024;14(7):856. DOI: 10.3390/life14070856.
 56. Granowitz EV. Transforming growth factor-beta enhances and pro-inflammatory cytokines inhibit ob gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;240(2):382-385. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7663.
 57. Cardani-Boulton A, Sung SJ, Petri WA Jr, Hahn YS, Braciale TJ. Leptin receptor deficiency impairs lymph node development and adaptive immune response. *J Immunol*. 2024;212(6):974-981. DOI: 10.4049/jimmunol.2100985.
 58. Kalusche WJ, Case CT, Taylor EB. Leptin antagonism attenuates hypertension and renal injury in an experimental model of autoimmune disease. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(23):1771-1785. DOI: 10.1042/CS20230924.
 59. Karaskova E, Velganova-Veghova M, Geryk M, Foltanova H, Kucerova V, Karasek D. Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4226. DOI: 10.3390/ijms22084226.
 60. Zhou L, Yuan C, Zhang J, Yu R, Huang M, Adcock IM, *et al*. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*. 2013; 86(6): 512-522. DOI: 10.1159/000354191.
 61. Delmastro-Greenwood MM, Piganelli JD. Changing the energy of an immune response. *Am J Clin Exp Immunol [Internet]*. 2013 [consultado octubre de 2024];2(1):30-54. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3714201/>
 62. Coelingh Bennink HJT, van Gennip FAM, Gerrits MGF, Egberts JFM, Gemzell-Danielsson K, Kopp-Kallner H. Health benefits of combined oral contraceptives - a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(2):40-52. DOI: 10.1080/13625187.2024.2317295.
 63. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod*. 2006;21(3):788-791. DOI: 10.1093/humrep/dei376.

64. Lima-Couy I, Cervero A, Bonilla-Musoles F, Pellicer A, Simón C. Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(11):777-782. DOI: 10.1093/molehr/gah115.
65. Zendron C, Gonçalves HF, Cavalcante FS, Pereira TR, Evangelista A, Ramos CF, *et al.* Increased expression of the leptin receptor in human ovaries affected by endometrioma and detection of high levels of leptin in the ovarian endometriomal fluid. *J Ovarian Res.* 2014;7:2. DOI: 10.1186/1757-2215-7-2.
66. Gonçalves HF, Zendron C, Cavalcante FS, Aiceles V, Oliveira MA, Manaia JH, *et al.* Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis. *J Ovarian Res.* 2015;8:53. DOI: 10.1186/s13048-015-0180-0.
67. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(3):262-269. DOI: 10.1111/aji.12259.
68. Kim M, Park HJ, Seol JW, Jang JY, Cho YS, Kim KR, *et al.* VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy. *EMBO Mol Med.* 2013;5(9):1415-1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618.
69. Joo JS, Lee D, Hong JY. Multi-layered mechanisms of immunological tolerance at the maternal-fetal interface. *Immune Netw.* 2024;24(4):e30. DOI: 10.4110/in.2024.24.e30.
70. Bos M, Colucci F. A new look at immunogenetics of pregnancy: Maternal major histocompatibility complex class I educates uterine natural killer cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8869. DOI: 10.3390/ijms25168869.
71. Castellana B, Perdu S, Kim Y, Chan K, Atif J, Marziali M, *et al.* Maternal obesity alters uterine NK activity through a functional KIR2DL1/S1 imbalance. *Immunol Cell Biol.* 2018;96(8):805-819. DOI: 10.1111/imcb.12041.
72. Wu MH, Lu CW, Chang FM, Tsai SJ. Estrogen receptor expression affected by hypoxia inducible factor-1 α in stromal cells from patients with endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(1):50-54. DOI: 10.1016/j.tjog.2012.01.010.
73. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, *et al.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996;16(9):4604-4613. DOI: 10.1128/MCB.16.9.4604.
74. Nwadozi E, Ng A, Strömberg A, Liu HY, Olsson K, Gustafsson T, *et al.* Leptin is a physiological regulator of skeletal muscle angiogenesis and is locally produced by PDGFR α and PDGFR β expressing perivascular cells. *Angiogenesis.* 2019;22(1):103-115. DOI: 10.1007/s10456-018-9641-6.
75. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6390-6395. DOI: 10.1073/pnas.101564798.
76. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules.* 2021;11(2):253. DOI: 10.3390/biom11020253.
77. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health.* 2018;15(1):82. DOI: 10.1186/s12978-018-0506-7.
78. Xholli A, Molinari F, Scovazzi U, Londero AP, Perugi I, Kratochwila C, *et al.* Relationship between endometriosis and uterine cervical elasticity assessed using ultrasound strain elastography. *Ultrasonography.* 2024;43(6):490-498. DOI: 10.14366/usg.24117.
79. Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the unknown and the future of the pathophysiology of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5815. DOI: 10.3390/ijms25115815.
80. Zhang H, Zou H, Zhang C, Zhang S. Chronic endometritis and the endometrial microbiota: implications for reproductive success in patients with recurrent implantation failure. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2024;23(1):49. DOI: 10.1186/s12941-024-00710-6.
81. Hashimoto Y, Tsuzuki-Nakao T, Kida N, Matsuo Y, Maruyama T, Okada H, *et al.* Inflammatory Cytokine-induced HIF-1 activation promotes epithelial-mesenchymal transition in endometrial epithelial cells. *Biomedicines.* 2023;11(1):210. DOI: 10.3390/biomedicines11010210.

Recibido 18 de noviembre de 2024
Aprobado para publicación 10 de enero de 2025