



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

“NIVELES DE LEPTINA SÉRICA EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE MANO”.

Renán Alberto Morales Abaunza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Unidad de Reumatología
Bogotá, Colombia
2018

“NIVELES DE LEPTINA SÉRICA EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE MANO”.

Renán Alberto Morales Abaunza

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Reumatología

Director:

Dr. Federico Rondón

Grupo de Investigación:

Biología celular y autoinmunidad

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Unidad de Reumatología

Bogotá, Colombia

2018

A mi esposa

***“A tu AMOR , paciencia y comprensión,
preferiste sacrificar tu tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío,
gracias por estar siempre a mi lado haciendo todo más fácil”***

Agradecimientos

Dra. Angela Rojas

Dra. Cilia Rojas

Dr. Juan Pablo Alzate

Resumen

Objetivos: Determinar si las concentraciones de Leptina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria de mano son mayores al compararlos con controles, así mismo determinar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso y niveles de leptina con la severidad de la enfermedad por escala radiográfica. **Métodos:** Estudio analítico, de corte transversal, donde se cuantificaron niveles séricos de leptina (ELISA) y se analizaron estudios radiológicos para determinar la severidad del compromiso de acuerdo con el sistema de clasificación de Kellgren y Lawrence. Además fueron tomadas medidas de peso y talla con cálculo del índice de masa corporal. **Resultados:** Durante julio a Noviembre del 2017 fueron recolectadas muestras de sangre y radiografías de mano de un grupo de 44 pacientes con OA primaria de mano, así como de 30 controles. Las medias de los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes fueron mayores comparados con los controles. Esta diferencia mostró una asociación que fue estadísticamente significativa ($p = 0.046$), la cual no se mantuvo significativa en el subgrupo de mujeres ($p = 0.91$), ni en el subgrupo de pacientes con obesidad o sobrepeso ($p=0.39$). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con los diferentes grados de severidad de la enfermedad por escala radiográfica con las demás variables medidas. **Conclusiones:** Los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes con OA de manos fueron mayores comparados con los controles, con una asociación estadísticamente significativa, que no se mantuvo los subgrupos de mujeres o aquellos con obesidad o sobrepeso.

Palabras clave: osteoartritis, obesidad, sobrepeso, leptina, Índice de masa corporal, mano.

Abstract

Objectives: To determine if serum leptin concentrations in a group of patients with primary OA of the hand are greater when compared with controls, as well as to determine the relationship between the presence of obesity / overweight and leptin levels with the severity of the disease. radiographic scale. **Methods:** Analytical, cross-sectional study, where serum leptin levels (ELISA) were quantified and radiological studies were analyzed to determine the severity of the compromise according to the Kellgren and Lawrence classification system. In addition, measurements of weight and height were taken with calculation of the body mass index. **Results:** From July to November 2017, blood samples and hand X-rays were collected from a group of 44 patients with primary OA of the hand, as well as 30 controls. The means of serum leptin levels in the group of patients were higher compared to controls. This difference showed an association that was statistically significant ($p = 0.046$), which did not remain significant in the subgroup of women ($p = 0.91$), nor in the subgroup of patients with obesity or overweight ($p = 0.39$). No statistically significant associations were found with the different degrees of severity of the disease by radiographic scale with the other variables measured. **Conclusions:** The serum levels of leptin in the group of patients with OA of hands were greater compared with the controls, with a statistically significant association, which did not maintain the subgroups of women or those with obesity or overweight.

Key words: osteoarthritis, obesity, overweight, leptin, body mass index, hand.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	IX
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIV
Introducción	1
1. Justificación	5
2. Marco teórico	7
2.1 Tejido adiposo e inflamación.....	7
2.2 Leptina.....	8
2.2.1 Receptores de leptina.....	9
2.2.2 Leptina y respuesta inmune.....	10
2.2.3 Leptina en la osteoartritis.....	11
3. Metodología	17
3.1 Pregunta de investigación	17
3.2 Objetivos.....	17
3.2.1 Objetivo General	17
3.2.2 Objetivos Especificos	17
3.3 Tipo de estudio	18
3.4 Población de estudio.....	18
3.5 Criterios de inclusión.....	18
3.6 Criterios de exclusión de los pacientes con OA y sanos	19
3.6.1 Clasificación radiológica y evaluación de la severidad de la osteoartritis.....	19
3.6.2 Toma de peso/talla y cálculo de IMC.....	19
3.6.3 Toma y procesamiento de la muestra.....	20
3.6.4 Cuantificación de leptina.....	20
Variables.....	20
4. Análisis estadístico	21

5. Consideraciones éticas	23
6. Conclusiones y recomendaciones	25
6.1 Conclusiones.....	25
6.2 Recomendaciones.....	28
A. Anexo: Consentimiento informado.....	31
Bibliografía	35

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Effects of adipokines on OA pathogenesis.....	12
Tabla 2. Características pacientes y controles.....	25
Tabla 3. Niveles promedio leptina mujeres en ambos grupos.....	26
Tabla 4. Niveles promedio de leptina según condición de obesidad/sobrepeso y peso....	26
Tabla 5. Niveles promedio de leptina según severidad de la enfermedad por escala radiográfica de Kellgren y Lawrence (KL).....	27

Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>OA</i>	Osteoartritis
<i>K/L</i>	Clasificación radiográfica de Kellgreen/Lawrence
<i>IMC</i>	Índice de masa corporal
<i>TAB</i>	Tejido adiposo blanco
<i>TA</i>	Tejido adiposo
<i>IL</i>	Interleuquina
<i>ob</i>	Gen obese
<i>OBRs</i>	Receptores de leptina (OBRs)
<i>TNF-α</i>	Factor de necrosis tumoral- α
<i>G-CSF</i>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<i>MMP</i>	Metaloproteinasas de matriz
<i>ON</i>	Oxido nítrico
<i>LPS</i>	Lipopolisacárido
<i>PGE2</i>	prostaglandina E2
<i>COX-2</i>	ciclooxigenasa-2
<i>JAK</i>	Janus quinasas

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular crónica, frecuente en personas de mediana y tercera edad, con prevalencias que han venido en aumento, considerándose uno de los trastornos articulares más frecuentes y sin una cura establecida. En el pasado considerada como un simple proceso "de desgaste", la OA fue conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones. Sin embargo, hoy día se reconoce un proceso de patogenia mucho más complejo que converge en un proceso inflamatorio organizado.(1) Un número de hormonas secretadas por tejido adiposo conocidas como "adipocinas" con efecto inicialmente restringido a las actividades metabólicas, representan una nueva familia reconocida de compuestos que pueden ser consideradas actualmente como actores clave de la compleja red de mediadores solubles implicados en la fisiopatología de enfermedades reumáticas, que en el caso de la OA lo hace mediante efectos inflamatorios y de catabolismo de cartílago.(2)(3) Una hipótesis ampliamente conocida es que la obesidad aumenta la carga mecánica a través del cartílago articular que conduce a su degeneración. Sin embargo, la obesidad también se asocia con OA en articulaciones que no soportan peso, como articulaciones de los dedos y muñecas, lo que sugiere que los factores metabólicos también contribuyen a la alta prevalencia de OA en sujetos obesos por mecanismos no mecánicos.(4)(5)(6).

Varios estudios han sugerido una posible relación entre leptina y OA de articulaciones que soportan peso como caderas y rodillas con variados desenlaces primarios medidos.(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18) Sin embargo, existen pocos estudios que aborden la posible relación entre leptina y obesidad/sobrepeso con OA en articulaciones que no soportan peso como las manos y que revelen asociaciones o posibles factores de riesgo para la OA que afecta estas zonas.(19)(20) Hasta la fecha, ningún estudio ha determinado la asociación transversal entre la leptina y la OA de manos en nuestra población.

El objetivo de este estudio de corte transversal es determinar si las concentraciones de Leptina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria de mano procedentes de la consulta externa del servicio de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia son mayores al compararlos con controles, así mismo determinar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la enfermedad por escala radiográfica y la relación entre la leptina y severidad de la OA en manos medida por escala radiográfica.

Se tomaron muestras de sangre (5ml por paciente o control) sangre y radiografías de mano de un grupo de 44 pacientes con OA primaria de mano que cumplían los criterios de inclusión, así como muestras de sangre y radiografías de 30 controles que también cumplían los criterios de inclusión y exclusión, donde los niveles de leptina se determinaron mediante técnica de ELISA usando el kit DIASOURCE LEPTIN ELISA 96 TESTS, de acuerdo a los protocolos de manufactura del fabricante realizando doble medición en cada muestra para evitar valores erróneos relacionados con el procesamiento. Se analizaron los estudios radiológicos para determinar la severidad del compromiso articular por dos médicos entrenados a partir de radiografías anteroposteriores de las articulaciones comprometidas, de acuerdo con el sistema de clasificación de Kellgren y Lawrence (KL). Durante la consulta como parte del examen médico fueron tomadas medidas de peso y talla en un instrumento debidamente calibrado con miras al cálculo del índice de masa corporal según la fórmula de IMC = peso en kg / talla en cm².

El análisis de la información se realizó utilizando un Software estadístico stata (13.0). La descripción de variables clínicas en cuanto a edad, sexo, índice de masas corporal, cambios radiológicos articulares, se realizó a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión y resumen según su distribución estadística y la naturaleza de la variable. Se realizó una prueba de rangos de Wilcoxon para evaluar de forma exploratoria la significancia estadística de la diferencia de los valores de Leptina sérica entre los dos grupos de enfermos y controles. Así mismo se realizó una prueba de Kruskal-wallis para evaluar la relación entre la leptina y severidad de la OA por radiografía. Finalmente, se realizó una prueba de chi-cuadrado para evaluar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la OA por radiografía. Se consideró un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

La leptina podría ser un vínculo importante entre la OA de manos y la obesidad o sobrepeso, pero la evidencia epidemiológica de tal relación es limitada.

1. Justificación

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular crónica, causa importante de discapacidad, con una seria influencia en la calidad de vida relacionada con la salud.(33) Desafortunadamente, a pesar de su enorme impacto individual y social, la osteoartritis sigue siendo una enfermedad crónica sin cura identificable. La etiología de la OA es en gran medida complicada porque incluye factores genéticos y no genéticos. Sin embargo hoy en día la evidencia disponible sobre la patogenia de la OA a partir de estudios experimentales in vitro e in vivo ha develado un mecanismo mucho más complejo que el mero desgaste. A partir de varias observaciones experimentales y de laboratorio se ha documentado la existencia de factores metabólicos adicionales liberados principalmente por el tejido adiposo blanco (TAB), considerado hoy en día como un órgano complejo y altamente dinámico con actividad endocrina, metabólica e inmune con roles reguladores que también pueden ser responsables de la alta prevalencia de OA entre personas obesas y no obesas. Un número de hormonas secretadas por tejido adiposo conocidas como “adipocinas” con efecto inicialmente restringido a las actividades metabólicas, representan una nueva familia de compuestos que pueden ser consideradas actualmente como actores clave de la compleja red de mediadores solubles implicados en la fisiopatología de enfermedades reumáticas, que en el caso de la OA lo hace mediante efectos inflamatorios y de catabolismo de cartílago. La Leptina, adipocina de 16 KDa, codificada por el gen obese (ob) de estructura tridimensional similar a las citosinas, así como su receptor han sido considerados como un importante factor en la homeostasis ósea y del cartílago, que atrae cada vez más la atención de los investigadores por su participación en la patogénesis de la OA, como lo revelan múltiples estudios in vivo reportados en la literatura(24), que evalúan asociaciones entre esta adipocina y la OA, mostrando una gran heterogeneidad metodológica y de desenlaces primarios, con resultados de interpretación reservada, pero que en su gran mayoría reportan una relación positiva entre niveles circulantes séricos y en líquido sinovial con los desenlaces medidos en especial en zonas afectadas como las rodillas y caderas, y menos consistentes en el compromiso de manos. La obesidad se ha considerado durante

mucho tiempo como un factor de riesgo para la osteoartritis. Una hipótesis es que la obesidad aumenta la carga mecánica a través del cartílago articular que conduce a su degeneración. Sin embargo, la obesidad también se asocia con OA en articulaciones que no soportan peso, como articulaciones de los dedos y muñecas, lo que sugiere que los factores metabólicos también contribuyen a la alta prevalencia de OA en sujetos obesos.(4)(5)(6) Los estudios han sugerido una posible relación entre leptina y OA de las articulaciones que soportan peso. Sin embargo, ha habido pocos estudios sobre articulaciones que no soportan peso como las manos que determinen factores de riesgo para la OA. Hasta la fecha, ningún estudio ha determinado la asociación transversal entre la leptina y la OA de manos en nuestra población. La leptina podría ser un vínculo importante entre la OA de manos y la obesidad o sobrepeso, pero la evidencia epidemiológica de tal relación es limitada. Al intentar comprender los mecanismos que conducen a la destrucción de tejidos articulares en OA y la identificación de nuevos factores clave involucrados, es probable identificar nuevos objetivos terapéuticos que irán más allá del alivio sintomático, dirigidos a frenar o detener la progresión de OA. De igual forma la valoración de la progresión de daño articular en osteoartritis hasta ahora se basa en imágenes, siendo prioritario la búsqueda de bio marcadores séricos más sencillos y exactos. Los objetivos de este estudio exploratorio determinar si hay una relación transversal entre la leptina y la OA de manos en una población colombiana de pacientes mayores de 18 años.

2.Marco teórico

2.1 Tejido adiposo e inflamación

El tejido adiposo (TA) ha surgido como un órgano complejo y altamente dinámico con actividad endocrina, metabólica e inmune con roles reguladores. El TA libera una plétora de péptidos bioactivos o proteínas, moléculas inmunes y mediadores inflamatorios denominadas "adipocinas" (producidas sólo por el tejido adiposo) o adipocitocinas (primarias pero no exclusivamente producidas adipocitos)(24). Estas adipocinas proinflamatorias se incrementan en la obesidad y parecen contribuir al llamado "estado inflamatorio de bajo grado" de sujetos obesos creando un grupo de aberraciones metabólicas incluyendo complicaciones cardiovasculares y enfermedades con inflamación autoinmune.(4) Inicialmente restringido a las actividades metabólicas, las adipocinas representan una nueva familia de compuestos que pueden ser consideradas actualmente como actores clave de la compleja red de mediadores solubles implicados en la fisiopatología de enfermedades reumáticas. Es así como las adipocinas están involucradas en la fisiopatología de numerosas enfermedades, incluyendo no sólo el síndrome metabólico (resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión y procesos protrombóticos y estados proinflamatorios), sino también enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, osteoartritis (OA) y lupus eritematoso sistémico y las complicaciones cardiovasculares y metabólicas que se observan con frecuencia en los pacientes con enfermedades reumáticas. Así, las adipocinas ejercen potentes acciones moduladoras en tejidos diana y células del cartílago, sinovio, hueso y varias células inmunes(24). Por ejemplo, la obesidad se ha considerado durante mucho tiempo como un factor de riesgo para la osteoartritis. Una hipótesis es que la obesidad aumenta la carga mecánica a través del cartílago articular que conduce a su degeneración. Sin embargo, la obesidad también se asocia con OA en articulaciones que no soportan peso, como articulaciones de los dedos y muñecas, lo que sugiere que estos factores metabólicos contribuyen a la alta prevalencia de OA en sujetos obesos.(4)(5)(6). Como órgano de secreción, el TA tiene características específicas que dependen de los tipos de

depósitos de grasa (visceral o subcutánea), la célula (adipocitos maduros, células vasculares estromales y células sin grasa incluyendo macrófagos), y así sucesivamente. En la obesidad humana, el TA se caracteriza por una hipertrofia adipocitaria e hiperplasia, infiltración de macrófagos, activación celular endotelial y fibrosis. El tamaño de los adipocitos está relacionado con la desregulación de la producción de adipocinas y quimiocinas; así, los adipocitos hipertróficos modifican su expresión de mediadores proinflamatorios.(24) Los adipocitos maduros representan el 50-85% del total de los componentes del TA. Los sujetos obesos se caracterizan por un número de adipocitos ligeramente mayor que el de los individuos magros de los cuales el 10% se renueva anualmente. La grasa Intraabdominal sólo representa el 15% de la grasa total tanto en individuos obesos como magros. En los individuos obesos el TA de la grasa visceral está constituido por adipocitos, preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales (fracción estromal-vascular) y macrófagos activados derivados de la médula ósea (HLA-DR +), así como una pequeña proporción de células T CD8 +, células T asesinas naturales, mastocitos y células B. Además, en la obesidad, se produce un cambio en el equilibrio M2 (antiinflamatorio) / M1 (proinflamatorio) debido a la migración de monocitos inflamatorios de la periferia al grupo de macrófagos alrededor de los adipocitos necróticos. El M1 es responsable de los niveles circulantes de mediadores inflamatorios, determinando los factores de inflamación sistémica relacionada con la obesidad.(24) Todas las adipocinas conocidas están marcadamente desreguladas no sólo en la obesidad sino también en diabetes tipo 2 o síndrome metabólico, mientras las adipocinas tales como resistina, leptina, quimerina, y visfatina-1 implicadas en la patogénesis de la inflamación y la resistencia a la insulina se sobre expresan, y algunas adipocinas con propiedades anti-inflamatorias, tales como adiponectina y omentina, están disminuidas.

2.2 Leptina

Leptina, de la raíz griega leptos, que significa "Delgada". La leptina fue la primera hormona derivada de los adipocitos que se describe en 1994 por Zhang et al. Es un polipéptido no glucosilado de 146 aminoácidos y 16 KDa codificados por el gen obese (ob) en el cromosoma 7q31.3. Su estructura tridimensional es muy similar a los miembros de citocinas de cadena larga helicoidales, tales como interleuquina (IL) - 6, IL - 11, IL - 12, y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La estructura parecida a una citoquina de la leptina es indicativa de su función en la regulación de las respuestas

inmunes. La leptina es principalmente producida en el tejido adiposo blanco (TAB) por adipocitos maduros, pero la grasa parda (TAP), intestino, placenta, glándulas mamarias, epitelio gástrico fundico, músculo esquelético, cerebro, articulaciones (condrocitos, sinoviocitos, y almohadillas de grasa infrapatelar [IFP]), y hueso (osteofitos) también lo producen. Su concentración fluctúa día, con su pico durante la noche, por lo general siendo mayor en mujeres pospuberales. La producción de leptina ha mostrado una correlación positiva con el IMC y la masa grasa. La expresión de Leptina también está regulada por una amplia gama de mediadores tales como lipopolisacárido (LPS) y citosinas (factor de necrosis tumoral- (TNF-) α , IL-6 e IL-1 β) durante las respuestas inflamatorias agudas(24)(5)(4).

Esta hormona disminuye la ingesta de alimentos mediante la inducción de factores anorexígenos como la cocaína-anfetamina relacionado trascrip(CART) y aumenta el consumo de energía suprimiendo neuropéptidos orexigénicos tales como como el neuropéptido Y (NPY)(4). La coexistencia de un aumento del contenido de grasa corporal y obesidad en modelos animales y humanos se correlaciona con mayores niveles de leptina; esto se interpreta ampliamente como evidencia de "resistencia a la leptina", que se ha explicado por una disminución en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica y por inhibidores de la señalización de la leptina a nivel hipotalámico.(24) Los niveles de circulación en el individuo magro normal son 5- 15 ng / ml, mientras que en los sujetos con obesidad, estos niveles puede alcanzar los 100 ng / mL y superar los 250 ng / mL en los pacientes obesos mórbidos.

2.2.1 Receptores de leptina

La leptina ejerce sus acciones biológicas a través de su receptor dimerizado. Los receptores de leptina (OBRs) están codificados por el gen de la diabetes (db)(5). Seis isoformas del receptor de leptina (OB-R) han sido identificadas, 4 isoformas cortas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf), una isoforma soluble Ob-Re, y la isoforma más larga (Ob-Rb), que es el único con una concentración del dominio intracelular completa capaz de transducir la señal de unión a la leptina. Ob-Rb muestra una homología de secuencia con los receptores miembros de la clase I de la citocina (gp130) que incluye el IL-6R, el receptor del factor inhibidor de leucocitos (LIFR), y el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos G-CSFR. El Ob-Rb se expresa en el cerebro, eritrocitos, células

blásticas, células madre hematopoyéticas CD34 + y varias subpoblaciones de CD4 + y CD8 + de células T y B, células dendríticas, monocitos, neutrófilos, macrófagos y las células asesinas naturales (NKs). El Ob-Rb carece actividad tirosina quinasa intrínseca. Sin embargo, ha sido demostrado tener las capacidades de señalización del tipo IL-6R (gp130), activando Janus quinasas (JAK) 2, transductores de señal, y activadores de la transcripción (STAT) 3 vía de señalización. Sin embargo se han descrito vías alternativas en las células inmunes tal como quinasa activada por señal extracelular (ERK) 1/2, p38, Jun Quinasas N - terminales (JNK), proteína quinasa C (PKC), fosfatasa 2 que contiene dominio de Src - homología 2 (SHP2) / proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2) y fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) / K9 / proteína quinasa B (AKT). Esta hormona circula en una forma libre activa y unida a proteínas plasmáticas y al receptor soluble isoforma (Ob - Re).(24)

2.2.2 Leptina y respuesta inmune

Los efectos centrales de la leptina en la inmunidad innata implican la activación de la proliferación y la fagocitosis de monocitos / macrófagos, la quimiotaxis de neutrófilos, la liberación de radicales de oxígeno por estas células, y la activación de células NK. La leptina también aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-12) por los macrófagos.

En la respuesta inmune adaptativa, la leptina estimula la proliferación de células T naïve y producción de IL-2 a través de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). Además la Leptina tiene un papel importante en promover la polarización hacia la respuesta Th1. Los estudios en humanos han demostrado el papel de leptina en la activación de linfocitos. La leptina sola no puede inducir la proliferación y activación de linfocitos T maduros circulantes a menos que se coadministre con otros inmunoestimulantes no específicos (PHA o Con A), en cuyo caso, la leptina da lugar a la inducción de marcadores de activación de fase temprana (CD69) y marcadores de activación tardía (CD25 y CD71) tanto en linfocitos CD4 y linfocitos CD8. Además, se ha demostrado que los Treg (Linfocitos T reguladores) producen leptina y expresan su receptor. La leptina actúa como una señal negativa en la proliferación de la célula Treg.(24)

En los últimos años, se han hecho importantes avances para aclarar la participación de la leptina en promover patologías autoinmunes y reumáticas, particularmente artritis reumatoide, osteoartritis, y lupus eritematoso sistémico (LES).(4).

2.2.3 Leptina en la osteoartritis

La adipocina leptina parece tener un papel proinflamatorio en el proceso de la osteoartritis, induciendo la producción de sustancias proinflamatorias en los condrocitos(2). La Leptina y Ob-Rb se han aislado de condrocitos, sinoviocitos, osteofitos, e IFPs (Grasa infrapatelar) de pacientes con OA(24). Un estudio seminal demostró que el déficit de leptina (ob / ob) en ratones hembra C57BL76J deficientes también en receptores de leptina (db / db) tuvieron un aumento de diez veces en la adiposidad y la obesidad mórbida comparado con los controles. Sin embargo, no tuvieron un aumento de la incidencia de OA de rodilla. A nivel de inflamación sistémica los niveles de citoquinas permanecieron sin cambios, y el nivel óseo subcondral la morfología no se alteró, lo que sugiere que la obesidad sola fue incapaz de inducir OA de rodilla. Los resultados señalan un papel preponderante para la leptina en el desarrollo de la OA mediante la regulación tanto de la respuesta inmunológica como ósea(25). Por otro lado, la inyección in vivo de leptina en las articulaciones de rodilla de rata mostraron degradación del cartílago aumentando las MMP y cisteína proteasas in vitro, se ha demostrado que los condrocitos de OA producen más leptina que condrocitos normales, y estimula a los condrocitos a secretar TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, oncogén relacionado con el crecimiento (GRO), y MCP-1 y reduce la proliferación de condrocitos OA. Con respecto a las vías de señalización de leptina en OA, que implica MAPKs (p38, JNK y MEK) y NF- κ B como ya se ha demostrado en los cultivos de condrocitos tratados con leptina humana recombinante. La leptina induce la degradación de aggrecan mediante la regulación positiva de la desintegrina y la metaloproteinasa con motivo de trombospondina- (ADAMTS-) 4, 5 y 9 y MMP - 1, MMP - 2, MMP - 3, MMP - 9 y MMP - 13. La leptina también ha participado en la expresión de citoquinas proinflamatorias por sinoviocitos (IL-6, IL-8), condrocitos (IL-1 β), explantes de cartílago (IL-6, IL-8, PGE2) mediante la activación de la expresión de NF- κ B, VCAM-1 por los condrocitos vía JAK2 y PI3K vía de señalización y apoptosis de condrocitos, pérdida del fenotipo y disminución de la proliferación(24)(5). La leptina también se sinergiza con IL-1 β , una citoquina pro inflamatoria clásica implicada en el daño del cartílago y la producción de iNOS,

prostaglandina E2 (PGE2) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) en condrocitos humanos(2). En la OA, se ha demostrado que la leptina actúa como un agente proinflamatorio por disminución en la capacidad de migración de las células progenitoras condrogenicas, induciendo citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz-(MMP-) 1, 2, 3, 9 y 13 y la senescencia del condrocito senescencia mediante la activación de la vía p53 / p21 como así como el óxido nítrico (ON). El ON promueve la apoptosis, pérdida de fenotipo del condrocito y activación de MMPs. También hay una diferencia en la expresión del receptor de la leptina (Ob-Rb) entre el compartimento lateral y medial, con una expresión más grande del receptor en el último, y esto podría estar asociado con el daño asimétrico en esta enfermedad en la rodilla.(32) No obstante, los condrocitos y los sinoviocitos no son únicos objetivos de la leptina; los osteoblastos son también un objetivo importante de la acción de la leptina. Los osteoblastos subcondrales producen dos veces más leptina y Ob-Rb que las células normales, y esta alteración en la producción de OA osteoblastos podría ser responsable, en parte, de la diferenciación y proliferación de los osteoblastos y los niveles elevados de actividad de la fosfatasa alcalina, liberación de osteocalcina , colágeno tipo I y producción de TGF- β 1 (marcadores del metabolismo en los osteoblastos), ya que los ensayos de inhibición de la leptina con piceatannol y tyrphostin (inhibidores selectivos de JAK2 / STAT3 y JAK1 / STAT3, respectivamente) o con el uso de anticuerpos contra la leptina o el uso de ARN de interferencia pequeño (siRNA) redujo la expresión de MMP-13, los marcadores metabólicos en los osteoblastos, y la osificación endocondral y mineralización ósea(8).

Tabla 1. Effects of adipokines on OA pathogenesis

TABLE 1: Effects of adipokines on OA pathogenesis.

	Cartilage	Bone	Proteases	Cytokines	Inflammation
Leptin	↓ chondrocyte proliferation	↑ osteoblast proliferation	↑ MMP1, MMP-13	↑ IL-1 β , IL-6	↑ NOS2, iNOS
	↓ proteoglycan synthesis	↑ ossification	↑ MMP3, MMP2/9	↑ TNF- α , TGF- β 1, IGF-1	↑ PGE ₂ , COX-2
	↑ type I collagen synthesis	↑ alkaline phosphatase	↑ ADAMTS-4, ADAMTS-5, ADAMTS-9	↑ IL-8, GRO, MCP1	↑ uCTX-II
		↑ osteocalcin	↑ cysteine proteases	↓ FGF	↑ sCOMP

Los estudios in vivo existentes que evalúan la relación entre leptina y OA muestran una gran heterogeneidad en sus desenlaces primarios, incluyendo valoraciones radiológicas, escalas de dolor y funcionalidad entre otras, con desenlaces que en su mayoría se

muestran a favor de una relación positiva entre niveles circulantes séricos y en líquido sinovial y los desenlaces medidos en especial en zonas afectadas como las rodillas y caderas. A continuación se resumen los datos principales de los estudios. Stannus et al (9), encontraron que los niveles en sueros de leptina se relacionaron con reducciones en el espesor del cartílago a nivel de las rodillas en diferentes compartimientos, medido por resonancia magnética nuclear en secuencias STIR (supresión grasa) y T1 en casos de osteoartritis en un grupo de 163 pacientes en su mayoría mujeres, sugiriendo que estos desenlaces fueron mediados por la leptina. De igual forma Karnoven- Guteriez et al (10), en un estudio de base poblacional de una cohorte de Michigan encontraron que los niveles séricos de leptina se asociaron con OA de rodilla prevalente e incidente: mediante tres visitas de seguimientos apartadas entre sí aproximadamente tres meses cada una y toma de radiografías en cada visita, evidenciaron que un aumento de 5 ng / ml en el nivel sérico de leptina se asoció con un 38% mayor probabilidad de prevalencia de OA de rodilla (odds ratio [OR] 1,38, Intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 1,26 - 1,52) y un 31% mayor de probabilidades de OA de rodilla incidente (OR 1,31; IC del 95%: 1,21-1,41) después del ajuste para covariables, incluyendo el índice de masa corporal. Staikos et al (26) determinaron los niveles plasmáticos y en líquido sinovial de diferentes adipocinas y el receptor de leptina soluble (sOB-R) en 96 pacientes con OA de rodilla en diferentes estadios, encontrando que la leptina plasmática se correlacionó positivamente con la gravedad de la OA de la rodilla medida por escala radiográfica. Perriccio et al(14), en un estudio compuesto de 78 pacientes con OA de rodillas y caderas encontró después de un análisis de ajuste por edad, índice de masa corporal y grados de severidad de la enfermedad que niveles más altos de leptina se asociaban con una mayor carga de dolor (autoconteo de articulaciones dolorosas) especialmente entre mujeres. Midiendo un similar desenlace, Lubekke et al (27), realizaron un estudio transversal que incluyó 219 pacientes con OA primaria de cadera y rodilla sometidos a reemplazo articular, midiendo a nivel de líquido sinovial las concentraciones de leptina obtenidas el día de la cirugía. El resultado principal fue la gravedad del dolor medida antes de la operación utilizando las escalas de dolor WOMAC y VAS, encontrando que el dolor articular se asocia con concentraciones de leptina, especialmente entre las mujeres obesas. Van Spil et al(16), realizaron en una cohorte de 1002 pacientes en fase sintomática temprana de OA de rodilla y de cadera, con seguimiento radiológico a 2 años y 5 años, la medición sérica de leptina y otras adipocinas, encontrando que la leptina tuvo una asociación positiva con la progresión de la enfermedad, pero no después

de ajustar el análisis estadístico por el índice de masa corporal. En 2014, Bas et al(15), realizaron un estudio de corte transversal que evaluó a los pacientes con OA de rodilla y cadera sometidos a artroplastia total, donde se determinaron concentraciones séricas y en líquido sinovial de citocinas y adipocinas en muestras obtenidas el día cirugía. El principal resultado fue la gravedad del dolor medida preoperatoriamente usando escalas de dolor, encontrando una conexión entre concentraciones de varias adipocinas en especial la Leptina y la severidad del dolor preoperatorio. En un estudio in vitro Pallu et al (17), tomaron condrocitos aislados de pacientes con OA y variados índices de masa corporal (IMC) los cuales fueron tratados con 20, 100 o 500 ng / ml de leptina, encontrando que a concentraciones 20 ng / ml la leptina no fue capaz de modular la expresión génica en los condrocitos, excepto para la MMP-13. Los niveles más altos de leptina indujeron la expresión de IGF-1, colágeno tipo 2, TIMP-2 y MMP-13. Hussein et al (18), en un estudio que incluyó 84 pacientes obesos con OA primaria de rodilla a quienes se midieron el nivel sérico de leptina, metaloproteinasa-13 de matriz (MMP13), interleucina-1b (IL1b), factor de necrosis tumoral (TNF-a), óxido nítrico (NO) y su correlación con el impacto funcional y dolor, encontrando una correlación positiva con cada uno de ellos ($p < 0,0001$ para todos). Richter et al (28), realizaron un estudio de setenta y tres pacientes con OA de rodilla, obesos y de peso normal, que fueron evaluados clínicamente y por radiografías, encontrando que las concentraciones de leptina fueron significativamente mayores ($p = 0,001$) en los pacientes obesos y positivamente correlacionados ($R = 0.63$) con el grado radiológico de severidad, pero sólo en el grupo de peso normal. Finalmente en un metanálisis de Zhang et al(29), donde se seleccionaron 11 estudios clínicos por su alta calidad y relevancia para el tema que contenían un total combinado de 3.625 pacientes reveló que el aumento de los niveles de expresión de leptina están asociados con la severidad de la enfermedad en pacientes con OA, especialmente entre los pacientes femeninos. En la OA de compromiso en manos los resultados de los estudios in vivo disponibles parecen no mostrar una asociación tan contundente. Tal es el caso del estudio de Yusuf et al (30), donde en 164 pacientes, con OA de mano, se encontró que los niveles de leptina no se asociaron con progresión radiográfica en el seguimiento a seis años. Así mismo Massengale et al(19), en un estudio de base poblacional (Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición (NHANES III)), buscaron la relación entre la osteoartritis de la mano y leptina sérica entre una muestra nacional de 1.056 personas. Sin encontrar ninguna evidencia que apoyara la hipótesis de que la leptina sérica está asociada con la OA de mano. Sin

embargo, la obesidad también se asocia con OA en articulaciones que no soportan peso, como las de los dedos y muñecas, lo que sugiere que estos factores metabólicos contribuyen a la alta prevalencia de OA en sujetos obesos(6). Basándose en estos estudios, los niveles de expresión la leptina pueden ser un factor de riesgo en la OA y podría utilizarse como un biomarcador muy sensible para predecir la gravedad de la enfermedad, dolor y daño del cartílago.

3. Metodología

3.1 Pregunta de investigación

¿Son los niveles séricos de Leptina mayores en pacientes adultos con sobrepeso u obesidad con osteoartritis de mano, comparados con pacientes sanos con IMC normal?

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo General

Determinar si las concentraciones de Leptina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria de mano procedentes de la consulta externa del servicio de reumatología son mayores al compararlos con controles sanos.

3.2.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas de un grupo de pacientes de la consulta externa del servicio de reumatología con OA primaria de mano.
- Determinar los niveles séricos de leptina en un grupo de pacientes con OA primaria de mano.
- Determinar la relación entre la leptina y severidad de la enfermedad por escala radiográfica.
- Determinar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la enfermedad por escala radiográfica.

3.3 Tipo de estudio

Estudio de corte transversal, analítico.

3.4 Población de estudio

Se realizó un muestreo por conveniencia. Durante el periodo de julio del 2017 a Noviembre del 2017 fueron recolectadas muestras de sangre y radiografías de mano de un grupo de pacientes colombianos mayores de 18 años procedentes de la consulta externa del servicio de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia con diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis primaria de mano. El diagnóstico de OA primaria de mano, fue hecho de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.(21) Así mismo fueron recolectadas muestras de sangre y radiografías de mano de un grupo de controles.

3.5 Criterios de inclusión

Pacientes con osteoartritis (OA)

1. Pacientes mayores de 18 años con evidencia clínica de OA primaria de mano que cumplan criterios diagnósticos del ACR(21).
2. \geq de 2 en escala de severidad de K/L en la radiografía
3. Deseo participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado.

Controles sanos:

- Pacientes mayores de 18 años sin evidencia clínica de OA, enfermedades autoinmunes o inflamatorias
- Deseo participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado

3.6 Criterios de exclusión de los pacientes con OA y sanos

- Pacientes con OA secundaria.
- Antecedente de cirugía en articulaciones de las manos.
- Antecedente de trauma o lesión del ligamento de la mano.
- Pacientes con cuadro infeccioso activo.
- Enfermedades reumáticas o sistémicas que causen artritis o artropatía distintas a la OA.
- Historia de uso de corticoides en los últimos 3 meses.
- Clínica que sugieran cualquier otra condición inflamatoria crónica a criterio del médico tratante.
- Pacientes con sobrepeso u obesos que estén en algún programa de reducción de peso.

3.6.1 Clasificación radiológica y evaluación de la severidad de la osteoartritis

Las radiografías de mano fueron aportadas por el paciente, con un intervalo máximo de 6 meses previos a la toma la muestra de sangre, adicionalmente se analizaron los estudios radiológicos por dos médicos entrenados a partir de radiografías anteroposteriores de las articulaciones afectadas, de acuerdo con el sistema de clasificación de Kellgren y Lawrence (KL) como sigue: grado 0, sin cambios radiológicos; Grado 1, estrechamiento dudoso del espacio de las articulaciones y posibles formaciones osteofíticas; Grado 2, osteofitos definidos y posible estrechamiento del espacio articular; Grado 3, osteofitos múltiples moderados, estrechamiento definitivo del espacio articular, esclerosis y posible deformidad de los contornos óseos; Grado 4, osteofitos grandes, marcado estrechamiento del espacio articular, esclerosis severa y deformidad definida de los contornos óseos.(22)

3.6.2 Toma de peso/talla y cálculo de IMC

Durante la consulta como parte del examen médico fueron tomadas medidas de peso y talla en un instrumento debidamente calibrado con miras al cálculo del índice de masa corporal según la fórmula de $IMC = \text{peso en kg} / \text{talla en cm}^2$. Se consideró obesidad o sobrepeso todo $IMC > 25$ peso en kg / talla en cm^2 .

3.6.3 Toma y procesamiento de la muestra

Las muestras de sangre fueron tomadas y transportadas por personal entrenado. Se extrajeron 2 tubos de tapa amarilla, aproximadamente 10 ml de sangre, se centrifugaron a 3500 r.p.m. El transporte fue llevado a cabo en neveras plásticas adecuadas para tal fin a -4°C aproximadamente, para posteriormente extraer el suero mediante micro pipetas por personal entrenado, para almacenarlas en alícuotas a -70° , donde se realizaron los respectivos análisis ulteriores una vez se recolectaron el número suficiente de pacientes. Una vez procesadas las muestras, se procedió a la destrucción y respectiva eliminación de acuerdo a los estándares del laboratorio.

3.6.4 Cuantificación de leptina

Se tomaron una muestras de sangre (5ml) por paciente, recolectadas en tubos separadores de suero, se permitió formación de coagulo por 30 minutos y se centrifugaron por 15 minutos a 1000g a temperatura ambiente. El suero resultante fue removido y almacenado a -70°C hasta su uso. Los niveles de leptina se determinaran mediante técnica de ELISA usando el kit DIASOURCE LEPTIN ELISA 96 TESTS, de acuerdo a los protocolos de manufactura del fabricante realizando doble medición en cada muestra para evitar valores erróneos relacionados con el procesamiento. Con una sensibilidad de 0,1 ng/ml, y rangos de detección entre 1-55 ng/ml.

Variables

Nombre	Tipo	Unidad de medida
Osteoartritis de mano	Cualitativa/Dicotómica	Si/No
Leptina	Cuantitativa / Continua	ng/ml
Edad	Cuantitativa/discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Obesidad o sobrepeso	Cualitativa/Dicotómica	Si/No
Severidad Cambios Radiológicos	Cuantitativa/discreta	K/L 2, 3 o 4

4. Análisis estadístico

El análisis de la información se realizó utilizando un Software estadístico stata (13.0). La descripción de variables clínicas en cuanto a edad, sexo, índice de masas corporal, cambios radiológicos articulares, se realizó a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión y resumen según su distribución estadística y la naturaleza de la variable. Se realizó una prueba de rangos de Wilcoxon para evaluar de forma exploratoria la significancia estadística de la diferencia de los valores de Leptina sérica entre los dos grupos de enfermos y controles. Así mismo se realizó una prueba de Kruskal-wallis para evaluar la relación entre la leptina y severidad de la OA por radiografía. Finalmente, se realizó una prueba de chi-cuadrado para evaluar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la OA por radiografía. Se consideró un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

5. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado previamente por comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional y los comités hospitalarios donde se reclutaron pacientes.

La participación de los individuos del estudio fue completamente voluntaria, se solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo A) donde se encuentra consignada la información necesaria del proyecto, los objetivos, los riesgos de la participación, expresados en lenguaje cotidiano, además se resolvieron las inquietudes que pudieronn surgir durante el desarrollo del protocolo de la investigación.

El presente estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. De acuerdo al artículo 11 de la misma resolución se pueden identificar dos categorías de riesgo para el presente estudio:

Riesgo mínimo: Examen físico de diagnóstico, extracción de sangre por punción venosa única de aproximadamente 10 cc de sangre para extracción y análisis de concentraciones de leptina.

Riesgo mayor que el mínimo: Un estudio radiográfico en proyección Antero-posterior de mano al paciente le confiere exposición a una dosis de radiación de 0.001 mSV que le supone al paciente un riesgo insignificante (menos de 1 en 1 millón) de desarrollar cáncer después del examen según el Colegio Americano de Radiología.

El manejo de la historia clínica y demás información recolectada se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización de un comité de investigación y ética.

El presente estudio no pretendió evaluar recursos profilácticos, tampoco terapéuticos en el tratamiento de la OA de mano. Los pacientes continuaron con el esquema de tratamiento sintomático validado en las guías de manejo actual de la OA mano.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

Durante el periodo de julio del 2017 a Noviembre del 2017 fueron recolectadas muestras de sangre y radiografías de mano de un grupo de 44 pacientes con OA primaria de mano que cumplían los criterios de inclusión, así como muestras de sangre y radiografías de 30 controles que también cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Las características clínicas de los grupos se presentan en la tabla 2, donde se muestra un predominio del sexo femenino en los dos grupos, con una edad promedio de 62 años para los dos grupos y un IMC en promedio más alto pero no estadísticamente significativo para los controles, así mismo porcentajes similares de distribución de obesidad o sobrepeso entre los grupos.

Tabla 2. Características pacientes y controles.

	Pacientes con OA de mano (n=44)	Grupo Control (n=30)
Sexo femenino n (%)	42 (95%)	19 (63%)
Edad en años (media± D.E)	62,7 ±8,0	62.5 ±7,5
IMC (media± D.E)	25,51 ±3,6	26.06 ±3.2
Obesidad o Sobrepeso n (%)	22 (50%)	13 (43%)
Leptina ng/ml (media± D.E)	13,11 ±11,4	10,98 ± 11.7

Las medias de los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes fueron mayores comparados con los controles, como se muestra en la tabla 1. Esta diferencia entre los niveles de leptina de pacientes con OA y controles mostró una asociación que fue estadísticamente significativa ($p = 0.046$).

Sin embargo, la diferencia entre las medias de los niveles séricos de leptina en las mujeres de los dos grupos fue mayor en el grupo control como se muestra en la tabla 3, la cual no fue estadísticamente significativa ($p = 0.91$). En el subgrupo de hombres la diferencia entre los niveles promedio de leptina entre pacientes con OA y controles fue estadísticamente significativa ($p = 0.025$) a favor de los controles, no obstante el bajo número de pacientes hombres con OA (2 en total), obligan a tomar con reserva este resultado.

Tabla 3. Niveles promedio leptina mujeres en ambos grupos

	Pacientes con OA de mano mujeres (n=41)	Grupo Control mujeres (n=19)
Leptina ng/ml (media± D.E)	13,71 ±11,4	14,31 ± 11.7

Así mismo la diferencia entre los niveles promedio de leptina entre los dos grupos no se mantuvo estadísticamente significativa al comparar a los pacientes y controles según su categorización de obesidad/sobrepeso o peso normal de acuerdo al IMC ($p=0.39$), a pesar de que las medias en el grupo de pacientes fueran mayores que en el grupo control como lo muestra la tabla 4.

Tabla 4. Niveles promedio de leptina según condición de obesidad/sobrepeso y peso normal.

	Obesidad o Sobrepeso (n=40)	Peso Normal (n=34)
Pacientes - Leptina ng/ml(media± D.E)	19,12 ±11,5 (n=22)	7,09 ±11,4 (n=22)
Controles - Leptina ng/ml (media± D.E)	14,40 ±11.7 (n=18)	5.85 ±11.1 (n=12)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de leptina (tabla 5), según los diferentes grados de severidad de la enfermedad clasificada por escala radiográfica Kellgren y Lawrence (KL) ($p= 0,94$), ni tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativas según la categorización de obesidad/sobrepeso o peso normal de acuerdo al IMC y los diferentes grados de severidad de la enfermedad por escala radiográfica Kellgren y Lawrence (KL) ($p= 0,88$).

Tabla 5. Niveles promedio de leptina según severidad de la enfermedad por escala radiográfica de Kellgren y Lawrence (KL)

Pacientes n=44 (%)	Leptina (media) ng/ml (media± D.E)
K/L grado2 n= 5 (11%)	13,6 ±10,1
K/L grado 3 n=23 (52%)	12,23 ±9,87
K/L grado 4 n=16 (37%)	14,21 ±14,20

En conclusión, los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes con OA de manos primaria de nuestro estudio fueron mayores comparados con los controles, con una asociación estadísticamente significativa. Esta diferencia no se mantuvo estadísticamente significativa en el subgrupo de mujeres, ni en el subgrupo de pacientes con obesidad o sobrepeso. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los diferentes grados de severidad de la enfermedad por escala radiográfica Kellgren y Lawrence (KL) y los niveles medios de leptina, ni con la condición de obesidad/sobrepeso o peso normal de acuerdo al IMC de los pacientes. Nuestros hallazgos podrían proporcionar una idea de la importancia potencial de la leptina en la OA de manos. Hallazgos que deben ser interpretados con cautela a la luz de las limitaciones del estudio, y se pone de manifiesto la necesidad de la realización de nuevas investigaciones en nuestra región, con mayor población que permitan confirmar nuestros hallazgos.

6.2 Recomendaciones

Las limitaciones de nuestro estudio revelan que al realizar el análisis de subgrupos de mujeres, que fueron el mayor porcentaje de los dos grupos, se pierde la asociación estadísticamente significativa entre OA de manos y leptina sérica, toda vez que el grupo de pacientes de nuestro estudio posee un mayor número de mujeres, y como es conocido ampliamente en la literatura, los niveles séricos de leptina son proporcionalmente mayores en mujeres comparado con los hombres, gracias a su mayor proporción de tejido adiposo blanco (TAB) en proporción a la grasa total(3), se podría considerar este como factor confusor, no obstante es probable que una mayor cantidad de pacientes y controles sean capaces de encontrar diferencias estadísticamente significativas aun en el subgrupo de mujeres, no reveladas por el pequeño número de pacientes y controles de nuestro estudio. Así mismo es evidente en nuestro estudio que la diferencia entre los niveles promedio de leptina entre los dos grupos no se mantuvo estadísticamente significativa al comparar a los pacientes y controles según su categorización de obesidad/sobrepeso o peso normal de acuerdo al IMC, por lo que a partir de nuestros hallazgos no es posible apoyar la hipótesis demostrada recientemente por Kroon et al (31) en su trabajo expuesto en la reciente reunión del colegio americano de reumatología en San Diego , California del año 2017, donde se concluyó a partir del análisis de sus datos que la leptina media de forma parcial una asociación entre el IMC y la OA de mano. Finalmente nuestro estudio no reveló asociación alguna entre la severidad de la enfermedad medida por escala radiológica y los niveles de leptina y de forma indirecta con la presencia de obesidad o sobrepeso, hallazgo limitado por el diseño de corte transversal de nuestro estudio.

Este es el primer estudio en población de pacientes colombianos y primero en Latinoamérica con pacientes que padecen OA primaria de mano que evalúa de forma transversal los niveles séricos de leptina y su posible asociación con la enfermedad. Las limitaciones de este estudio incluyen el bajo número de pacientes, que puede influir en la detección de diferencias significativas entre pacientes y controles. Al tratarse de un estudio de diseño con corte trasversal, solo se puede establecer asociaciones, más no una relación de causalidad. Finalmente es importante resaltar que a la fecha no se conocen los niveles séricos de referencia para nuestra población de leptina. Se requerirán estudios posteriores con el suficiente poder estadístico y con diseños

adecuados para confirmar el probable papel etiopatogenico de la leptina en la OA de mano.

A. Anexo: Consentimiento informado

Servicio de Reumatología

Universidad Nacional de Colombia

Formato de consentimiento informado

Título: **Niveles de Leptina sérica en pacientes con osteoartritis primaria de mano**

Apreciado paciente:

En esta institución se adelanta la creación del banco de muestras biológicas de la unidad de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, ubicada dentro de la universidad en la facultad de farmacia, edificio 450, laboratorio 317 y a cargo del grupo de investigación de reumatología de la Universidad Nacional que está adscrita al programa de medicina interna de la facultad de medicina. Por esta razón queremos solicitar su participación, la cual es completamente voluntaria, pudiendo decidir no participar, retirarse o restringir la muestra en cualquier momento sin que esto afecte sus controles y atención medica prestada.

Para la sociedad colombiana es de suma importancia el estudio de las enfermedades reumatológicas como es su caso, dado que tienen implicación en el desarrollo de la enfermedad y tratamientos.

En este banco se almacenaran muestras de sangre y derivados (células, ADN) de esta de personas con enfermedades de importancia clínica y/o social, así como de personas sanas que servirán de controles en algunos casos. Dichas muestras se obtienen de la punción venosa y recolección de sangre en tubos que serán después procesados y almacenados, siempre bajo las mejores técnicas, previas medidas de asepsia y antisepsia que minimicen complicaciones como infección y sangrado. Una vez obtenidas las muestras estas se emplearan en estudios a cargo de miembros del grupo de investigación que tengan aprobación ética de un comité.

En esta oportunidad se medirá una molécula en la sangre que es secretada por células del cuerpo conocida con el nombre de leptina, para determinar si su nivel en sangre en algún momento se podría relacionar con la enfermedad que usted padece en sus manos conocida como osteoartritis.

Es importante que usted sepa que las muestras obtenidas no pueden ser empleadas para otros fines distintos a la investigación actual o futura, de la misma forma estas muestras no podrán ser vendidas o negociadas bajo ninguna circunstancia. Adicionalmente se guardaran algunos datos personales y de la enfermedad siempre guardando el derecho a la confidencialidad tanto de estos como de las muestras en caso de que se usen en futuros estudios mientras la muestra este en buen estado y entre el periodo útil de almacenamiento, en caso contrario dichas muestras serán destruidas como material biológico.

Durante el estudio podrá plantear preguntas adicionales para aclarar las dudas. Si Ud. acepta participar, el estudio no tendrá ningún costo y tampoco se ofrecerá ninguna compensación monetaria. Usted y su médico tratante podrán conocer sus resultados de los exámenes en este momento o de investigaciones futuras y tener una explicación sobre los mismos con los especialistas en reumatología que forman parte del grupo investigador. Los resultados se publicarán en revistas científicas como datos agrupados y no individuales. En estas publicaciones no se incluyen los nombres de los pacientes.

Al firmar este consentimiento reconoce que ha entendido las condiciones y objetivos del estudio, está satisfecho con la información brindada por el médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo, se le dio la oportunidad de resolver las dudas y comprende el alcance, beneficios y riesgos que conlleva su participación.

Si tiene alguna duda sobre el tipo de investigación que se realiza o ve vulnerado sus derechos, debe comunicarse con el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, al número 3165000 Ext. 15049 o a los docentes de la unidad de reumatología del departamento de medicina interna en el 5 piso de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

Bibliografía

1. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11(1):35–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266449>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4374654>
2. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - A link between obesity and osteoarthritis: Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103–8.
3. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017.
4. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *Sci World J* [Internet]. 2011;11:1932–47. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2011/290142/>
5. Scotece M, Mobasher A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci* [Internet]. 2015;140:75–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.025>
6. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-facsinay A, Stojanovic-susulic V, Degroot J, Osch G Van, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis : a systematic review. 2010;(5):761–5.
7. N.A. H. Correlation between serum leptin, cytokines, cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2016;38(2):117–22. Available from: <http://www.elsevier.com/journals/the-egyptian-rheumatologist/1110-1164>
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18a&NEWS=N&AN=604921930>
8. Mutabaruka M-S, Aoulad Aissa M, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local

- leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010;12(1):R20. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2925>
9. Stannus OP, Cao Y, Antony B, Blizzard L, Cicuttini F, Jones G, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults. 2015;m:82–8.
 10. Harlow ND, Mancuso P, Jacobson JON, Karvonen-gutierrez CA, Leon CFMDE, Nan BIN, et al. Association of Leptin Levels With Radiographic Knee Osteoarthritis Among a Cohort of Midlife Women. 2013;65(6):936–44.
 11. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavridou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(6):1077–83.
 12. Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Lädermann A, Bas S, et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop*. 2013;37(10):2071–9.
 13. Gross JB, Guillaume C, Gegout-Pottie P, Mainard D, Presle N. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: Association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):17–25.
 14. Perruccio A V, Mahomed NN, Chandran V, Gandhi R, Perruccio A V, Mahomed NN, et al. Plasma Adipokine Levels and Their Association with Overall Burden of Painful Joints among Individuals with Hip and Knee Osteoarthritis Plasma Adipokine Levels and Their Association with Overall Burden of Painful Joints among Individuals with Hip and Knee . 2014;41(2).
 15. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Lübbecke A. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis : different associations in hip and knee. 2014;2577–83.
 16. Spil WE Van, Welsing PMJ, Kloppenburg M, Bierma-zeinstra SM, Bijlsma JWJ, Mastbergen SC, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis : data from CHECK. *Osteoarthr Cartil*. 2012;20(11):1278–85.
 17. Pallu S, Francin P, Guillaume C, Gegout-pottie P, Netter P, Mainard D, et al. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. 2010;
 18. Hussein NA. Egyptian Society of Rheumatic Diseases Correlation between serum leptin , cytokines , cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2016;38(2):117–22.

19. Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(3):R132. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3446514&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(7):1282–4. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2010.146282>
21. Brown C, Cooke TD, Daniel W, Greenwald RGR, Hochberg M, Howell D, et al. Arthritis & Rheumatism THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REPORTING OF OSTEOARTHRITIS OF THE HAND. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1990;33(6):1601–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242058>
22. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–502.
23. Conde J, Scotcece M, López V, Gómez R, Lago F, Pino J, et al. Adiponectin and Leptin Induce VCAM-1 Expression in Human and Murine Chondrocytes. *PLoS One*. 2012;7(12):1–7.
24. Azamar-Ilamas D, Hernández-molina G, Ramos-ávalos B, Furuzawa-carballeda J. Review Article Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. 2017;2017.
25. Guilak F, Ph D. NIH Public Access. 2010;60(10):2935–44.
26. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas D, Tavridou A. Original article The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. 2013;(February):1077–83.
27. Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Lädermann A, Bas S. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis ? 2013;
28. Richter M, Trzeciak T, Rybka JD. Correlations between serum adipocytokine concentrations , disease stage , radiological status and total body fat content in the patients with primary knee osteoarthritis. 2016;
29. Zhang P, Zhong Z, Yu H, Liu B. Significance of Increased Leptin Expression in Osteoarthritis Patients. 2015;
30. Yusuf E, Ioan-facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-wieringa I, Kwekkeboom J,

- Slagboom PE, et al. Association between leptin , adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. 2011;1282–4.
31. F.P.B. Kroon, A. Veenbrink, R. de Mutsert, A.W. Visser, Saskia le Cessie FRR and MK. No Title. In: Leptin and Adiponectin Mediate the Association between Body Mass Index and Hand and Knee Osteoarthritis. San Diego Convention Center: Presentation Number: 2209; 2017.
 32. Zhao X, Dong Y, Zhang J, Li D, Hu G, Yao J, et al. Leptin changes differentiation fate and induces senescence in chondrogenic progenitor cells. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2188.
 33. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(July):1–14.