

# Leptina e Hipertensión

## Leptina and hypertension

Freddy Contreras<sup>1</sup>, Mary Lares<sup>2,3</sup>, Rafael Gutiérrez<sup>2</sup> y Manuel Velasco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Internista, Profesor Asociado de Fisiopatología, FM-UCV, Caracas, Venezuela. Centro Médico Docente Los Altos Carrizal-Miranda.

<sup>2</sup>Doctores en Biología y Profesor Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina.

<sup>3</sup>Coordinador del Área de Investigación del Servicio de Endocrinología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup>Farmacólogo clínico. Profesor Titular de Farmacología. Escuela de Medicina JM Vargas-UCV  
E-mail: sicontreras2009@gmail.com.

Recibido: 10/08/2011

Aceptado: 05/10/2011

52

### Resumen

La leptina participa como una señal de saciedad en la regulación de la ingesta, fomenta la insulino resistencia, produce vasodilatación mediada por óxido nítrico y aumenta la actividad del sistema simpático. La insulina estimula su secreción desde el tejido adiposo. Con el fin de estudiar ¿Cómo incide la leptina en el mantenimiento de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2? Objetivo: 1-. Describir la interacción entre Leptina e hipertensión arterial en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos y la relación entre Leptina, variables hemodinámicas no invasivas y metabólicas. Métodos: Se diseñó una investigación observacional comparativo y transversal. Se seleccionaron 75 sujetos, distribuidos en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 hipertensos. A todos se les midió: parámetros antropométricos, presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM), Variables bioquímicas: Insulina, glucemia, HbA1c, HOMA-IR y Leptina; Se considero como valor estadístico significativo si  $p < 0,05$ . Resultados: La PAS, PAD y PAM, resultaron elevados. Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los valores de leptina, al contrastar los grupos sanos, diabéticos e hipertensos. Conclusiones: Se obtuvieron valores significativamente elevados de Leptina en los pacientes diabéticos e hipertensos al contrastarlos con los pacientes sanos. Los valores de PAS, PAD y PAM se encuentran alterados en pacientes diabéticos e hipertensos atribuible a la activación del sistema nervioso simpático por acción de la leptina. En diabéticos tipo 2 existe un estado de resistencia a la insulina, lo que ha permitido postular que la leptina, constituyen uno de los factores de la relación entre resistencia a la insulina, HTAS y DM2.

**Palabras Clave:** Leptina, Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial y resistencia a la insulina.

### Abstract

Leptin is secreted primarily by white adipose tissue and secondarily in outrown fat. It participates as a satiety signal in the regulation of food intake. It promotes insulin resistance as well as nitric oxide –mediated vasodilation increasing the activity of the sympathetic system. Leptin stimulates insulin secretion out of adipose tissue too. This work was carried out to study how leptin affects the maintenance of hypertension and Diabetes mellitus type 2. Objective: to describe the interaction between leptin, diabetes and hypertension on healthy patients, the hypertensive diabetics type 2 as well as the relationship between leptin, non invasive hemodynamical variables and metabolic diseases. Methods: A crossed-comparative observational design research was done with 75 subjects who were selected and divided into three groups of 25 participants: Healthy, diabetics type 2 and hypertense. Patients were measured: anthropometric parameters, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and medial blood pressure (MBP). Biochemical variables as: insulin, glucose, HbA1c, HOMA-IR and leptin data were statistically analysed and described. Similarly, SBP, DBP and MAP were in the three groups ( $P > 0.05$ ). Conclusions: Leptin showed high levels in diabetic and hypertensive patients when compared with control group. The SBP, DBP and MBP were altered in both diabetic and hypertense subjects resulting from the sympathetic system activation throughout leptin activity. In short, Diabetes type 2, which is an insulin resistance state, may be influenced by leptin levels as well as its relation with Diabetes Mellitus type 2 (DM2), and High blood pressure, (HBP).

**Key words:** Leptin, Diabetes type 2, hypertension and insulin resistance.

**E**n las últimas décadas se ha llegado a la conclusión de que los adipocitos no son sólo depósitos de energía sino también una fuente de sustancias metabólicamente activas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), angiotensinógeno, prostaglandinas, estrógenos y el producto del gen *ob*, la leptina<sup>1</sup>. La leptina es una hormona peptídica de 167 aminoácidos transcrita por el gen *ob*. Su nombre deriva del griego *leptos*, que significa delgado<sup>2</sup>.

Esta hormona es secretada primariamente por el tejido adiposo blanco, pero cantidades pequeñas se hallan también en la grasa parda. La característica que se le describe con mayor frecuencia es funcionar como una señal de saciedad, la cual actúa en el hipotálamo, de manera que atraviesa la barrera hematoencefálica e interviene sobre las señales que regulan la ingesta de alimento: principalmente inhibe la síntesis de una molécula efectora; el NPY (neuropéptido Y), el cual es un potente estimulante del apetito.

La liberación de leptina presenta un ritmo circadiano con concentraciones plasmáticas ligeramente más altas durante el día en el hombre y durante la noche en roedores. La expresión de leptina en el adipocito se regula a nivel transcriptional, condicionada por la cantidad de tejido adiposo blanco y el tamaño del adipocito. Además, su expresión y los niveles séricos aumentan después de la ingesta y se suprime rápidamente con el ayuno, el cual si es prolongado, reduce considerablemente la cantidad de tejido adiposo y el tamaño del adipocito. Aunque la masa grasa corporal es el principal determinante de los niveles séricos de leptina, su secreción está regulada por numerosos factores. De todos ellos el mejor caracterizado es la insulina, la cual estimula su secreción desde el tejido adiposo, tanto in vivo como in vitro<sup>3-5</sup>.

La leptina logra la mayoría de sus efectos metabólicos interactuando con receptores específicos localizados en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos. Estos se expresan además en otros tejidos, como el riñón, el sistema cardiovascular, hepatocitos, células hematopoyéticas e islotes pancreáticos, y es en este aspecto en particular (la existencia de receptores periféricos), en el que la leptina ha pasado a desempeñar un rol principal dados sus vínculos entre obesidad e HTA, y como regulador e integrador metabólico<sup>6</sup>.

La relación entre obesidad e hipertensión está ampliamente documentada desde hace varios años<sup>7-10</sup>. Se ha especulado, dada la fuerza de esta asociación, que la masa adiposa sirve como un importante tejido en la regulación de la presión arterial (PA), y a pesar que los mecanismos

que subyacen a esta teoría no están completamente aclarados, se le ha atribuido a la leptina ser el vínculo entre estas dos entidades<sup>11</sup>.

Por otra parte, cuando se remueven las terminaciones simpáticas de los vasos sanguíneos y se administra leptina, se produce vasodilatación que se ha relacionado con aumento en la síntesis de óxido nítrico (ON), de una forma dosis-dependiente. Esta síntesis de ON estimulada por la leptina se lleva a cabo en el endotelio, por lo cual también se le denomina EDNO (Óxido Nítrico Derivado del Endotelio). El endotelio se considera como un órgano paracrino, dado que produce y libera una cantidad enorme de factores con efectos contráctiles y relajantes. Sin embargo, la discusión se ha centrado no solamente en que el óxido nítrico sea el único componente responsable de la vasodilatación, sino que se trate de una cascada de eventos que finalmente conducen a disfunción endotelial, en la cual es probable la participación de otros factores como el EDHP (Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio)<sup>12-16</sup>.

Asimismo, la administración continua crónica de leptina en modelos animales y humanos con el sistema nervioso intacto, produce un aumento sostenido en la actividad del sistema simpático<sup>12</sup>. En voluntarios sanos tras administración de la leptina, al conjugarse la acción vasodilatadora producto de la secreción de ON y de la estimulación simpática, no se evidencia un cambio apreciable en la presión arterial<sup>16</sup>. El incremento en la actividad de este sistema se ha cuantificado en varios órganos, en el cual se incluyen: riñones, tejido adiposo pardo y glándulas adrenales.

El significado fisiológico de esta característica, está asociado a funciones metabólicas e inmunológicas; y lo más importante, es que está relacionado con la regulación de la presión arterial, dado que al incrementar la actividad simpática se produce un aumento reflejo de la presión arterial<sup>17-20</sup>.

Por todo esto, el balance entre el efecto presor de la leptina, a través de la activación simpática y el efecto vasodilatador hipotensor, determinarán la influencia de la leptina sobre la regulación de la presión arterial. Además de estos factores mencionados, la leptina incrementa la natriuresis renal, mecanismo que contribuye a la hipotensión.

En este mismo orden de ideas, se han valorado las interacciones entre la Leptina (L) y la insulina: por una parte, la coexistencia de estados de resistencia a insulina y a L en individuos obesos y, por otra, fuerte asociación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La DM2 se caracteriza por un estado de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular que la L es uno de los factores de la relación entre obesidad y resistencia a la insulina y entre obesidad y DM2<sup>21-25</sup>. Se ha demostrado que en los adipocitos de rata, la L disminuye la unión de la insulina con sus receptores. La L y la insulina

se regulan mutuamente. Así, la L inhibe la producción de insulina en las células B del páncreas<sup>25</sup>, mientras que la insulina estimula la producción de L en el tejido adiposo.

Dado que la relación entre leptina, diabetes e hipertensión cada día es más evidente se plantean las siguientes interrogantes ¿Cómo incide la leptina en el mantenimiento de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2? ¿Cuáles son los efectos de la Leptina en las variables hemodinámicas no invasivas de sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos? Estas interrogantes dieron origen a los objetivos que se señalan a continuación 1-. Describir la interacción entre Leptina, diabetes e hipertensión arterial en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos. 2-. Determinar la relación entre Leptina, variables hemodinámicas no invasivas y metabólicas en sujetos sanos, diabéticos tipo 2 e hipertensos.

## Métodos

**P**ara llegar a cumplir con los objetivos propuestos, se diseñó una Investigación observacional de tipo analítico, correlacional y transversal. La población objeto del estudio fue seleccionada del universo proveniente de la consulta de Diabetes del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella ubicado en los Teques, estado Miranda, durante el lapso comprendido entre febrero de 2008 y diciembre de 2009; el muestreo para la presente investigación atendió al tipo no probabilístico intencional, mediante criterios clínicos de selección: de inclusión y criterios de exclusión. De una población total de 93 pacientes se seleccionó la muestra definitiva, la cual se calculó con la intención de detectar diferencias significativas entre los grupos estudiados, siempre que ésta no excediera al 10%, a su vez, se asumió un nivel de significación de la estimación del 5% y una potencia de estudio superior al 80%. Ello implicó que fuese necesario incluir en el estudio 75 pacientes. Criterios de Inclusión: Diabetes tipo 2 de 5 años desde el diagnóstico; Hipertensión arterial en tratamiento desde hace 5 años; Consentimiento del paciente para participar en el estudio; Edad mayor de 30 años y menor de 60 años.

La condición de diabetes fue definida a través de los criterios vigentes de la American Diabetes Association para el 2004, ("Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 2004), que son los mismos del Comité de 1997 ("Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus", 1997)<sup>26</sup> para la clasificación de la diabetes mellitus; e igualmente, la condición de hipertensión fue definida con base en las recomendaciones del VII Reporte del Comité Nacional para la Hipertensión aportado por Chobanian et al en 2003<sup>27</sup>. De esta manera, se seleccionaron de forma no probabilística intencional, 75

sujetos, mayores de 30 años y menores de 60 años, tanto de sexo masculino como femenino, distribuidos según su condición clínica en tres grupos: 25 sujetos sanos, 25 diabéticos tipo 2, y 25 sujetos hipertensos.

Una vez seleccionada la muestra según criterios clínicos y obtenidos el consentimiento informado se pasó a la segunda fase del estudio; en la cual los sujetos seleccionados acudieron al laboratorio en las siguientes condiciones:

- Ayuno de 14 horas.
- No haber realizado ejercicio físico el día del estudio ni el día anterior.
- Suspender con 5 días de anticipación, tratamiento antihipertensivo.
- Suspender hipoglicemiantes orales sólo el día del estudio.

En el caso de presentarse algún síntoma que sugiera descompensación (metabólica o hemodinámica) como cefalea, mareos, náusea, taquicardia, disnea u otros antes de la prueba, se evaluó al paciente, y de ser necesario se postergaba el estudio. Los sujetos de investigación fueron examinados de acuerdo al siguiente protocolo:

- a) Variables antropométricas
  - i) Medición de peso con Balanza, con capacidad máxima de 200 Kg. El sujeto debe pesarse desnudo o con prenda interior y descalzo. El resultado fue expresado en kilogramos.
  - ii) Con barra de altura en centímetros y pulgadas, rango de altura entre 75 - 200 cm. Medición de talla de pie mediante altímetro de la balanza, con paciente descalzo, con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espaldas al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro.
  - iii) Índice de masa corporal (IMC): relaciona el peso/altura al cuadrado. Se utilizó como indicador de obesidad los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>28</sup>.
  - iv) Medición de cintura y cadera y relación cintura abdominal (CA): La medición se realizó 3 veces. Se consideraron como referentes: Circunferencia de cintura  $\geq$  de 90 cm para hombres y  $\geq$  80 cm para mujeres para la población latinoamericana<sup>29</sup>.
- b) Variables cardiovasculares no invasivas
  - i) Presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM), medida con esfigmomanómetro de mercurio y con Dynamap con manguito de 48 x 14 cm, con paciente sentado y sin haber fumado ni ingerido café 1 hora previo a la medición de PA, según técnica descrita<sup>30,31</sup>.
- c) Variables bioquímicas: Los análisis bioquímicos estudiados, producto de la toma de muestras al minuto 0' y 30'

- 1) Insulina por métodos de RIA, Radio Immune Assay. (Owen y Roberts, 2004)<sup>32</sup>.
- 2) Glucemia: método enzimático colorimétrico, kit comercial de CIENVAR, (Bergmeyer, 1972)<sup>33</sup>.
- 3) Hemoglobina glicosilada HbA1c: método de resinas de intercambio iónico enzimático colorimétrico, kit comercial de Laboratorio Bioscience. (Sacks et al., 2002; Trivelli et al., 1971)<sup>34,35</sup>.
- 4) HOMA-IR: calculado según modelo matemático (Matthews et al. 1985; Turner et al, 1990)<sup>36,37</sup>.
- 5) Leptina: por método de RIA, Radio Immune Assay con kit proveído por "Diagnostic Systems Laboratories", 445 Medical Center Blvd. Webster Texas 77598-4217 USA. Número de catálogo: DSL-23100 (Blum et al, 1997 y Malmstrom et al, 1996)<sup>38,39</sup>.

Diseño experimental: El día del estudio a los pacientes se les cateterizó una vía periférica con jelco N° 21, se tomaron las muestras al minuto 0', se inició la administración de solución 0,9% y al minuto 30 continuo se tomaron nuevamente las muestras de sangre.

#### Técnica e Instrumento para la Recolección de Datos

Como técnica de selección de los pacientes se emplearon la encuesta, y la observación estructurada o formalizada y técnicamente asistida en un laboratorio preseleccionado. La preselección de los sujetos de investigación, se realizó mediante el empleo del cuestionario de elaboración propia sobre factores de riesgo cardiovascular de la consulta de diabetes (FRCD) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella, previo consentimiento escrito del paciente.

Los investigadores realizaron la observación de los sujetos que participaron en el estudio, mediante el empleo de una guía de observación de variables hemodinámicas no invasivas y antropométricas (VNI-A) a objeto de obtener datos medición de PA, Pulso, FC, peso, talla, cintura y cadera asistidos técnicamente con equipos de medición previamente calibrados.

#### Análisis Estadístico

Mediante la estadística descriptiva (media, desviación estándar, frecuencias y porcentajes) se realizó el estudio de las variables hemodinámicas y bioquímicas. Para comprobar si las variables seguían o no una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnoff para medir normalidad. En el caso de las variables que obedecieron a una distribución Normal se aplicó la prueba "t" de Student para muestras pareadas y para aquellas variables que no atendieron a una distribución Normal se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Los contrastes a posteriori entre los grupos, se basaron en la prueba de Bonferroni; e igualmente, las discrepancias entre los diferentes puntos de seguimiento se basaron en

un contraste lineal. Las correlaciones entre los diferentes puntos se basaron en coeficientes de correlación no paramétricos de tipo seriadas. Finalmente, se consideró como valor estadístico significativo si  $p < 0,05$  y altamente significativo si  $p < 0,01$ .

## Resultados

Tabla No. 1 Características de la muestra según grupos estudiados.

Grupos					
Variables	Sanos (1)	Diabéticos (2)	Hipertensos (3)	P	Diferencias entre grupos
N	25	25	25	-	-
Edad (*)	35,6 ± 7,2	44,0 ± 8,4	42,8 ± 7,1	< 0,05	1-2; 2-3
HOMA (*)	1,74 ± 0,95	5,63 ± 3,76	2,41 ± 1,21	< 0,05	1-2; 2-3
HbA-1c (*)	6,31 ± 0,64	7,86 ± 1,62	6,01 ± 0,9	< 0,05	1-2; 2-3
IMC (*)	25,3 ± 3,0	29,6 ± 5,5	28,7 ± 6,1	< 0,05	1-2
ICC (*)	1,00 ± 0,13	0,95 ± 0,06	0,95 ± 0,08	ns	-
Sexo				ns	
Masculino	8 (32,0%)	15 (60,0%)	13 (52,0%)		
Femenino	17 (68,0%)	10 (40,0%)	12 (48,0%)		

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla No. 2 Variables hemodinámicas: PAS-PAD y PAM Diferencias de los valores según grupos.

Seguimiento						
Grupos	PAS 0' 30'		PAD 0' 30'		PAM 0' 30'	p
SANOS	117 ± 10	118 ± 11	72 ± 9	73±8 90±8	88±18	0,05
DIABETICOS	130 ± 14	130 ± 14	81 ± 9	80±9 99±11	98±9	0,05
HIPERTENSOS	145 ± 14	150 ± 18	89 ± 10	92±9 107±9	110±8	0,05

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar

Tabla No. 3 Variación de la concentración de Glicemia según grupos.

Grupos	0'	30'	P	Diferencias intragrupos
Sanos (1)	86 ± 9	98 ± 21	< 0,05	Ttodos
Diabéticos (2)	121 ± 42	118 ± 35	< 0,05	Ttodos
Hipertensos (3)	91 ± 11	103 ± 20	< 0,05	Ttodos

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar

**Tabla No. 4 Diferencias de los valores de Leptina según grupos.**

Seguimiento				
Grupos	0'	30'	P	Diferencias intragrupos
Sanos (1)	8,4 ± 3,0	8,7 ± 3,3	Ns	-
Diabéticos (2)	13,0 ± 4,5	11,7 ± 4,2	< 0,05	1-2; 1-3; 2-3
Hipertensos (3)	14,3 ± 8,6	13,5 ± 7,7	Ns	-

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar

**Tabla No. 5 Diferencias de los valores de Leptina según sexo y grupos estudiados.**

Resúmenes de casos				
Grupos	Sexo		Leptina basal	Leptina 30 minutos
Sanos	Masculino	N	8	8
		Media	6,924	6,849
		Desv. típ.	3,6816	4,1285
	Femenino	N	17	17
		Media	9,130	9,622
		Desv. típ.	2,4311	2,5969
	Total	N	25	25
		Media	8,424	8,734
		Desv. típ.	2,9995	3,3482
Diabéticos	Masculino	N	15	15
		Media	11,322	10,039
		Desv. típ.	3,7970	3,2491
	Femenino	N	10	10
		Media	15,523	14,287
		Desv. típ.	4,4341	4,2996
	Total	N	25	25
		Media	13,002	11,738
		Desv. típ.	4,4939	4,1954
Hipertensos	Masculino	N	13	13
		Media	13,770	12,934
		Desv. típ.	7,2102	7,2851
	Femenino	N	12	12
		Media	14,793	14,148
		Desv. típ.	10,2086	8,4281
	Total	N	25	25
		Media	14,261	13,517
		Desv. típ.	8,6042	7,7121

(\*) Valores expresados como media ± desviación estándar

**A**

objeto de determinar las características según edad, sexo, HOMA, HbA1c y antropometría del grupo de pacientes Sanos, Diabéticos e Hipertensos, en condiciones basales; Tabla 1, se estudiaron 75 pacientes con edades que oscilaban entre 35 y 44 años. Fueron evaluados 39 sujetos de sexo femenino y 36 de sexo masculino. El IMC en la población estudiada fluctuó entre 25,48 y 27,84 Kg/m<sup>2</sup>. La Hemoglobina glicosilada A1c varió entre 6,42 y 8,49% en el grupo general. Asimismo, el índice cintura cadera varió entre 1,00 y 0,95 en la población estudiada. Se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la edad, HOMA, HbA1c e IMC.

La presión arterial sistólica (PAS), Presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) (tabla 2), evidencian valores de p < 0,05 al contrastar sanos vs diabéticos; sanos vs hipertensos y diabéticos vs hipertensos. Asimismo, se observaron diferencias significativas (p < 0,05) en los valores de leptina obtenidos al minuto 0, al contrastar los grupos sanos, diabéticos e hipertensos (tabla 4). Los efectos hipotalámicos de la leptina tendrían como consecuencia un aumento de la presión arterial, por activación del sistema nervioso simpático<sup>40</sup>, mientras que el efecto vascular directo, que ejerce sobre sus receptores presentes en la capa muscular<sup>41</sup> y en el endotelio vascular, sería vasodilatador. La leptina induce vasodilatación directa a través de mecanismos endoteliales que difieren en función de distintos lechos vasculares. En vasos de conductancia, como la aorta de rata, la leptina produce vasodilatación por liberación de NO mediante la activación de la NOS endotelial a través de la fosforilación de la proteína serina/treonina quinasa<sup>42</sup>. En cambio, en vasos de resistencia, como las arterias mesentéricas, el efecto vasodilatador de la leptina se produce por liberación del EDHF, ya que la relajación mediada por la leptina disminuye en presencia del inhibidor del EDHF. Por otro lado, Rodríguez y cols (2007)<sup>43</sup> han sugerido recientemente que la leptina produce vasodilatación por efecto directo sobre la capa media, al bloquear la entrada de calcio a las células de músculo liso vascular inducida por la Ang II, y disminuir la respuesta contráctil inducida por la Ang II, al incrementar la producción de NO en las células de músculo liso vascular principalmente a través de la NOS inducible. Además, es conocido que la insulina y la leptina participan conjuntamente en la modulación del tono vascular. La insulina potencia la vasodilatación inducida por la leptina, incrementando la liberación de NO, al aumentar la fosforilación de la NOS endotelial. Por otro lado, la leptina está implicada en el proceso aterogénico al favorecer la agregación plaquetaria y la trombosis; la producción de



citokinas inflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , la IL-6, y la IL-12; promover el crecimiento de neointima; estimular la producción mitocondrial de aniones superóxido en las células endoteliales de aorta; y la calcificación de las células del músculo liso vascular<sup>44</sup>.

Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) para la glicemia, en los grupos sanos, diabéticos e hipertensos a los 0' y 30' minutos del estudio, y al comparar los grupos sanos vs diabéticos, sanos vs hipertensos y diabéticos vs hipertensos al minuto 0' y solamente en los grupos sanos vs diabéticos al minuto 30 del estudio. Asimismo, se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) para la Insulina, en los grupos sanos, diabéticos e hipertensos a los 0' y 30' minutos del estudio y al contrastar los grupos sanos vs diabéticos y diabéticos vs hipertensos al minuto 0'. La glicemia e insulina en los tres grupos de estudio arrojan datos que sustentan una estrecha relación disfuncional entre glicemia e insulina, hallazgo corroborado al contrastar el valor del HOMA en sanos vs diabéticos y estos vs hipertensos. Como ya se ha comentado la DM2 se caracteriza por un estado de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia.

Greenfield<sup>45</sup>, ha valorado la interacción entre la Leptina (L) y la Insulina, por una parte debido a la coexistencia de estados de resistencia a insulina y a L en individuos obesos y, por otra parte, a la fuerte asociación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que ha permitido postular a Greenfield JR et al, que la Leptina es uno de los factores de la relación entre obesidad y resistencia a la insulina y entre obesidad y DM2. Se ha demostrado que en los adipocitos de rata, la L disminuye la unión de la insulina con sus receptores<sup>46</sup>, fomentando así la insulino resistencia. La Leptina y la insulina se regulan mutuamente. Así, la L inhibe la producción de insulina en las células B del páncreas, mientras que la insulina estimula la producción de L en el tejido adiposo<sup>47,48</sup>. En consecuencia es posible plantear que la hiperleptinemia debe ser un factor crucial en la insulino resistencia predominante en pacientes obesos. Debido a que los niveles plasmáticos de leptina están directamente relacionados con la cantidad de tejido adiposo, al evaluar el IMC en la población estudiada, este fluctuó entre 25,48 y 27,84 Kg/m<sup>2</sup>, es decir la población objeto del estudio no era obesa, es probable que esto influya en los valores de leptina registrados.

En la Tabla 5, se observa la comparación entre sexo de los grupos estudiados y los valores de leptina obtenidos en cada grupo de pacientes. El grupo de pacientes diabéticos evidencia al minuto 30:  $p = 0,014$ , El grupo de pacientes hipertensos no arrojó datos relevantes.

La correlación de Pearson y leptina según edad, HOMA e IMC no resultaron de interés en ningún punto del estudio. La correlación de Pearson de la PAS y Leptina fue  $r: -0,517$  y  $p: 0,008$  al minuto 30 en el grupo de pacientes diabéticos.

Asimismo, la correlación de Pearson de la PAD y Leptina fue  $r: -0,469$  y  $p: 0,018$  al minuto 30 en el grupo de pacientes diabéticos. Contrariamente a los hallazgos de los investigadores, los resultados reportados por Velázquez-Maldonado y col. 2006<sup>49</sup> quienes en el estudio "Relación entre leptina y presión arterial en individuos no diabéticos. Posible efecto de la edad y el sexo", demostraron que la PA sistólica fue significativamente más alta en los varones menores de 50 años, después de esta edad fue significativamente más alta en la mujer; la PA diastólica mostró un patrón similar, pero en mayores de 50 años no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos; tanto la PA sistólica como la diastólica se relacionaron con el índice de masa corporal y la relación cintura cadera (CA) en ambos sexos y significativamente con la edad sólo en el sexo femenino; la relación entre leptina y PA, tanto sistólica como diastólica, fue significativa sólo en los varones; en el análisis de regresión múltiple se demostró que la edad en la mujer y la leptina en el varón son las únicas variables que modulan la PA; concluyeron las investigadoras que en sujetos no diabéticos, la PA está relacionada con la leptina en el varón y la edad en la mujer.

## Conclusiones

- 1-. Los hallazgos obtenidos evidencian valores significativamente elevados de Leptina en los pacientes diabéticos e hipertensos al contrastarlos con los pacientes sanos. La leptina está implicada en el proceso aterogénico al favorecer la agregación plaquetaria y la trombosis; la producción de citokinas inflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , la IL-6, y la IL-12. El tejido adiposo secreta una variedad de factores que contribuyen a la resistencia a la insulina y disfunción endotelial.
- 2-. Las variables hemodinámicas no invasivas (PAS, PAD y PAM) se encuentran alteradas en pacientes diabéticos e hipertensos. El aumento de la presión arterial es atribuible a la activación del sistema nervioso simpático. No obstante, las correlaciones entre leptina y variables hemodinámicas fueron inversas y significativas, solo en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2.
- 3-. En sujetos diabéticos tipo 2 es evidente que existe una relación caracterizada por un estado de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular que la Leptina o estados de hiperleptinemia, constituyen uno de los factores de la relación entre resistencia a la insulina, HTAS y DM2.

## AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen el financiamiento al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH-UCV) a través del Proyecto de grupo N° PG-09- 6593-2006-2007. I y II Etapa Titulad: Efectos de Metoclopramida y dopamina sobre variables hemodinámicas y sus implicaciones sobre el sistema hormonal y endotelial en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos tipo 2.

## Referencias

1. Stenvinkel, P. Leptin and blood pressure--is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(8): 1115-1117.
2. Zhang, Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L. y Friedman J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425-432.
3. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SL, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology.* 1997; 138: 4463-4472.
4. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J. Anim. Sci.* 1998; 76:1405-1420.
5. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short- term and long- term regulation of food- intake and energy homeostasis. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226:963-977.
6. Naveilhan, P., Hassani, H., Canals, J. M., Ekstrand, A. J., Larefalk, A., Chhajlani, V., et al. Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. *Nat Med;* 1999; 5(10): 1188-1193.
7. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG y Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005 Jan; 45(1):9-14.
8. Thakur V, Richards R y Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci.* 2001 Apr; 321(4):242-8.
9. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension.* 2004 Dec; 44(6):859-65.
10. Sharma AM y Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens.* 2001 Dec;19(12):2125-6.
11. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest.* 2000 May; 105(9):1243-52.
12. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes.* 2000 Feb; 49(2):293-7.
13. Beltowski J, Wojcicka G y Borkowska E. Human leptin stimulates systemic nitric oxide production in the rat. *Obes Res.* 2002 Sep; 10(9):939-46.
14. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E, Kim S, Shoukas A, Li D, et al. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese (Lep (ob)) mice. *J Appl Physiol.* 2000 Dec; 89(6):2382-90.
15. Hintze TH. Prologue: Nitric oxide--hormones, metabolism, and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Dec; 281(6):H2253-5.
16. Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Nakagawa K, Higashi Y y Chayama K. Leptin causes nitric-oxide independent coronary artery vasodilatation in humans. *Hypertens Res.* 2003 Feb; 26(2):147-52.
17. Davies MG, Huynh TT y Hagen PO. Characterization of dopamine-mediated relaxation in experimental vein bypass grafts. *J Surg Res.* 2000 Jul; 92(1):103-7.
18. Stenvinkel P. Leptin and blood pressure--is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Aug; 15(8):1115-7.
19. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L y Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1;372(6505):425-32.
20. Auwerx J y Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
21. Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides.* 2004 Mar; 25(3):331-8.
22. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB y Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996; 17(2):305-11.
23. Naveilhan P, Hassani H, Canals JM, Ekstrand AJ, Larefalk A, Chhajlani V, et al. Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. *Nat Med.* 1999 Oct; 5(10):1188-93.
24. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG y Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Nov; 26(11):1407-33.
25. Friedman JM y Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998 Oct 22; 395(6704):763-70.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones PW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT & Rocella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *The JNC 7 Report. JAMA* 2003; 289:2560-2572.
28. Roche AF. Anthropometrics methods: new and old what they tell us. *Obesity, Organización Mundial de la Salud,* 1984, 8:509-523.
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
30. Contreras F, Rivera M, De la Parte M, Rodríguez S, Méndez O, Papietrio A. et al. Valoración del Paciente Hipertenso. *Rev. Facultad de Medicina-UCV,* 2000; 23: 11 - 18.
31. Fraagachan F, Chuki E y Sanabria A. Manual de Normas y Procedimientos para el estudio del paciente con presión arterial elevada: Hipertenso. 1ª Ed. Editorial Olympia, 2001, Caracas.
32. Owen, WE. Roberts, WL. Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. *Clin Chem.* 2004 January 1; 50(1):257-9.
33. Bergmeyer, HU. Standardization of enzyme assays. *Clin Chem.* 1972 Nov; 18(11):1305-11.
34. Sacks, DB; Bruns, DE; Goldstein, DE; Maclaren, NK; McDonald, JM; Parrott, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002 Mar; 48(3):436-72.
35. Trivelli, LA; Ranney, HM; Lai, HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1971 Feb 18; 284(7):353-7.
36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
37. Turner et al. Measurement of insulin resistance and  $\beta$ -cell function: the HOMA and CIGMA approach. *Current topics in diabetes research* (Eds) F. Belfiore, R. Bergman and G. Molinatti *Front Diabetes.* 1990; Basel, Karger 12: 66-75.
38. Blum WP, Englaro P, Hanitsch S et al: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents; dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 2904-10.
39. Malmstrom R, Taskinen MR, iKaronen SL et al: Insulin increases plasma

leptin concentrations in normal subjects and patients with non insulin dependent diabetes mellitus NIDDM. Diabetologia 1996; 39: 993-6.

40. Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. Diabetes. 1999; 48:903-908.
41. Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Muñoz P, Salvador J, Díez J, Frühbeck G. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. Endocrinology. 2002; 143:3555- 3560.
42. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. Diabetes. 2002; 51:168-173.
43. Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. Endocrinology. 2007; 148:324-331.
44. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. J Surg Res. 2005; 126:121-129.
45. Greenfield JR & Campbell LV. Insulin resistance and obesity. Clin Dermatol 2004; 22:289-95.
46. Ahren B, Havel PJ. Leptin inhibits insulin secretion induced by cellular cAMP in a pancreatic B cell line (INS-1 cells). Am J Physiol. 1999; 277(4 Pt 2):R959-66.
47. Seufert J, Kieffer TJ, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic beta-cells. Diabetes. 1997; 46:1087-93.
48. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. Diabetes. 2004; 53:152-8.
49. Velázquez-Maldonado E, Bencomo M, Villarroel V, Arata-Bellabarba G. Relación entre leptina y presión arterial en individuos no diabéticos. Posible efecto de la edad y el sexo. Med Clin (Barc). 2006; 126:690-2.

libros  
publicaciones  
volantes  
papelería  
Imagen corporativa  
tarjetas de presentación  
carpetas  
folletos  
encartes  
trípticos  
revistas  
afiches

# Comunicación Visual



# Diseño Gráfico



mayraespino@gmail.com