Diciembre 2011

Artículo original

Título:

Asociación entre las concentraciones de leptina y la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.

Título breve:

Leptina y la resistencia a la insulina.

Autores:

Itzel Uribe, LN. Mario Flores, MD, PHD ^(1, 5), Eduardo Gutiérrez-Peña PHD,⁽²⁾ Ana Burguete, MD, PHD⁽³⁾ Jorge Salmerón Castro MD, PHD ⁽⁴⁾ Nayeli Macías Morales MSc⁽¹⁾

- (1) Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.
- (2) Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- (3) Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.
- (4) Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuernavaca, México.
- (5) Envío de correspondencia a: Dr. Mario Flores.
Jefe del Departamento de Epidemiología Nutricional.
Centro de investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública.
Avenida Universidad 655. Colonia Santa María Ahuacatlán.
Cuernavaca, Morelos, México, CP 62100.
Tel: 777 329 30 00 Ext: 7451/ 52
Fax: 777 311 22 19
mario.flores@insp.mx

Contribuciones del autor

IU Realizó análisis estadístico y redacción del artículo para tesis de maestría; MF Investigador principal del estudio original, director de tesis; EG-P Contribuyó en la interpretación del análisis estadístico y asesor de tesis. AB revisora del manuscrito y asesora de tesis. JSC Diseñó el estudio original, recolección de datos y revisión del manuscrito. NMM Recolección de datos y revisión del manuscrito.

Agradecimientos Proyecto financiado por Ellison Medical-International Nutrition Foundation, Boston MA.

Resumen

Objetivo. Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de leptina y la resistencia a la insulina en una muestra de mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2(DT2).

Métodos. Se determinaron las concentraciones de leptina, proteína C reactiva (PCR) y perfil de lípidos en sangre, así como la resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático (HOMA-IR) en 101 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso y obesidad y DT2. Para evaluar la asociación entre los niveles de leptina y la resistencia a la insulina se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple donde se incluyeron términos de interacción entre leptina-triglicéridos, leptina-grasa corporal y leptina-PCR.

Resultados. Las medias de las concentraciones de leptina, índice HOMA y PCR fueron de 17 ± 7 ng/mL, 7.1 ± 4 unidades y 7 ± 8 mg/L, respectivamente. Se observó una interacción positiva entre leptina y proteína C-reativa con respecto a la resistencia a la insulina ($p < 0.05$). En el grupo de mujeres $PCR \geq 5$ mg/L por cada mg/ml de leptina existe un aumento promedio de 1.64 unidades en el índice HOMA (IC 0.34 – 3.24; $p = 0.046$). En las mujeres con $PCR < 5$ mg/L no se observó asociación entre leptina y resistencia a la insulina.

Conclusiones. La inflamación crónica de baja intensidad expresada mediante las concentraciones séricas de PCR, favorece la acción de leptina sobre la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y DT2.

Palabras clave: Leptina, resistencia a la insulina, obesidad, proteína C- reactiva

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina se define como una disminución en la capacidad de las células del organismo para responder su acción. (1) La DT2 ocurre cuando las células β del páncreas disminuyen su capacidad de secretar insulina o en ausencia total en la producción dicha hormona. La DT2, también se manifiesta aún cuando las células beta del páncreas son aún capaces de producir insulina pero existe una resistencia periférica muy marcada que impide el control glicémico y se manifiesta la intolerancia a los glucosa y por definición, la *diabetes mellitus* (elevación de azúcares, glucosa principalmente en sangre).

Por otra parte, la resistencia a la insulina (RI) es una característica de numerosos desórdenes metabólicos, incluidos DT2, intolerancia a la glucosa, obesidad, dislipidemias e hipertensión. Estas condiciones se encuentran interrelacionadas y comparten mediadores bioquímicos, mecanismos y rutas metabólicos, el cual es conocido como Síndrome Metabólico. (2-5)

La resistencia a la insulina y DT2 han sido asociadas de manera directa con el aumento de los niveles circulantes de diferentes citocinas entre las que destacan interleucina 1 β , interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón γ e indirectamente con la presencia de proteína C- reactiva (PCR), aún en presencia de obesidad abdominal. (6-8)

La leptina (del griego *leptos*: delgado), es una hormona que consta de 167 aminoácidos, derivada del gen *ob*, y es capaz de regular los mecanismos de balance energético a través de la unión con su receptor localizado en diferentes tejidos en el organismo. Los receptores de leptina pertenecen a la Clase I de la familia de receptores de citocinas. (9-10)

La cantidad de tejido adiposo en el cuerpo es el principal determinante de las concentraciones de leptina. Existe una correlación positiva entre adiposidad representada por el porcentaje de grasa corporal y las concentraciones de leptina. (11). Un aumento en el tejido adiposo resultado de la ganancia de peso aumenta

las concentraciones de leptina en sangre, mientras que una disminución del peso corporal reduce las concentraciones de leptina.

El tejido adiposo es el principal secretor de leptina y en un menor grado por epitelio gástrico, glándula mamaria, placenta, entre otros. Los factores que contribuyen a la variación de las concentraciones de leptina son el género, la distribución de los depósitos de grasa visceral y subcutánea; y el metabolismo de glucosa-insulina. Siendo que las mujeres presenten concentraciones de leptina comparadas con los hombres (11)

La secreción y expresión de la leptina se encuentra regulada por insulina, glucocorticoides, TNF- α , estrógenos, andrógenos, hormona del crecimiento y por el receptor del peroxisoma-proliferador activado gamma (PPAR γ), el cual induce a adipogénesis mejorando así la sensibilidad a la insulina. (12)

La leptina circula en forma libre en el torrente sanguíneo y una vez que se une a su receptor ejerce su actividad tanto a nivel sistema nervioso central (SNC), en las zonas reguladores del balance energético, como a nivel periférico.

A nivel del SNC, el principal sitio de acción de la leptina es el hipotálamo, especialmente en áreas del núcleo ventrobasal donde existen neuronas que son directamente reguladas por la acción de la leptina, las cuales tienen un efecto sobre la regulación y secreción de la insulina. (12)

En cuanto al balance energético, y a nivel periférico, la principal función de la leptina es prevenir el exceso de acumulación de lípidos y el subsecuente desarrollo de lipotoxicidad mediante la regulación de la oxidación de ácidos grasos e inhibiendo la lipogénesis para evitar la producción de citocinas pro inflamatorias.(13)

En la obesidad, los niveles elevados de leptina (hiperleptinemia) generan un estado de resistencia a la leptina, lo que resulta en una sobre estimulación de su receptor y la activación de mecanismos de retroalimentación negativa que bloquea la señalización de la leptina. (14)

Dentro de los mecanismos que contribuyen a la resistencia a la leptina se han identificado mutaciones genéticas, defectos en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, defectos en la señalización en las neuronas hipotalámicas, así como la presencia de moléculas supresoras de la acción de la leptina como supresor de citocinas de señalización 3 (SOCS-3) y PCR (15, 16).

Algunas de las complicaciones metabólicas de la obesidad, tanto cardiovasculares como las relacionadas con el balance de energía pueden estar relacionadas con un estado de resistencia a la leptina. (17-19)

En cuanto a los órganos relacionados con el balance de energía, se ha descrito que en el páncreas, la resistencia a la leptina puede contribuir al desarrollo de hiperinsulinemia y la subsecuente aparición de DT2. (20) Mientras que en el adipocito, las células hepáticas y en el músculo esquelético, aumenta la adiposidad, causa dislipidemias y resistencia a la insulina. (21-22)

En las mujeres posmenopáusicas existe una mayor predisposición a sufrir riesgo de sufrir eventos adversos subsecuentes a la aparición de obesidad y DT2.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de leptina y la resistencia a la insulina en una muestra de mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y DT2.

METODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de tipo transversal, los datos utilizados pertenecen a la línea basal de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado, realizado durante el año 2008 en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad, derechohabientes de Instituto Mexicano del Seguro Social en Cuernavaca, México. (23)

Criterios de inclusión y exclusión

Se evaluaron 104 mujeres posmenopáusicas entre 45 y 64 años de edad con índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 y ≤ 33 , con diagnóstico de DT2 menor a 10 años de evolución, tratadas con metformina. Se excluyeron mujeres con glucosa en sangre ≥ 200 mg/dl; Hemoglobina glucosilada (HgbA_{1c}) $\geq 10\%$; historia o evidencia de enfermedad renal, incluyendo litiasis renal, enfermedad hepática autoinmune o malignidad.

Reclutamiento

El estudio se realizó en la clínica en la Unidad de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Cuernavaca, Morelos. Las participantes del estudio se reclutaron por medio de contacto directo con el personal del proyecto afuera de laboratorios clínicos y consulta externa de hospitales y clínicas del IMSS. Las mujeres recibieron información sobre criterios de selección, objetivos y características del estudio, así como información para contacto.

Variables a analizar

Leptina. Las concentraciones séricas de leptina (ng/ml) fueron medidas en plasma a través de radioinmunoensayo (Millipore, Billerica, MA). Los coeficientes de variación (CV) intra e inter-ensayo fueron de 3.0 y 5.0, respectivamente.

Resistencia a la insulina. La insulina plasmática en ayuno se determinó usando doble anticuerpo comercial, radioinmunoensayo, usando un inmunoanalizador Tosoh AIA-600 (Japón). El CV fue de 4.5 y 7.0%, respectivamente. Los niveles de glucosa en ayuno fueron determinados usando un ensayo enzimático calorimétrico por medio de un espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin Elmer). La resistencia a la insulina fue evaluada por medio del cálculo matemático del índice HOMA (insulina plasmática en ayuno (μ UI/mL) X glucosa plasmática en ayuno(mmol/L))/22.5 unidades.

Proteína C- reactiva. Las concentraciones de Proteína C-reativa (PCR) fueron medidas por nefelometría de alta sensibilidad (Dade-Behring, Marburg, Alemania). El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue de 5.0 y 10.0 %, respectivamente.

Otras mediciones. Las muestras de sangre para la prueba de insulina y citocinas fueron colectadas de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno en tubos de ácido etilendiamino tetra acético y el plasma fue inmediatamente depositado en viales Eppendorf y fueron almacenados a -70°C hasta su estudio en el Instituto Nacional de Salud Pública de México. Todo esto bajo métodos estandarizados. Las concentraciones de triglicéridos en sangre fueron medidas se obtuvieron por medio de ensayo enzimático calorimétrico a través del un espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin Elmer).

En cuanto a las mediciones antropométricas, se obtuvieron por personal previamente capacitado siguiendo las recomendaciones estándar. La determinación de grasa corporal (kg), fue medida a través de DEXA.

Análisis estadístico

Todos los resultados de las características basales en la población de estudio se presentan como medias y desviación estándar (d.e) Se evaluó la asociación entre las variables leptina, índice HOMA, porcentaje de grasa corporal, triglicéridos, PCR por medio del coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre leptina y resistencia a la insulina ajustando por covariables y términos de interacción entre leptina-triglicéridos; leptina-grasa corporal; leptina-PCR. Finalmente, se propuso un modelo estratificado para evaluar la magnitud del efecto de la inflamación crónica de baja intensidad, medida a través de PCR, sobre la resistencia a la insulina. Se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$. Se utilizó paquete estadístico STATA ver. 10.

Aspectos éticos

El estudio original fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud Pública de México. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes del estudio. Para la recolección y análisis de datos se consideró la confidencialidad.

RESULTADOS

Se analizaron 104 mujeres de las cuales se excluyeron 3 cuyos valores atípicos de leptina. La edad promedio de las mujeres de la muestra en estudio fue mayor a los 55 años de edad, con un IMC de 30 y el valor promedio de grasa corporal cercano a 40kg. La media del índice HOMA fue alrededor de 7 unidades. Mientras que las concentraciones de leptina oscilaban entre 5.7 y 37ng/mL con un valor promedio de 17 ng/mL. La concentraciones promedio de PCR fueron mayores de 7.0 mg/L. (La Tabla 1 muestra las características basales de la población.)

Correlación entre las concentraciones de leptina, resistencia a la insulina, y parámetros metabólicos.

La Tabla 2 muestra la correlación entre las concentraciones de leptina y variables de interés, donde se puede observar que la correlación entre leptina e insulina tiene una correlación cercana a 0.6 ($p < 0.05$). Mientras que la grasa corporal medida en kilogramos y porcentaje de grasa corporal una correlación de 0.5 y 0.3 ($p = 0.00$), respectivamente.

Por su parte, la resistencia a la insulina, medida como índice HOMA, mostró una correlación positiva con las concentraciones de leptina, triglicéridos, y grasa corporal.

Finalmente, no se encontró correlación entre la resistencia a la insulina con PCR y porcentaje de grasa corporal. Del mismo modo, no hubo asociación entre las concentraciones de leptina y PCR (Ver Tabla 2).

Asociación entre leptina y la resistencia a la insulina

De acuerdo al análisis de regresión lineal múltiple preliminar, se encontró que por cada ng/mL de leptina existe un aumento promedio de 0.17 en el índice HOMA una vez ajustado por edad, grasa corporal, triglicéridos y PCR. El conjunto de variables incluidas en este modelo explican el 23% de la variabilidad en la resistencia a la insulina. (Ver Tabla3, Modelo 1)

Posteriormente se propuso incluir al primer modelo los términos de interacción entre las variables: leptina-grasa corporal; leptina-triglicéridos y leptina-PCR. Este conjunto de variables logra explicar 28% de la variabilidad total del modelo. En cuanto a los términos de interacción, no se observó significancia estadística para el efecto de leptina y triglicéridos. Sin embargo, para la interacción de leptina-grasa corporal y leptina-PCR mantuvieron una significancia estadística de $p= 0.02$ y 0.04 , respectivamente. (Tabla 3, Modelo 2)

Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal estratificando por niveles de PCR la cual se dividió de acuerdo a la mediana de las concentraciones encontradas en la muestra, quedando dos grupos con valores de PCR $< 5\text{mg/L}$ (55 mujeres); PCR $\geq 5\text{ mg/L}$ (46 mujeres). En este tercer análisis se encontró que para las mujeres con valores PCR $\geq 5\text{ mg/L}$, el modelo propuesto puede explicar el 39% de la variabilidad. Mientras que en el grupo de mujeres con PCR $< 5\text{ mg/L}$ se observó una disminución en el valor de R^2 de 0.03% donde el coeficiente de leptina no fue estadísticamente significativo. (Tabla 3, Modelo 3)

En este estudio se encontró que entre las mujeres con PCR $< 5\text{ mg/L}$ no existe efecto de la leptina sobre la resistencia a la insulina. En contraste con el grupo de mujeres con PCR $\geq 5\text{ mg/L}$ en donde por cada unidad de incremento en las concentraciones de leptina (ng/mL) hay un aumento promedio de 0.25 en las unidades de resistencia a la insulina medida como índice HOMA, con un valor de $p < 0.05$, una vez que se ajustó por edad, grasa corporal y triglicéridos.

DISCUSION

En este estudio se observó una interacción positiva entre las concentraciones de leptina y PCR con respecto a la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y DT2 una vez ajustando por edad, grasa corporal y triglicéridos. Lo cual indica que la asociación entre leptina y la resistencia a la insulina está mediada por el estado de inflamación.

La interrelación leptina-insulina es un sistema de regulación del metabolismo corporal. Por una parte, la leptina está directamente implicada en la disminución de la producción y secreción de la insulina en las células β del páncreas. Por otro lado, la insulina estimula la secreción de leptina en el adipocito en un circuito de retroalimentación. (24)

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar diabetes, del mismo modo se sabe que las concentraciones de leptina aumentan en la obesidad conduciendo así a un estado de hiperleptinemia y finalmente a un estado de resistencia a la leptina y complicaciones metabólicas. (25)

En 2002 Buettner et al, realizaron un estudio de cohorte basada en población donde encontraron en aquellas mujeres cuyo IMC era >40 las concentraciones de leptina correspondientes al Percentil 95 (P95), estaban entre los rangos de 8.7 y 52.9 ng/mL se correlacionaban positivamente con anormalidades metabólicas, independientemente de presentar sobrepeso u obesidad, así como DT2. (26). En nuestro estudio, las mujeres evaluadas presentan en promedio concentraciones de leptina cercanas a 15 ng/mL y un rango de valores de esta variable que van desde 5.7 a 37.4mg/mL que coincide con los encontrados por Buettner, como HbA1c mayor a 5%, presión sistólica >130 mm/Hg, colesterol total >200 mg/dL.

Por otra parte, estudios en animales y humanos han descrito el efecto de la exposición crónica a concentraciones altas de leptina, como promotor de hiperinsulinemia y el subsecuente desarrollo de DT2; así como resistencia a la insulina en tejidos periféricos. (20)

Otro elemento importante en el desarrollo de resistencia a la insulina es el efecto de citocinas proinflamatorias en las células β del páncreas. (27) En nuestros resultados se observa la interacción de la PCR como potencializador del efecto de la leptina sobre la resistencia a la insulina.

Estudios in vitro indican que la PCR es la principal proteína sérica que interactúa con la leptina (SLPs) y ésta afecta directamente inhibiendo el acoplamiento de la leptina con su receptor, además de bloquear su actividad en células cultivadas. En estudios in vivo, la administración de PCR a ratones *ob/ob* bloquearon los efectos de la leptina exógena sobre la saciedad y la reducción de peso. (28) Adicionalmente, estudios en humanos encontraron que las concentraciones fisiológicas de leptina pueden estimular la expresión de PCR en el hepatocito, contribuyendo así a mantener un estado de inflamación crónica de baja intensidad. (29) Existe evidencia de que la leptina tiene un efecto no sólo en la función metabólica y neuroendocrina, sino en otros sistemas como en la respuesta inflamatoria adaptativa y de fase aguda. (30-31).

Conroy et al, realizaron un estudio en mujeres postmenopáusicas asiáticas y caucásicas sanas, encontrando que entre las mujeres que presentaban sobrepeso y obesidad existe una asociación positiva entre las concentraciones de leptina y PCR. (32)

En mujeres postmenopáusicas, con sobrepeso y obesidad, Mayers et al, evaluaron la asociación entre las concentraciones de leptina y marcadores de inflamación, donde encontraron una asociación positiva entre leptina y PCR después de ajustar por porcentaje de grasa corporal. Estos resultados muestran que la leptina participa en la regulación de las concentraciones circulantes de algunos marcadores de fase aguda. Los autores continúan diciendo que la relación entre leptina y proteínas de fase aguda esté mediada por IL6 la cual en condiciones de obesidad es producida en cantidades significativas por el tejido adiposo. (33)

En nuestros resultados, se encontró que las concentraciones de PCR promedio fueron mayores a 7mg/L con rangos que variaban entre 0.5 y 53 mg/L. Alrededor de 4 mg/L mayor que la media nacional para mujeres (34). Es importante recordar que concentraciones > 3mg/L indican un alto riesgo a presentar riesgo cardiovascular. (35) En estudios epidemiológicos, los niveles de PCR entre 1-10mg/L, han sido considerados como factor de riesgo de daño cardiovascular.(36)

A pesar de las altas concentraciones de leptina y PCR, nosotros no encontramos una correlación entre las concentraciones de leptina y PCR como tal. Sin embargo, al incluir el termino de interacción entre las concentraciones de leptina y PCR en el modelo propuesto, para explicar la resistencia a la insulina, ésta interacción tuvo un coeficiente de regresión estadísticamente significativo. Lo que sugiere que el efecto de la leptina sobre la resistencia a la insulina se encuentra mediado por las concentraciones de PCR presentes en individuos con obesidad.

Estos hallazgos podrían explicarse porque la actividad de la leptina, se relaciona estrechamente con varios mediadores proinflamatorios (FNT α , IL-6, PCR). De acuerdo con Chen et al., la leptina estimula la expresión de PCR en el hepatocito como un mecanismo de retroalimentación negativa ya que esta última atenúa los efectos de la leptina impidiendo su transporte o neutralizando su acción tanto a nivel SNC como en tejidos periféricos. (16)

La resistencia a la leptina y sus efectos en el metabolismo de la glucosa en tejidos periféricos, así como la oxidación de ácidos grasos esenciales pueden estar parcialmente atribuidos a la interacción entre las concentraciones de leptina y PCR que es una proteína de fase aguda asociada a la obesidad.(37)

La naturaleza transversal del diseño de este estudio nos permite estimar la asociación entre las concentraciones séricas de leptina y la resistencia a la insulina, así como el efecto de PCR sobre esta asociación. Sin embargo, no permite establecer conclusiones respecto a la causalidad. Solamente un estudio prospectivo puede evaluar el efecto de ciertas características en la incidencia de resistencia a la insulina y/o complicaciones metabólicas en pacientes con DT2.

Las participantes incluidas en este estudio fueron mujeres que accedieron a colaborar con las pruebas y procedimientos requeridos, por lo tanto no representan a la población.

En conclusión, podemos decir que el efecto de las concentraciones de leptina sobre la resistencia a la insulina se encuentra mediado por el grado de inflamación crónica de baja intensidad determinado por los niveles séricos de PCR. Los resultados aquí presentados, tienen implicaciones para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos asociados con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 y pueden contribuir al desarrollo de futuras investigaciones e intervenciones terapéuticas.

Referencias

1. Lorenzo M, Fernández-Veledo R, Vila-Bedmar I, García-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vázquez I. Insulina resistance induced by tumor necrosis factor- α and brown adipocytes. *J Anim. Sci.* 2008; 86 (E Suppl.) E94-E104.
2. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006 Dec; 20 (49):665-79.
3. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms* 2009; 2, 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
4. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity , type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010; 53:1270–1287
5. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 29: 2457-2461
6. Rønn S, Billestuo N, Mandrup-Poulsen. Diabetes and suppressors of cytokine signaling Proteins. *Diabetes* 2007; 56 541- 548.

7. Greenfield JR, Campbell LV. Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect? *Curr Diabetes Rev.* 2006, 2 (2): 195-211.
8. Lu B, Yang Y, Yang Z, Feng X, wang X, Zhang Z, Hu R. Insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity. *Cardivascular Diabetology* 2010, 9:92.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue *Nature.* 1994; **372**: 425-432
10. Ceddia RB. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *International journal of Obesity* 2005. 29, 1175-1187. doi 10.1038/sj.ijo.0803025
11. Bell LN, Considine RV. Leptin and Obesity. Cap 2. En Castracane VD, Henson M. *Leptin.* Springer 2006.
12. Blüher S, Mantzoros CT. Leptin in humans: lessons from transitional research. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (suppl) 991S-7S.
13. Margetic S, Gazzola C, Pegg GC, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal Of Obesity.* 2002 ;26, 1407-1433. doi 10.1038/sj.ijo0802142
14. Knight ZA, Hannan KS, Greenberg ML, Friedman JM. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. 2010 *PLoS ONE* 5(6) e11376. doi: 10.1371/journal.pone.0011376
15. Seth Sm, Atif Q, Muredach PR. Leptin Resistance. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J A Coll Cardiol* 2008; 52:1201-10.

16. Chen K, Li F, Cai H, Strom S, Bisello A, Kelley DE, Friedman-Einat M. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nature Medicine* 2006; 12: 4, 425-432. doi:10.1038/nm1372
17. Bravo EP, Morse S, Borne D, Aguilar E, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vascular Health and Risk Management* 2006; 2 :163-169.
18. Rahmouni K. Obesity, Sympathetic overdrive and Hypertension: The leptin connection. *Hypertension* 2010; 55 : 844-845.
19. De Rosa S, Cirillo p, Pacieleo M, Di Palma V, Paglia A, Chiariello M. Leptin stimulated C – reactive protein by human coronary artery endothelial cells. *J Vasc Res* 2009; 46: 609-617.
20. Seufert J. Leptin effects on pancreatic β gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53 (suppl.1) S152-S158.
21. Vettor R, Millan G, Rossato & G, Federslip. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suple.2): 3-10
22. Figlewicz DP, Benoit SC Insulin, leptin, and food reward: update 2008. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296: R9-R19
23. Flores ME, Barquera S, Macias N, Salmerón J, Vitamin D supplementation reduces C-reactive protein and insulin resistance in women with type 2 diabetes mellitus. *FASEB J*. April 2010 (Meeting abstract Supplement) 342,1.
24. Thomas-Geeverhese A, Ratner R. Leptin-Insulin inrelationship. Cap 5. En Castracane VD, Henson M. *Leptin*. Springer 2006.
25. Rexfor AS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006;14(Suppl 5):242S–249S

26. Buttner R, Bollheimer LC, Zietz B, Drobnik W, Lackner K, Schmitz G. Definition and characterization of relative hypo and hyperleptinemia in a large Caucasian population. *Journal of Endocrinology* 2002; 175, 745-756.
27. Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the progression of pancreatic β cell dysfunction. *International Journal of Endocrinology*. 2010. Doi10.1155/2010/515136
28. Park S, Ahn IS, Kim da S. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci* 2010; 86 (23-24):854-62.
29. Matarese G, Procaccini c, De Rosa V. Leptin and immune function, inflammation and angiogenesis. Cap 7. En Castracane VD, Henson M. *Leptin*. Springer 2006.
30. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2010 Article ID 289645, 10 pages, 2010. doi:10.1155/2010/289645
31. Likuni n, Lai Kwan Lam Q, Matarese La Cava A. Leptin and inflammation. *Curr Immunol rev.* 2008 May 1;4(2):7079 doi:10.2174/157339508784325046.
32. Conroy SM, Chai W, Lim U, Franke AA, Cooney RV, Maskarinec G. Leptin, adiponectin and obesity among Caucasian and Asian women. 2011 *Mediators of inflammation* vol. 2011, Article ID 253580, 7 pages, 2011. doi:10.1155/2011/253580 Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2011/253580/>

33. Mayers JA, Lui YA, McTiernan A, Wener MH, Wood B, Weigle DS. Serum leptin concentration and markers of immune function in overweight or obese postmenopausal women. *Journal of Endocrinology* 2008; 199, 51-60.
34. Flores M, Barquera S, Carrion C, Rojas R, Villalpando S, Olaiz-Fernández G, Gonzalez-Villalpando C. C-reactive protein concentrations in Mexican men and women: high prevalence of a cardiovascular risk factor. *Salud Pública Mex* 2007; suppl 3S348-S360
35. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: An update for clinicians. *Postgraduate Medicine*. 2011; 123, 1. Open Access article doi:10.3810/pgm.2011.012252
36. Song Y, Liu S, Manson JE. High-Sensitivity C-reactive protein and the Metabolic Syndrome. Chapter 9 in: Calleen HB and Bray G. *The Metabolic Syndrome*. 2006. Humana Press
37. Procopio c, Andreozzi F, Laratta E, Cassese A, Beguinoto F, Arturi F, Hribal ML, Perticone F. Leptin stimulated endothelial nitric-oxide synthetase via adenosine 5´monophosphate-activated proteinkinase/Akt Signaling pathway is attenuated by the interaction with C-reactive protein. *Endocrinology*, 2009; 150, 8: 3584-3593.

Tabla 1. Características de 101 mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y DT2.

Variable	Media	DE
Edad (años)	56.7	5.1
Índice de masa corporal	30.5	3.8
Grasa corporal (Kg)	39.5	4.1
Cintura (cm)	105.1	9.1
Porcentaje de grasa corporal	48.3	5.0
Presión sistólica (mmHg)	130	18.4
Presión diastólica (mmHg)	74.3	10.4
Glucosa en ayuno (mg/dL)	151	41.1
Insulina en ayuno (μ U/mL)	20.0	10.0
HbA 1c (%)	9.1	2.0
HOMA -IR	7.1	4
Leptina (ng/mL)	17	7
Proteína C reactiva (mg/L)	7	8.5
Colesterol (mg/dL)	207.3	36.5
cHDL (mg/dL)	41	8
cLDL (mg/dL)	130	37
Triglicéridos (mg/dL)	216	96

Tabla 2. Matriz de correlación de Pearson entre índice HOMA, leptina, parámetros metabólicos y de la composición corporal (*r*; *valor de p*)

	HOMA	Leptina	PCR	Glucosa	Insulina	Triglicéridos	Grasa corporal
HOMA	1						
Leptina (ng/mL)	0.4504 (0.000)	1					
PCR (mg/L)	0.0834 (0.406)	0.0295 (0.769)	1				
Glucosa (mg/dL)	0.3421 (0.000)	-0.1906 (0.056)	0.1938 (0.052)	1			
Insulina (μU/mL)	0.8456 (0.000)	0.5927 (0.000)	-0.0121 (0.904)	-0.1473 (0.1417)	1		
Triglicéridos (mg/dL)	0.2529 (0.010)	0.1344 (0.180)	0.1297 (0.196)	0.2613 (0.008)	0.1535 (0.125)	1	
Grasa corporal (Kg)	0.3926 (0.000)	0.5356 (0.000)	-0.0001 (0.998)	0.0360 (0.720)	0.3641 (0.000)	0.5356 (0.000)	1

Tabla 3. Modelos de regresión para resistencia a la insulina* en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso y DM2. (Coeficiente de regresión; IC 95%)

Variables	Modelo 1		Modelo2	Modelo 3	
	Análisis sin interacciones	Todas las participantes	P C R ≥5mg/L	PCR < 5mg/L	
Leptina(ng/mL)	0.17; (0.53; 0.30)**	1.21;(0.22, 2.1)†	0.25;(0.07, 0.42)§	0.09;(0.71, 0.25)°	
Edad(años)	0.13; (-0.14, 0.12)	0,00;(-0.13, 0.12)	0.14;(0.36, 0.07)	0.10; (0.05,0.26)	
Grasa corporal(kg)	0.; (-0.00,0.38)	0.64; (0.22,1.06)	0.27; (0.00,0.56)	0.26; (0.36, 0.89)	
Triglicéridos (mg/dL)	0.00;(-0.00; 0.01)***	0.00;(-0.00, 0.02)	0.00;(0.00, 0.01)	0.00;(0.00,0.01)	
PCR (mg/L)	0.02; (-0.50,0.10)	0.10;(-0.27,0.05)	-	-	
Interacción Leptina/PCR	-	0.11; (0.00, 0.02)‡	-	-	
Interacción Leptina/grasa corporal	-	0.02;(0.05, -0.00)‡	-	-	
Interacción Leptina/triglicéridos	-	0.00; (0.00, 0.00)	-	-	
R ² ajustada	0.23	0.28	0.36	0.03	
n	101	101	46	55	

*Resistencia a la insulina medida como Índice HOMA

p= 0.00; *p= 0.02; † p= 0.01; ‡ p=0.04; ‡ p= 0.02; § p=0.00; °p=0.26

Modelo1. Leptina, edad, grasa corporal, triglicéridos y PCR.

Modelo 2. Leptina, edad, grasa corporal, triglicéridos, PCR, interacción leptina-grasacorporal, leptina-trigliceridos y leptina-PCR.

Modelo 3. Modelo estratificado por concentraciones de PCR incluye: leptina, edad, grasa corporal y triglicéridos.