

Hiperleptinemia asociada a evento vascular cerebral isquémico (EVCi)

Jorge Luis García-Sánchez^{1*}, Nayeli Gabriela Jiménez-Saab², Jesús Guerrero-González³, César Iván Elizalde-Barrera⁴, Martín de Jesús Reyna-Ramírez¹, Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez¹, Andrés Ledesma-Velázquez¹ y Eduardo Adolfo Montaña-Alonso¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, D.F., México; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal México, D.F., México; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital General Iztapalapa, Secretaría de Salud del Distrito Federal México, D.F., México; ⁴Laboratorio de Biomedicina, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México

Resumen

Introducción: Los principales factores de riesgo para el EVCi son la obesidad, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la dislipidemia. En 1994, se identificó la leptina, una adipocina sintetizada en el tejido adiposo, cuya acción principal es la regulación del balance energético. Actualmente se ha asociado la hiperleptinemia con las enfermedades cardiovasculares. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la leptina sérica y el EVCi en pacientes con HAS. **Material y métodos:** Se determinó la leptina sérica en sujetos con EVCi más HAS, que fueron comparados con pacientes con HAS sin EVCi. Se calcularon la *t* de Student, la χ^2 y la odds ratio (OR) para las variables cuantitativas y cualitativas. **Resultados:** Se obtuvieron 60 sujetos, 30 por grupo. Se consideró el valor > 3.93 ng/ml como hiperleptinemia y se halló una *t* = 2.8, ($p = 0.007$) y una χ^2 con un grado de libertad de 10.82 ($p = 0.001$). Se obtuvo una OR de 3.05 para el desarrollo de EVCi en presencia de hiperleptinemia ($p = 0.05$; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.9-9.6). **Conclusiones:** La hiperleptinemia se presenta más en pacientes con EVCi que en los que no tienen este padecimiento. Queda la duda de si la hiperleptinemia es un factor de riesgo o un factor protector para EVCi.

PALABRAS CLAVE: Hiperleptinemia. Evento vascular cerebral isquémico. Hipertensión arterial sistémica.

Abstract

Introduction: The major risk factors for stroke are obesity, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension (SAH) and dyslipidemia. In 1994 leptin was identified as adipokine produced by adipose tissue. Its main action is the regulation of energy balance. Currently, hyperleptinemia is associated with cardiovascular disease. **Objective:** To determine the association between serum leptin and stroke in patients with SAH. **Methods:** We determined serum leptin in subjects with stroke and SAH, and compared this with patients with SAH without stroke. We calculated Student *t*, χ^2 , and odds ratio (OR) for quantitative and qualitative variables. **Results:** 60 subjects were recruited, 30 subjects per group. Considering a value

Correspondencia:

*Jorge Luis García-Sánchez
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Ticomán
Secretaría de Salud del Distrito Federal
Pestalozzi, 512-4
Col. Narvarte, Del. Benito Juárez, C.P. 03020, México, D.F., México
E-mail: ariesdarren@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-12-2014
Fecha de aceptación: 23-01-2015

> 3.93 ng/ml as hyperleptinemia, it also was found a $t = 2.8$ ($p = 0.007$), and χ^2 with one degree of freedom of 10.82 ($p = 0.001$), obtaining an OR of 3.05 for the development of stroke in the presence of elevated leptin (95% CI: 0.9-9.6; $p = 0.05$).

Conclusions: Hyperleptinemia is more common in patients with stroke than in those without this condition. But the question remains whether hyperleptinemia is a stroke risk factor or protective factor. (Gac Med Mex. 2016;152:78-86)

Corresponding author: Jorge Luis García Sánchez, ariesdarren@hotmail.com

KEY WORDS: Hyperleptinemia. Stroke. Systemic hypertension.

Introducción

El evento vascular cerebral (EVC) engloba un conjunto de trastornos clínicos, con manifestaciones la mayoría de las veces de forma súbita; la principal causa es la falta de sangre o el aporte insuficiente de ésta al cerebro¹. Dentro de su clasificación se hallan el EVC de tipo isquémico y el hemorrágico.

En EE.UU. el EVC causa la muerte de aproximadamente 200,000 personas cada año y es una de las principales causas de discapacidad². El EVC representa la tercera causa de muerte en los países industrializados. Su incidencia mundial es de 1.5-4 casos por cada 1,000 habitantes y su prevalencia, de 8-20 casos por cada 1,000 habitantes.

Esta enfermedad implica cuantiosos gastos monetarios. Se estima que aproximadamente el 20% de los supervivientes requieren cuidados especiales durante los tres meses siguientes al evento y casi el 30% quedan con una discapacidad grave permanente.

En el año 2003, en México, el EVC fue la sexta causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres. En el periodo de marzo a abril de 2008, se reportó la epidemiología del EVC en los hospitales del Distrito Federal, y la prevalencia fue del 11.15%. Cabrera, et al. encontraron que los principales factores de riesgo para el EVC fueron la HAS (56.65%), la DM de tipo 2 (42.3%), la fibrilación auricular (15.24%) y el tabaquismo (4.33%)¹.

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y ciertos tipos de cáncer³.

En 2006, Goldstein, et al., en una guía para la prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, reportaron diversos factores de riesgo, que clasificaron en modificables y no modificables. Dentro de los factores modificables se encuentran las enfermedades cardiovasculares. Una de ellas, la enfermedad coronaria, aumenta el riesgo relativo (RR) de EVCi hasta 1.73 entre los hombres y

1.55 entre las mujeres, con un IC 95% de 1.68-1.78 y de 1.17-2.07, respectivamente. La HAS aumenta el RR dependiendo de la edad, y se ha encontrado un RR de 4.0 en pacientes de 50 años, riesgo que disminuye hasta 1.0 en pacientes de 90 años. Este riesgo atribuible a la HAS disminuye hasta en un 38% con tratamiento. La DM aumenta el RR de EVC desde 1.8 hasta 6.0. Y el tabaquismo aumenta el RR hasta 1.8. La dislipidemia en ocasiones se encuentra asociada con la HAS y la DM, y aumenta hasta 2.0 el RR para EVCi entre los hombres y las mujeres menores de 55 años. Por otro lado, la obesidad aumenta el RR desde 1.73 hasta 2.37 para EVCi⁴.

Debido a que la obesidad es el principal factor de riesgo para el síndrome metabólico, se han realizado múltiples estudios para determinar la etiología de esta enfermedad. Hasta el momento se han encontrado múltiples sustancias biológicas, de tipo citocinas liberadas por el tejido adiposo, las cuales se engloban dentro del término *adipocinas*, que están involucradas en la homeostasis energética. La leptina es una de las principales citocinas involucradas en el balance energético corporal⁵.

El peso corporal está regulado tanto por el componente endócrino como por el neurológico, que en última instancia influyen en los efectos de la ingesta y el gasto de energía.

Un regulador mayor de estas respuestas adaptativas es la leptina, una hormona sintetizada en el adipocito². Hervey, et al., en 1988, detectaron este factor circulante que regulaba la magnitud de los depósitos corporales de grasa. Coleman, en 1978, sugirió que los ratones obesos OB/OB carecían de ese factor, y que el ratón db/db producía dicho factor, pero también resistencia a su efecto. En 1994, Friedman clonó el gen *OB* en el ratón y su homólogo en el humano, e identificó el producto proteico, que se denominó leptina⁶. Dicha hormona actúa a través de circuitos cerebrales, predominantemente en el hipotálamo, para influir en el apetito, en el gasto energético y en la función neuroendocrina, regulando el balance energético². Su nombre viene del griego *leptos*, que significa «delgado»^{2,6}.

El gen de la leptina humana se encuentra en el cromosoma 7q31; su ADN cuenta con más de 15,000 pares de bases y con tres exones. La leptina se produce principalmente en el tejido adiposo blanco, y en muy pequeñas concentraciones se encuentra en el tejido adiposo pardo. Sus efectos metabólicos se logran por la interacción con receptores específicos localizados en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos.

El receptor transmite la señal de la leptina por medio de la vía Janus cinasa 2, traduciendo tres señales y activando su transcripción (STATS 3, 5 y 6), un subconjunto STAT conocido como fat-STATS.

Una de las moléculas efectoras posterior a este estímulo es el neuropéptido Y hipotalámico, un potente estimulador de la ingesta de alimentos, cuya síntesis está inhibida por la leptina. Algunas isoformas de los receptores de la leptina están expresadas en los tejidos periféricos, y la biología profunda responde a la leptina en cultivos de hepatocitos, adipocitos, células hematopoyéticas e islotes pancreáticos, dando soporte a una acción periférica. La leptina inhibe directamente las concentraciones de lípidos intracelulares por la reducción de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, y concomitantemente incrementa la oxidación lipídica. Las cifras de leptina se han visto asociadas de forma directa a la cantidad de tejido adiposo⁷. Cuanto mayor sea el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de la cintura, más altos serán los niveles de leptina sérica⁸.

En los primeros estudios realizados en la población latinoamericana (uruguaya), se encontró una correlación de 0.57 ($p = 0.0001$) entre el IMC y los niveles de leptina. Se encontraron predominantemente niveles más altos en las mujeres para cualquier valor de IMC. El sexo es una de las variables significativas en la determinación de los niveles séricos de leptina ($p < 0.05$)⁶. También se ha involucrado en la función de los marcógrafos y en la hematopoyesis⁵.

Además de sintetizarse en el tejido adiposo, la leptina también es producida en otros tejidos, como en los órganos linfoides primarios y secundarios, la médula ósea, el epitelio mamario, los ovarios, el músculo esquelético y la placenta, por mencionar algunos.

La leptina ejerce sus efectos a través de la unión y activación de receptores específicos de leptina; dichos receptores, además de en el hipotálamo, se han encontrado en los riñones, los pulmones, los linfocitos, el tejido adiposo, la próstata, los ovarios, el hígado, el intestino delgado y el corazón^{6,7}.

Actualmente se conocen varias acciones de la leptina a nivel cardiovascular: sobre la presión arterial, la

activación simpática, la resistencia a la insulina, la agregación plaquetaria, la trombosis arterial, la angiogénesis y las respuestas vasculares inflamatorias, lo que sugiere que la leptina puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares⁹.

La leptina incrementa la actividad simpática en los riñones y las glándulas adrenales, lo cual indica un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático asociado a la obesidad, causado en parte por los efectos de la leptina. La leptina es selectiva, preservando los efectos simpáticos renales, a pesar de la pérdida de sus acciones metabólicas.

La amplia distribución de los receptores de la leptina sobre las células vasculares sugiere que la leptina puede jugar un papel importante en la fisiología vascular.

La leptina tiene una actividad angiogénica, regulando al alta la producción de endotelina 1 en las células de la vena umbilical y promoviendo la calcificación vascular y la proliferación y migración de las células musculares lisas. La leptina es un factor de riesgo independiente para los eventos coronarios. El riñón presenta en abundancia una isoforma truncada del receptor de la leptina. Uno de los efectos directos o indirectos de la leptina sobre el riñón incluye la activación del factor de crecimiento transformante β , lo que contribuye a la glomerulosclerosis y a la proteinuria¹⁰.

Además, esta hormona se encuentra involucrada en actividades inmunomoduladoras, por lo que se ha propuesto que las adipocinas pueden proporcionar una relación entre la respuesta inmune y la aterosclerosis¹¹.

Sierra-Johnson, et al., en 2007, evaluaron la asociación entre los niveles de leptina y los factores de riesgo cardiovascular individuales, y relacionaron los niveles de leptina con los *scores* de riesgo individual. Para el sexo masculino se obtuvo una OR de 2.41 en determinaciones de leptina mayores de 7.5 ng/ml y para el femenino una OR de 4.26 con cifras de leptina sérica mayores de 23.5 ng/ml, con una $p < 0.01$ ⁹. Se ha encontrado una OR para el síndrome metabólico asociado a las mayores concentraciones de leptina del 6.14, con una $p < 0.001$, en el género masculino (IC 95%: 3.70-10.19) y en mujeres una OR de 2.94 (IC 95%: 1.36-6.37), ambos ajustados por edad⁸.

El *Study Heart Jackson*, estudio basado en población con EVC de una cohorte afroamericana, encontró que los niveles altos de leptina en suero se asociaban de forma significativa a EVCi en mujeres, con una $p = 0.001$ (OR: 1.68; IC 95%: 1.18-2.38)¹².

En México se ha analizado la relación que existe entre los niveles de leptina y los factores de riesgo cardiometabólicos, pero hasta el momento no hay estadísticas sobre la relación existente entre los niveles de leptina y enfermedades cardiovasculares como la EVC. En estudios realizados por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) se ha observado que los niveles de leptina sérica se encuentran más altos en pacientes adultos mayores diabéticos que en pacientes sanos, pero los resultados no han demostrado significancia estadística¹³. Otro estudio encontró significancia estadística en la correlación entre los niveles de leptina sérica y la resistencia a la insulina, con un valor de $r = 0.575$ y una $p = < 0.001$ ¹⁴.

Por todo ello, hasta el momento, los estudios realizados orientan hacia una asociación significativa entre los niveles de leptina y las enfermedades cardiovasculares.

Planteamiento del problema

Ante los hallazgos que actualmente se han observado en estudios recientes, es de interés valorar esta hormona como un factor de riesgo para múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares, como el EVCi, una enfermedad con una alta incidencia y prevalencia en nuestra población latina. Debido al aumento de la incidencia de EVCi, es de gran importancia determinar si la leptina sérica en concentraciones altas representa un factor de riesgo para la EVC; posteriormente podría ser un blanco terapéutico para la prevención de dicha enfermedad, así como para el manejo de la dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovasculares.

Objetivo

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre los niveles de leptina en suero y el EVCi, así como con otros factores de riesgo cardiometabólico, en pacientes con HAS.

Material y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional, de tipo casos y controles. Se llevó a cabo desde agosto de 2013 hasta de abril de 2014, en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres con diagnóstico de HAS que presentaran un EVC de tipo isquémico. Se tomó como

control un grupo de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de HAS, sin ningún tipo de EVC. No se incluyeron pacientes con EVC hemorrágico, con antecedente de valvulopatía en tratamiento, con antecedente de trastorno de la coagulación, hospitalizados con sospecha de coagulopatía secundaria a otra enfermedad de base, con antecedente de EVC y/o infarto agudo al miocardio (IAM) menor a tres meses, con diagnóstico previo de angiopatía carotídea o con cirugía previa de tipo endarterrectomía carotídea. Se eliminaron del estudio los pacientes cuya tomografía computarizada (TC) simple de cráneo de control a las 72 h indicaba ausencia de EVCi, aquéllos sin datos clínicos sugestivos de síndrome piramidal o lacunar y los pacientes con ataque isquémico transitorio.

En función del universo para la obtención de la muestra, y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico de tipo serie de casos consecutivos.

Se obtuvo una muestra de 60 pacientes, con dos grupos pareados: hubo 30 pacientes con EVCi más HAS y 30 con HAS sin EVCi (controles).

Se tomaron pacientes del área de hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, del Departamento del Distrito Federal de la Secretaría de Salud, diagnosticados de síndrome apopléjico, con TC de cráneo simple o contrastada que demostrara la presencia de EVCi, ya fuera en la TC inicial o la de control a las 48-72 h, corroborada por un médico imagenólogo. Se ingresaron al grupo de controles los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

De forma posterior a su ingreso, tanto a los casos como a los controles se les tomó una muestra de sangre tras un ayuno de 8 h. La muestra se centrifugó para obtener el suero, que se extrajo por decantación y se mantuvo en congelación a una temperatura de -30 °C. En el momento del ingreso se solicitó el perfil de lípidos sérico, que incluía colesterol total, colesterol unido a proteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol unido a proteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos, con un ayuno de 8 h.

El personal médico realizó un cuestionario que incluía antecedentes personales patológicos, principalmente antecedentes crónicos degenerativos y metabólicos. Se consideró diagnóstico de DM una cifra de glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, el antecedente de diagnóstico de DM por parte de un médico o tener un tratamiento para dicho padecimiento. Se consideraron diagnóstico de HAS cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica, para pacientes menores

Tabla 1. Base de características de los sujetos encontradas entre los casos y los controles*

Característica	Casos (EVC) (n = 30)	Controles (n = 30)	p < 0.05
Basada en el cuestionario			
Edad (años)	70.6 (13.8)	66.5 (13.9)	
Antecedente de DM, n (%)	11 (36.6%)	14 (46.6%)	
Hombres, n (%)	14 (46.6%)	18 (60%)	
Mujeres, n (%)	16 (53.3%)	12 (40%)	
Antropometría			
IMC (kg/m ²)	26.7 (3.56)	24.4 (2.92)	
Pruebas sanguíneas			
Leptina (ng/ml)	6.33 (7.06)	2.4 (3.02)	0.007 [†]
Triglicéridos (mg/dl) [‡]	112 (42)	169 (94)	
Colesterol total (mg/dl) [‡]	141 (39.5)	143 (38.1)	
C-HDL (mg/dl) [‡]	39.7 (9.3)	36.5 (10.9)	
C-LDL (mg/dl) [‡]	81.2 (33)	78.9 (29)	

*Se presentan las medias de las variables con su desviación estándar correspondiente, así como el número de sujetos que hay en los casos y los controles con su porcentaje correspondiente.

[†]En el caso de la leptina, se menciona la p obtenida de forma posterior al cálculo de t. La diferencia de medias es de 3.93 ng/ml, con una t = 2.8.

[‡]En el caso de los lípidos, sólo se midieron las cinco variables diferentes en 15 sujetos con EVC y en 21 de los controles totales, ya que no todos los 60 sujetos contaban con perfil de lípidos.

de 60 años, y ≥ 150 mmHg de presión arterial sistólica y/o ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica para sujetos mayores de 60 años, según las nuevas definiciones del *Joint National Committee* versión 8, de las guías de hipertensión arterial (JNC 8), así como el antecedente previo de diagnóstico de HAS o el de consumo de antihipertensivos. Se definió como dislipidemia la presencia de hipertrigliceridemia con cifras mayores de 150 mg/dl, así como hipercolesterolemia con colesterol total > 200 mg/dl, o cifras de C-LDL mayores a 100 mg/dl o de C-HDL < 50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en hombres¹⁵.

Se tomaron como medidas antropométricas el peso y la talla de los pacientes para el cálculo del IMC, y, según los criterios de la Norma Oficial Mexicana (NOM-008-SSA3-2010), se consideró sobrepeso una cifra de 25.0-29.9 kg/m² y obesidad, una cifra superior a 30 kg/m².

Para la determinación de los niveles séricos de leptina, se llevó a cabo el proceso de descongelación de la muestra y posteriormente se determinó la leptina en suero usando el kit MILLIPLEX MAG Human Adipokine Magnetic Bead panel 2, el cual usó perlas de microesferas marcadas fluorescentemente. Se realizó un procedimiento de inmunoensayo, y posteriormente la muestra se procesó en un equipo Luminex 200 por medio del *software* xPONENT en el laboratorio de biomedicina del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV).

Se utilizó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción

de las características demográficas de base y las variables en estudio. Para evaluar la diferencia de las dos medias se usó la prueba t de Student. Se analizó posteriormente por medio de χ^2 , para las variables cualitativas, comparando la presencia de hiperleptinemia de los pacientes con HAS y EVC con la de los pacientes con HAS y sin EVCi.

Para establecer la OR de la leptina con las diferentes variables, se realizaron tablas 2 x 2 y se determinó el IC 95%.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y por medio del paquete estadístico SPSS, versión 19. Se consideró como estadísticamente significativa una p < 0.05 .

El tamaño muestral para este estudio se calculó basándose en la obtención de una p < 0.05 con un IC del 95% y la prevalencia de EVC en nuestro país reportada en la literatura. Usando fórmulas para la diferencia de proporciones, se obtuvo una n de 30 pacientes por grupo.

Resultados

Se estudió un total de 60 sujetos hipertensos, que fueron divididos en dos grupos de 30. Los datos recabados en la encuesta realizada se encuentran en la tabla demográfica correspondiente (Tabla 1).

De forma posterior al test t, se consideró como hiperleptinemia un valor > 3.93 ng/ml. Se obtuvo un

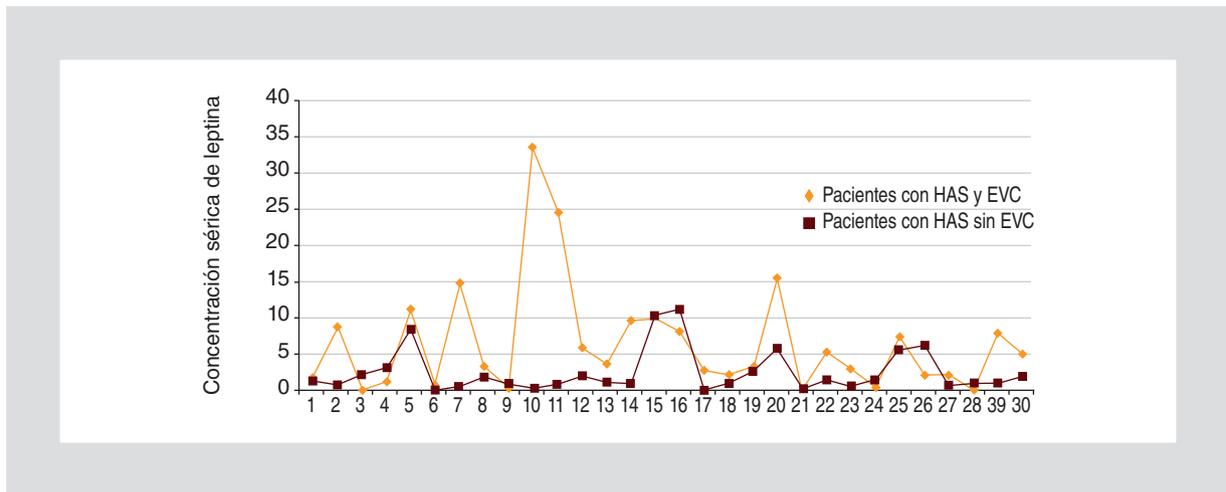


Figura 1. Concentraciones séricas de leptina en los pacientes con EVC y sin EVC.

valor de $t = 2.80$, con una $p = 0.007$ (IC 95%: 1.09-6.7). Con base en esto, se encontraron 13 (43.3%) pacientes con EVCi con niveles de leptina por encima de 3.93 ng/ml, mientras que en los controles sólo hubo 6 (20%) sujetos con hiperleptinemia. Se obtuvo un valor para χ^2 con 1 grado de $\chi^2 = 10.82$, con una p estadísticamente significativa ($p = 0.001$). Se calculó una OR de 3.05, con una $p = 0.05$ (IC 95%: 0.9-9.6).

Se encontraron mayores concentraciones séricas de leptina en el grupo control (Fig. 1). Las mujeres tuvieron mayores concentraciones de leptina que los hombres. Sin embargo, al analizar el grupo de mujeres por separado, en relación con los niveles de leptina, se calculó una OR de 2.57, con una $p = 0.23$ (IC 95%: 0.5-12.16) (Figs. 2 y 3).

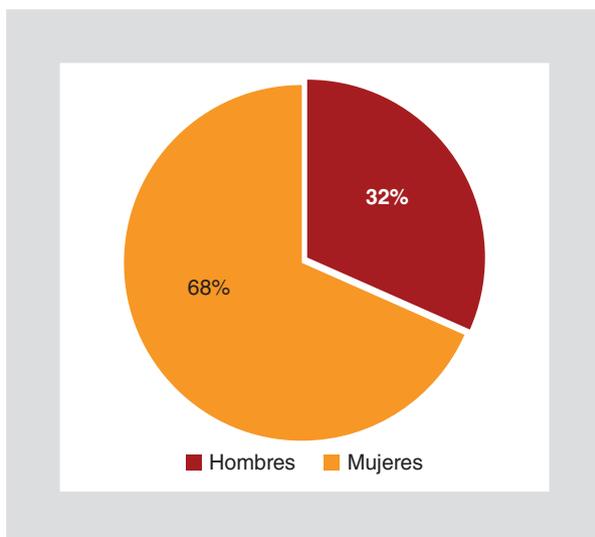


Figura 2. Hiperleptinemia en hombres y mujeres.

Con respecto a la obesidad y la hiperleptinemia, se encontraron 36 (60%) sujetos entre los casos y controles con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$: 23 (38.3%) en el grupo de EVC y 13 (21.6%) en el de los controles. No hubo sujetos obesos sin hiperleptinemia (Fig. 4).

De los 60 pacientes que se estudiaron, 25 tenían el diagnóstico de DM (41.6%); 6 pacientes con DM presentaron hiperleptinemia y 19 diabéticos tuvieron cifras de leptina sérica menores de 3.93 ng/ml. Se calculó la OR para los sujetos diabéticos en relación con los niveles de leptina, y se encontró una OR de 0.53, con una $p = 0.28$ (IC 95%: 0.16-1.68) (Fig. 5).

Por otro lado, el perfil de lípidos sólo se midió en 15 sujetos del grupo de EVC y 21 del control, y se encontró que el 40% (6 sujetos) de los sujetos con EVC y con hiperleptinemia presentaban cifras de C-HDL bajas. Los resultados de la relación entre la hiperleptinemia y los niveles de C-HDL no arrojaron cifras estadísticamente significativas; en el grupo con EVCi se encontró una OR de 4, con una $p = 0.27$ (IC 95%: 0.33-47.11). Siete sujetos con hipertrigliceridemia se asociaron a hiperleptinemia, mientras que el número de sujetos con un valor de triglicéridos menor a 150 mg/dl y leptina mayor a 3.93 ng/ml fue de cinco. Se obtuvo una OR en los sujetos con hipertrigliceridemia asociada a hiperleptinemia de 3.4 ($p = 0.09$; IC 95%: 0.8-14.4), mientras que para el C-LDL, en relación con los niveles de leptina, la OR fue de 0.22 ($p = 0.18$; IC 95%: 0.02-2.04).

Discusión

El EVC es una enfermedad que se encuentra dentro de las principales causas de muerte y las primeras de

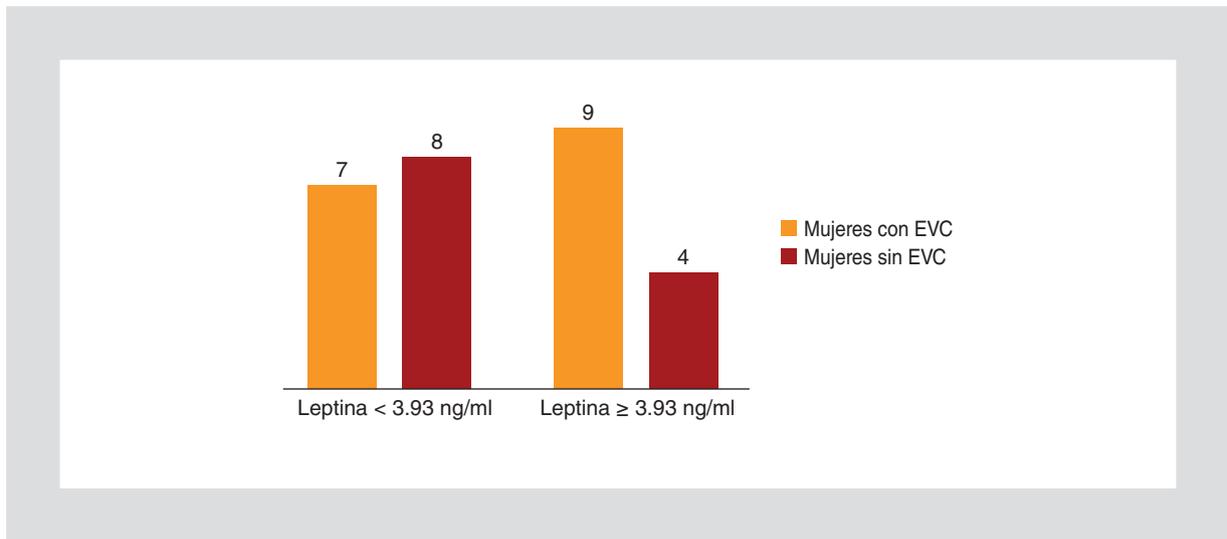


Figura 3. Mujeres con hiperleptinemia.

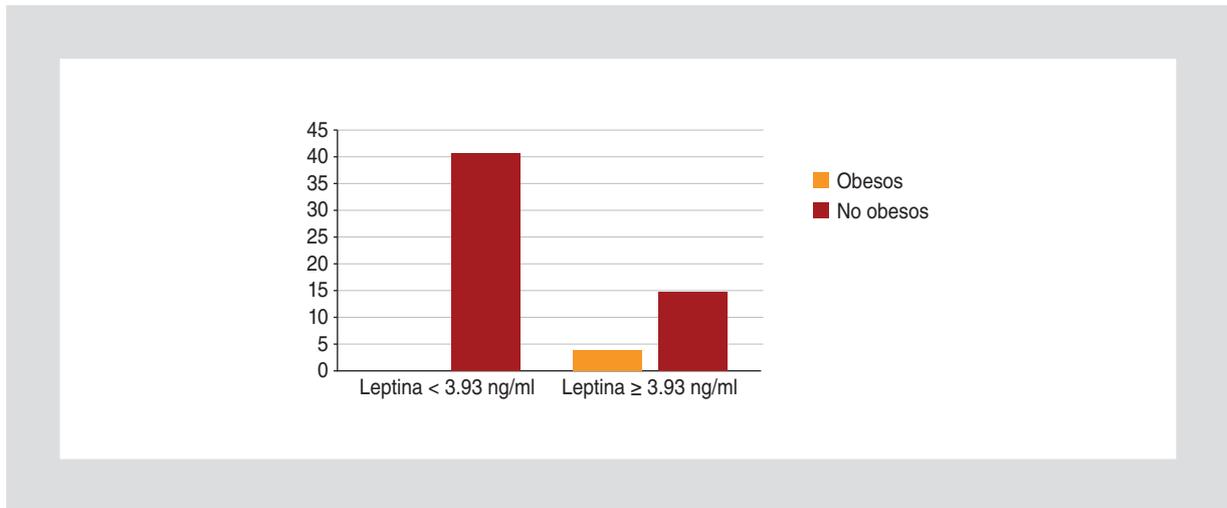


Figura 4. Hiperleptinemia y obesidad.

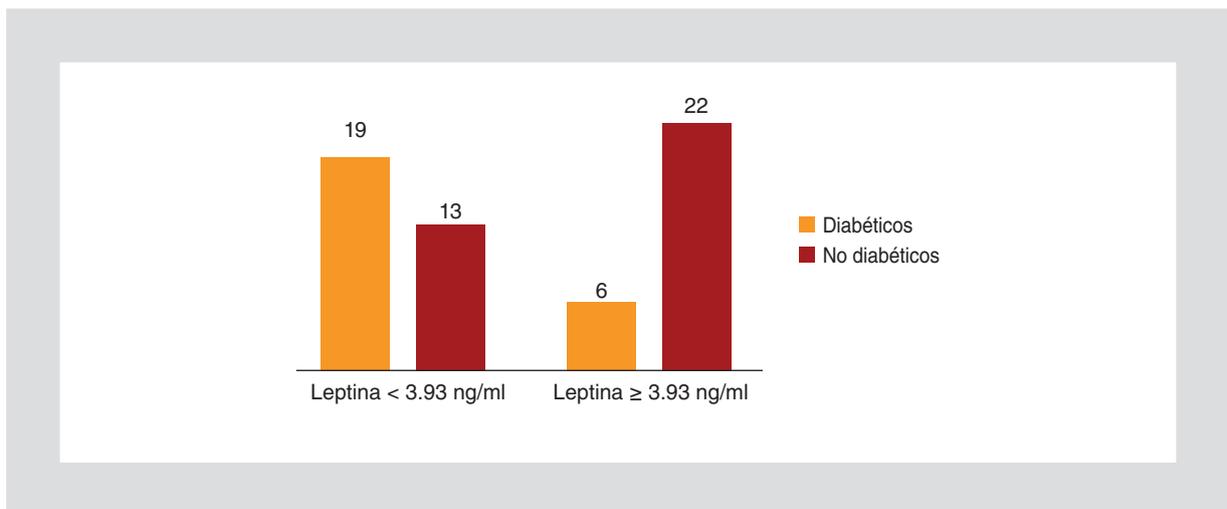


Figura 5. Diabéticos e hiperleptinemia.

incapacidad y alteraciones en la funcionalidad de las personas. Sin embargo, se trata de una enfermedad prevenible. Para poder realizar la prevención primaria, es necesario retirar los factores de riesgo que envuelven a esta enfermedad, que son todos aquellos factores cardiovasculares asociados a otras enfermedades cronicodegenerativas, entre los cuales se encuentra en primer lugar la obesidad. Actualmente la obesidad ha llevado al desarrollo de múltiples estudios orientados a la búsqueda de su causa y sus blancos terapéuticos. Se ha encontrado una etiología multifactorial, con la involucración de múltiples sistemas, como el endocrino, el neuroendocrino y el inmunológico.

En este estudio se valoró la relación existente entre los niveles de leptina, una de las principales hormonas asociadas a la obesidad, y la presencia de EVCi. En muchos estudios realizados en otros países, principalmente en EE.UU. y los países europeos, se ha visto que hay una asociación entre la hiperleptinemia y las enfermedades cardiovasculares como el EVC y el infarto agudo de miocardio, pero se cuenta con poca estadística latina.

Este estudio surgió partiendo de la hipótesis de que no habría diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de leptina y el EVCi en pacientes con HAS. Los resultados permiten concluir que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de leptina de los pacientes con HAS y EVC y los de los sujetos con HAS sin EVC, y presentan mayores concentraciones de leptina sérica los pacientes con infarto cerebral. Por ello se acepta la hipótesis alterna, ya que existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos estudiados. La hiperleptinemia se presenta más en los pacientes con infarto cerebral con HAS que en los que no desarrollan EVC.

Respecto a la OR, se sugiere que la hiperleptinemia aumenta el riesgo de desarrollar EVCi en pacientes con HAS, hasta 2.05 veces más que en pacientes hipertensos sin hiperleptinemia, pero la significancia estadística es limítrofe, con intervalos de confianza que atraviesan la unidad, lo cual deja poco claro este aumento en el riesgo.

Analizando el resto de los resultados, se concluye que las mujeres tienden a presentar más hiperleptinemia que los hombres; sin embargo, la OR para desarrollar EVCi en presencia de hiperleptinemia en el grupo de las mujeres sugiere un aumento de 1.57 veces más, que no es estadísticamente significativo ($p = 0.23$).

En el grupo de pacientes con diabetes, no se encontró ninguna asociación entre los niveles de leptina

y la presencia de DM; incluso se observó un mayor número de pacientes diabéticos con cifras de leptina por debajo de la media que de diabéticos con cifras de leptina por encima de la media. Este estudio concluye que en esta población estudiada la hiperleptinemia no se asocia a la presencia de DM.

De la misma forma, se concluye que la hiperleptinemia aumenta el riesgo de dislipidemia, por hipertrigliceridemia, hasta 2.4 veces más, pero sin significancia estadística. Con respecto al colesterol total, el C-LDL y el C-HDL, no se observó un aumento del riesgo de padecer dislipidemia asociado a la hiperleptinemia.

Por último, se concluye que existen mayores concentraciones de leptina sérica en los pacientes con sobrepeso y obesidad, pero no se llevó a cabo un análisis de correlación para determinar esta asociación entre la leptina y el IMC.

Todo esto orienta nuestro pensamiento científico a querer desarrollar estudios de causa y efecto, en nuestra población latina, que determinen si realmente la leptina es un factor de riesgo independiente para el EVCi. En este estudio la OR encontrada sugiere que la hiperleptinemia puede ser desde un factor protector hasta uno de riesgo, por lo que el siguiente paso es realizar estudios que determinen el RR.

Otro de los motivos que llevaron al desarrollo de este estudio fue la búsqueda de la relación entre la hiperleptinemia y otros factores de riesgo cardiometabólicos, como la DM y las dislipidemias. Los resultados no tuvieron significancia estadística respecto a la relación entre la leptina y la DM ni respecto a la de la leptina con los lípidos. Se cree que esto es debido a la pequeña muestra tomada, ya que incluso se encontraron IC muy amplios, lo cual sugiere la necesidad de desarrollar estudios con muestras mayores que sean significativos para disminuir los sesgos. En nuestro estudio se observó un mayor número de sujetos con alteraciones en los lípidos, como hipertrigliceridemia, en presencia de hiperleptinemia.

Acerca de los valores del IMC y su relación con los niveles de leptina, nuestro estudio demostró lo que se ha observado en otros países: hay mayores niveles de leptina cuanto mayor es el IMC, lo cual sugiere que en nuestra población latina existe resistencia a la leptina. Nuestro pensamiento conduce hacia la investigación genética en los mexicanos, para determinar los genes asociados a la resistencia a la leptina.

Se necesita ampliar el campo de investigación en esta área de la neuroendocrinología. Consideramos que este estudio deja abierta una puerta para la entrada de múltiples trabajos que orienten la investigación

hacia este campo de gran interés etiológico y posteriormente terapéutico.

Bibliografía

1. Cabrera A, Martínez O, Laguna G, et al. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. *Med Int Mex.* 2008;24(2):98-103.
2. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Joseph L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Cap. 370: Cerebrovascular Diseases. 18.a ed. EE.UU.: McGraw Hill; 2012.
3. Barquera S, Campos-Nonato I, Rojas R, Rivera J. [Obesity in Mexico: epidemiology and health policies for its control and prevention]. *Gac Med Mex.* 2010;146(6):397-407.
4. Goldstein L, Adams R, Alberts M, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2006;37(6):1583-633.
5. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998;351(9104):737-42.
6. Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A, et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguay. *Rev Med Uruguay.* 1999;15:43-8.
7. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J.* 2012;53(4):671-9.
8. Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:36.
9. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the US population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234-9.
10. Savoia C, Schiffrin EL. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin North Am.* 2004;88(1):39-62.
11. McMahon M, Skaggs B, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1619-24.
12. Liu J, Butler KR, Buxbaum SG, Hye-Sung J, Campbell BW, Taylor HA. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(1):32-7.
13. García N, Sánchez M, Galván R, Mendoza V. Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina como factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores con hiperleptinemia. *Artemisa en línea. México.* 2006;31:114.
14. Rosado J, Sánchez M, Galván R, Mendoza V. Relación de la resistencia a la insulina con los niveles séricos de leptina, adiponectina, IL-6 y factor de necrosis tumoral α en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. *Artemisa en línea. México.* 2006;31:115.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1.