



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN

**“NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON  
ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA  
EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS”**

AUTOR: Lcda. Lou A. Zaniauskas

TUTOR: Prof. Yubire B. Barrios O.

NAGUANAGUA, NOVIEMBRE 2015

**NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON  
ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA  
EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN

**“NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON  
ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA  
EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS”**

AUTOR: Lcda. Lou A. Zaniauskas

Trabajo de grado presentado ante el Área de  
Estudios de postgrado de la Universidad de Carabobo  
para optar al título de Magíster en Nutrición

NAGUANAGUA, NOVIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN

**“NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON  
ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA  
EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS”**

AUTOR: Lcda. Lou A. Zaniauskas

Aprobado en el Área de Estudios de postgrado de la Universidad de Carabobo por  
miembros de la Comisión Coordinadora del programa:

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

NAGUANAGUA, NOVIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN

### VEREDICTO

Nosotros, miembros del jurado designado para la evaluación del Trabajo de Grado titulado: NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS, presentado por la Lcda. Lou A. Zaniauskas, para optar al título de Magíster en Nutrición, estimamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado como:

\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

\_\_\_\_\_ (Nombre, apellido y firma)

NAGUANAGUA, NOVIEMBRE 2015

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a **Dios**, mi padre celestial, por permitirme cursar con éxito mis estudios de postgrado, dándome las herramientas necesarias para superar todos los obstáculos y disfrutar del camino hacia esta meta.

A la tutora, **Yubire Barrios**, por compartir sus conocimientos, por su paciencia, por respaldarme y comprenderme, por ser una guía en esta meta, y mucho más que una tutora en los momentos difíciles.

A **mis compañeros de estudio**, y ahora buenos amigos, en especial a **Susan Darias** por impedirme desistir, brindándome su apoyo y amistad incondicional.

A los **Profesores** que me educaron, compartiendo sus conocimientos y enseñanzas en el ámbito de la Nutrición y la Investigación.

A las **Bioanalistas y Asistente** de Laboratorio del Invesnut, por prestarme incondicionalmente su colaboración y apoyo.

A todo el equipo multidisciplinario que labora en el **INVESNUT**, por su excelente calidad humana, demostrándome cariño y buena disposición.

A **mi familia**, y a todas las personas que de una u otra forma participaron en la realización de esta investigación y en mi formación como estudiante de la Maestría en Nutrición.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN



## NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

**AUTOR:** Lcda. Lou A. Zaniauskas  
**TUTOR:** Prof. Yubire B. Barrios O.  
**AÑO:** 2015

### RESUMEN

**Objetivo:** Relacionar los niveles séricos de leptina con la adiposidad y la resistencia a la insulina (RI), en mujeres posmenopáusicas venezolanas.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo-correlacional, de corte transversal y de campo en 85 mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas con un año de amenorrea o más, con edades comprendidas entre 45 y 65 años. Se estableció el estado nutricional según índice de masa corporal (IMC); se determinó el porcentaje de grasa corporal (%GC) y la circunferencia de cintura (CC). Se determinaron los niveles séricos de glucosa, insulina basal, estradiol y leptina. La RI se midió a través del índice HOMA (homeostasis model assessment).

**Resultados:** Del total de las mujeres evaluadas, el 63,6% presentó exceso de peso (sobrepeso u obesidad); 78,8% obesidad abdominal; y 47,1% grasa elevada. Además 37,6% presentó RI. Los niveles séricos de leptina resultaron más elevados en las mujeres con sobrepeso u obesidad, obesidad abdominal y grasa adecuada o elevada, así como en el grupo de mujeres con RI, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Las concentraciones séricas de leptina se correlacionaron positiva y significativamente ( $p < 0,01$ ) con las variables e indicadores de adiposidad, y con el índice HOMA-IR.

**Conclusión:** Se encontró relación significativa entre la leptina y los indicadores de adiposidad y la RI.

**Descriptores:** leptina, adiposidad, resistencia a la insulina, posmenopausia.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN

**SERUM LEPTIN LEVELS, THEIR RELATIONSHIP WITH ADIPOSITY  
AND INSULIN RESISTANCE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN NIVELES**

**AUTHOR:** Atty. Lou A. Zaniauskas

**TUTOR:** Prof. B. Barrios O. Yubire

**YEAR:** 2015

**SUMMARY**

**Objective:** Relate the serum leptin levels with adiposity and insulin resistance (IR) in Venezuelan postmenopausal women.

**Methods:** A descriptive correlational, cross-sectional study and field in 85 apparently healthy postmenopausal women with amenorrhea one year or more, aged between 45 and 65 years was conducted. Nutritional status was established by body mass index (BMI); percent body fat (% BF) and waist circumference (CC) it was determined. Serum glucose levels, basal insulin, leptin and estradiol were determined. The RI was measured by HOMA index (homeostasis model assessment).

**Results:** Of the women screened, 63.6% had excess weight (overweight or obese); 78.8% abdominal obesity; and 47.1% high fat. In addition 37.6% had RI. Serum leptin levels were higher in women with overweight or obesity, abdominal obesity and adequate or high fat as well as in the group of women with RI, with statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). Serum leptin concentrations correlated positively and significantly ( $p < 0.01$ ) with the variables and indicators of adiposity, and the HOMA-IR index.

**Conclusión:** Significant relationship between leptin and indicators of adiposity and insulin resistance was encountered.

**Descriptors:** leptin, adiposity, insulin resistance, postmenopause.

## INDICE GENERAL

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPITULO I. EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACION</b>	
1.1. Planteamiento del problema	4
1.2. Objetivos de la Investigación	8
1.3. Justificación de la Investigación	9
<b>CAPITULO II. MARCO TEORICO</b>	
2.1 Antecedentes	13
2.2 Bases Teóricas	17
<b>CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO</b>	
3.1 Tipo y Diseño de la Investigación	46
3.2 Población y Muestra	46
3.3 Técnicas e Instrumentos de Recolección de la Información	47
3.4 Procesamiento y Análisis de los Datos	52
<b>CAPITULO IV. RESULTADOS</b>	
4.1 Presentación y análisis de los resultados	54
4.2 Discusión	72
4.3 Conclusiones	79
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	80
<b>ANEXOS</b>	91

**INDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

	<b>Pág.</b>
<b>TABLA 1.</b> Características antropométricas de las mujeres posmenopáusicas en estudio	55
<b>TABLA 2.</b> Características bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas	60
<b>TABLA 3.</b> Concentraciones séricas de leptina según el estado nutricional de las mujeres posmenopáusicas en estudio	62
<b>TABLA 4.</b> Concentraciones séricas de leptina según circunferencia de cintura de las mujeres posmenopáusicas en estudio	63
<b>TABLA 5.</b> Concentraciones séricas de leptina según porcentaje de grasa corporal de las mujeres posmenopáusicas evaluadas	64
<b>TABLA 6.</b> Concentraciones séricas de leptina de las mujeres posmenopáusicas resistentes o no a la insulina	65
<b>TABLA 7.</b> Correlaciones de las concentraciones séricas de leptina con la edad, características antropométricas y bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas	66
<b>TABLA 8.</b> Concentraciones séricas de leptina y HOMA - IR, según estado nutricional y circunferencia de cintura, en mujeres posmenopáusicas	67
<b>TABLA 9.</b> Concentraciones séricas de leptina y HOMA – IR, según estado nutricional y porcentaje de grasa corporal, en las mujeres estudiadas	68
<b>TABLA 10.</b> Concentraciones séricas de leptina según el estado nutricional y la resistencia o no a la insulina, de las mujeres posmenopáusicas evaluadas	69

	<b>Pág.</b>
<b>TABLA 11.</b> Concentraciones séricas de leptina según circunferencia de cintura y la resistencia o no a la insulina de las mujeres estudiadas	70
<b>TABLA 12.</b> Frecuencia de mujeres posmenopáusicas con concentraciones séricas de leptina superiores al percentil 50, según estado nutricional, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal y resistencia o no a la insulina	71
<b>FIGURA 1.</b> Distribución de frecuencias según el estado nutricional de las mujeres posmenopáusicas en estudio	57
<b>FIGURA 2.</b> Distribución de frecuencias según los valores de la circunferencia de cintura de las mujeres posmenopáusicas evaluadas	58
<b>FIGURA 3.</b> Distribución de frecuencias según porcentaje de grasa corporal de las mujeres posmenopáusicas estudiadas	59
<b>FIGURA 4.</b> Distribución de frecuencias según la resistencia o no a la insulina de las mujeres posmenopáusicas estudiadas	61

## **CAPITULO IV**

### **RESULTADOS**

#### **4.1 Presentación y análisis de los resultados**

Los resultados obtenidos en el presente estudio pertenecen a 85 mujeres posmenopáusicas del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, con edades promedio de  $55,6 \pm 5,4$  años.

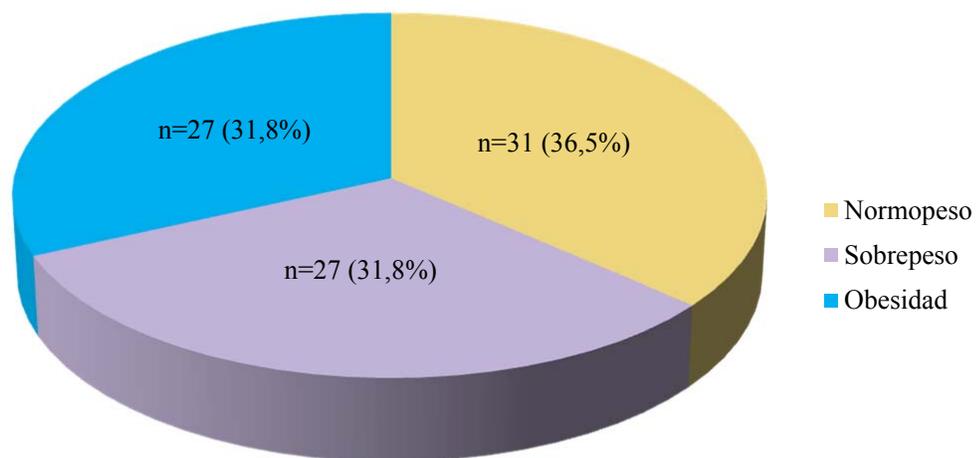
Los estadísticos descriptivos de las variables e indicadores antropométricos se muestran en la Tabla 1. Se puede observar que de acuerdo a los valores obtenidos y a los criterios indicados en el diseño metodológico, el grupo de mujeres evaluadas presentaron sobrepeso según IMC, obesidad abdominal según la medida de CC y grasa adecuada según % GC.

**Tabla 1. Características antropométricas de las mujeres posmenopáusicas en estudio. Nguanagua, 2012-2013.**

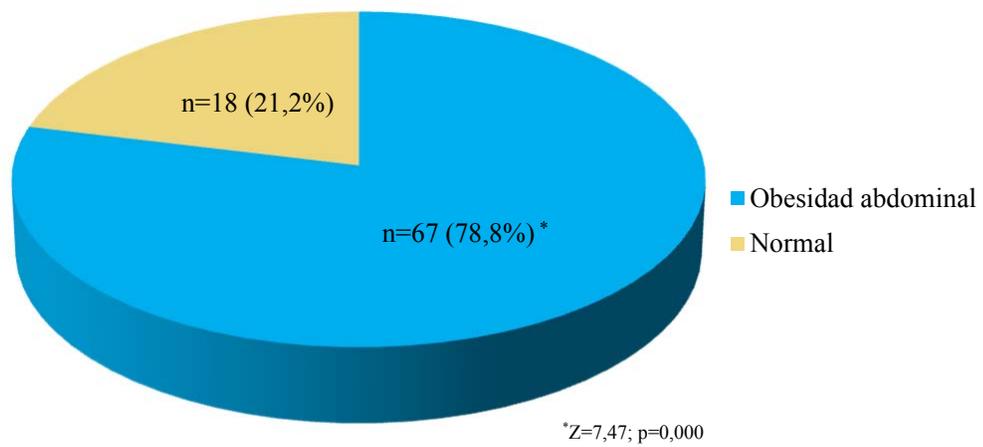
<i>Características Antropométricas</i>	<i>Mediana (Rango)</i>
Peso (kg)	68,3 (70,8)
Talla (m)	1,56 (0,24)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (28,7)
CC (cm)	90,0 (63,0)
% GC	42,8 (22,2)

IMC: Índice de masa corporal / CC: Circunferencia de cintura / % GC: Porcentaje de grasa corporal.

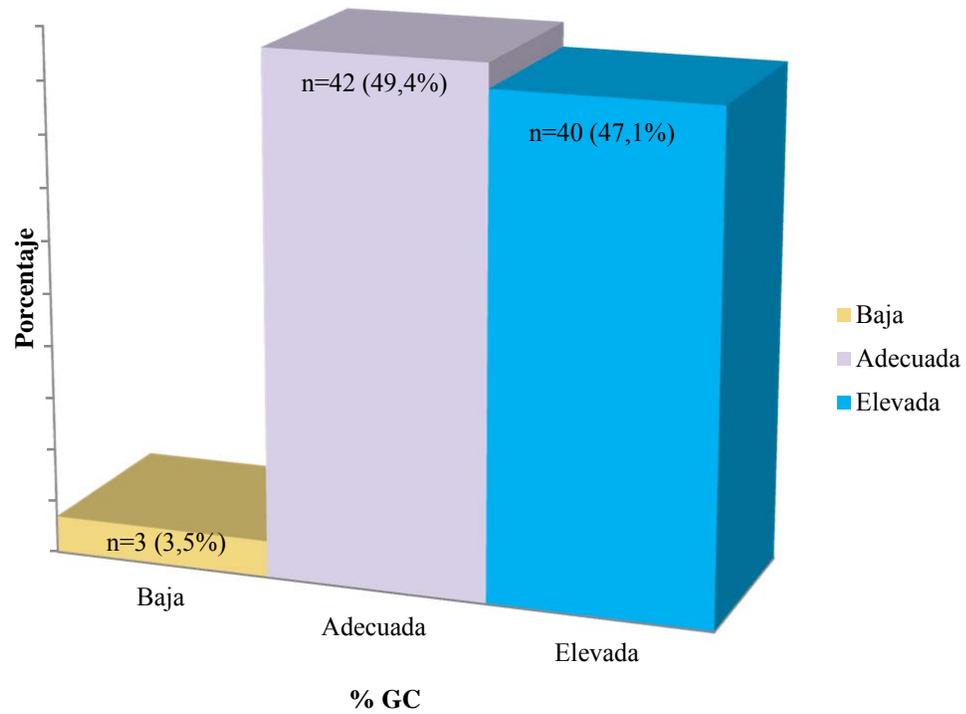
En lo que respecta a la distribución de frecuencias del estado nutricional según IMC, la Figura 1 revela que 63,6% de las mujeres evaluadas presentaron exceso de peso (sobrepeso u obesidad). Por otra parte, el análisis de la medida de CC, evidenció una mayor frecuencia de mujeres posmenopáusicas con obesidad abdominal (Figura 2), y según % GC, frecuencias similares de grasa adecuada y elevada (Figura 3).



**Figura 1.** Distribución de frecuencias según el estado nutricional de las mujeres posmenopáusicas en estudio. Naguanagua, 2012-2013.



**Figura 2. Distribución de frecuencias según los valores de la circunferencia de cintura de las mujeres posmenopáusicas evaluadas. Naguanagua, 2012-2013.**



**Figura 3.** Distribución de frecuencias según porcentaje de grasa corporal de las mujeres posmenopáusicas estudiadas. Naguanagua, 2012-2013.

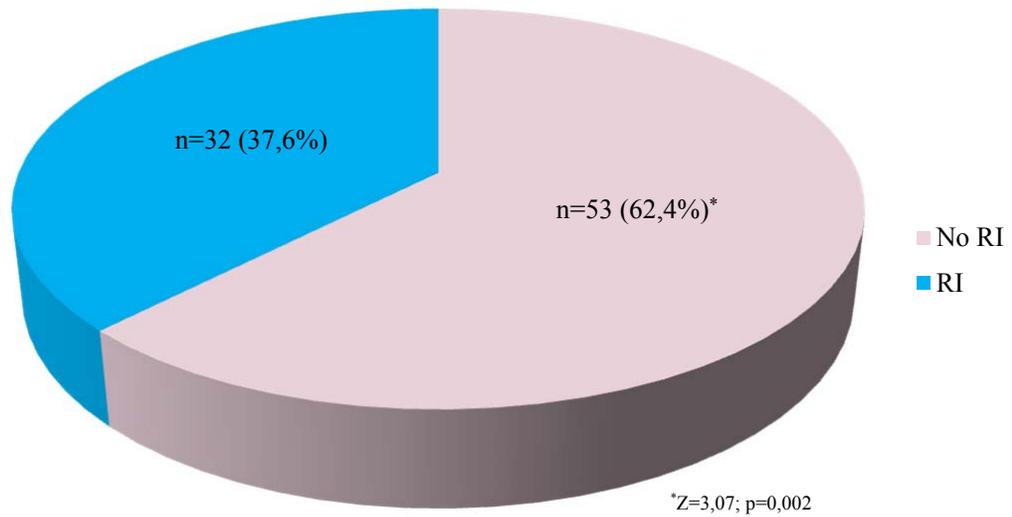
Los estadísticos descriptivos de las variables e indicadores bioquímicos se muestran en la Tabla 2. Se observan valores normales de índice HOMA-IR. El valor de estradiol solo confirma el estado posmenopáusico de las mujeres estudiadas.

**Tabla 2. Características bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas evaluadas. Naguanagua, 2012-2013.**

<i>Características bioquímicas</i>	<i>Mediana (Rango)</i>
HOMA-IR	1,80 (6,60)
Leptina (ng/mL)	30,84 (52,99)
Estradiol (pg/mL)	5,13 (42,10)

HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

Al distribuir a las mujeres de éste estudio considerando el criterio de resistentes o no a la insulina, se puede observar en la Figura 4 que un alto porcentaje de ellas (62,4%) no presentaron RI.



**Figura 4. Distribución de frecuencias según la resistencia o no a la insulina de las mujeres posmenopáusicas estudiadas. Naguanagua, 2012-2013.**

Las concentraciones séricas de leptina según estado nutricional se muestran en la Tabla 3, apreciándose con respecto a las concentraciones de dicha hormona, diferencias estadísticamente significativas según estado nutricional y valores más altos en las mujeres con sobrepeso u obesidad.

**Tabla 3. Concentraciones séricas de leptina según el estado nutricional de las mujeres posmenopáusicas en estudio. Naguanagua, 2012-2013.**

<i>Estado nutricional</i>	<i>Leptina (ng/mL)</i>
Normopeso (n=31)	13,3 (53,0) <sup>c</sup>
Sobrepeso (n=27)	29,9 (9,7) <sup>b</sup>
Obesidad (n=27)	42,4 (35,3) <sup>a</sup>

Los datos se muestran en Mediana (Rango).  
 $p < 0,05$  / <sup>a, b, c</sup> Letras iguales sin diferencia significativa entre grupos y letras diferentes con diferencias significativas entre grupos.

En lo que concierne a las concentraciones séricas de leptina, según CC (Tabla 4), se evidencia que las mujeres posmenopáusicas con obesidad abdominal mostraron las concentraciones más elevadas de leptina.

**Tabla 4. Concentraciones séricas de leptina según circunferencia de cintura de las mujeres posmenopáusicas en estudio. Naguanagua, 2012-2013.**

<i>CC</i>	<i>Leptina (ng/mL)</i>
Normal (n=18)	8,8 (31,7)
Obesidad abdominal (n=67)	35,6 (45,5)*

\* $p < 0,05$  / Los datos se muestran en Mediana (Rango).  
CC: Circunferencia de cintura.

Por otra parte, la Tabla 5 refiere las concentraciones séricas de leptina según %GC, se observa que las concentraciones de dicha adipocina son significativamente superiores en presencia de grasa adecuada o elevada, en comparación con la grasa baja.

**Tabla 5. Concentraciones séricas de leptina según porcentaje de grasa corporal de las mujeres posmenopáusicas evaluadas.**

**Naguanagua, 2012-2013.**

<i>%GC</i>	<i>Leptina (ng/mL)</i>
Grasa Baja (n=3)	8,7 (7,4) <sup>b</sup>
Grasa Adecuada (n=42)	28,3 (52,8) <sup>a</sup>
Grasa Elevada (n=40)	36,9 (45,5) <sup>a</sup>

Los datos se muestran en Mediana (Rango).  
 $p < 0,05$  / <sup>a, b, c</sup> Letras iguales sin diferencia significativa entre grupos y letras diferentes con diferencias significativas entre grupos / % GC: Porcentaje de grasa corporal.

En la Tabla 6, se presenta las concentraciones séricas de leptina de las mujeres resistentes o no a la insulina, cuyos resultados muestran niveles significativamente más altos de la adipocina en el grupo de mujeres con RI.

**Tabla 6. Concentraciones séricas de leptina de las mujeres posmenopáusicas resistentes o no a la insulina. Naguanagua, 2012-2013.**

	<i>No RI (n=53)</i>	<i>RI (n=32)</i>
<b><i>Leptina (ng/mL)</i></b>	27,7 (53,0)	39,2 (48,2)*

\* $p < 0,05$  / Los datos se muestran en Mediana (Rango).  
No RI: No Resistente a la insulina / RI: Resistente a la insulina.

Las correlaciones de las concentraciones séricas de leptina con la edad, variables e indicadores antropométricos y bioquímicos se muestran en la Tabla 7. Se puede observar que la leptina muestra una correlación positiva y significativa con las variables e indicadores antropométricos, no siendo así con la edad de las mujeres estudiadas. Cabe destacar una mejor correlación de la leptina con el peso. Al correlacionar las concentraciones séricas de leptina con las variables bioquímicas de la investigación, se encontró correlación significativa con el índice HOMA-IR, mientras que no existió correlación con las concentraciones de estradiol.

**Tabla 7. Correlaciones de las concentraciones séricas de leptina con la edad, características antropométricas y bioquímicas de las mujeres posmenopáusicas. Naguanagua, 2012-2013.**

<i>Características</i>	<i>Coefficiente de Correlación</i>
Edad	-0,063
Peso	0,767**
Talla	0,292**
IMC	0,706**
CC	0,726**
%GC	0,637**
HOMA-IR	0,295**
Estradiol (pg/mL)	-0,120

\*p<0,05 / \*\*p<0,01

IMC: Índice de masa corporal / CC: Circunferencia de cintura / % GC: Porcentaje de grasa corporal / HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

Seguidamente, al comparar las concentraciones séricas de leptina y valores de HOMA - IR, según estado nutricional y CC (Tabla 8), se observa que todas las concentraciones de leptina fueron significativamente diferentes entre sí. Cabe destacar además que las concentraciones de leptina fueron más altas en aquellas mujeres con obesidad abdominal. Por otra parte, en relación al HOMA-IR los valores fueron significativamente más altos en el grupo de mujeres obesas con obesidad abdominal.

**Tabla 8. Concentraciones séricas de leptina y HOMA - IR, según estado nutricional y circunferencia de cintura, en mujeres posmenopáusicas. Naguanagua, 2012-2013.**

	<i>Estado nutricional</i>			
	<i>Normopeso (n=31)</i>		<i>Sobrepeso (n=27)</i>	<i>Obesidad (n=27)</i>
	<i>Normal (n=18)</i>	<i>Obesidad abdominal (n=13)</i>	<i>Obesidad abdominal (n=27)</i>	<i>Obesidad abdominal (n=27)</i>
<b>CC</b>				
<b>Leptina</b>	8,7 (31,7) <sup>d</sup>	21,8 (45,5) <sup>c</sup>	30,0 (29,7) <sup>b</sup>	42,4 (35,3) <sup>a</sup>
<b>HOMA-IR</b>	1,7 (5,6) <sup>b</sup>	1,6 (5,7) <sup>b</sup>	1,54 (4,3) <sup>b</sup>	3,2 (6,5) <sup>a</sup>

Los datos se muestran en Mediana (Rango) / <sup>a,b,c,d</sup>: Letras iguales sin diferencia entre medianas de grupos y letras diferentes con diferencia significativa entre medianas de grupos (p<0,01).

CC: Circunferencia de cintura / HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

A continuación en la Tabla 9, se comparan las concentraciones séricas de leptina y valores de HOMA - IR, según estado nutricional y %GC. Se muestra que el HOMA-IR fue significativamente más elevado en las mujeres obesas con grasa elevada que entre el resto de los grupos estudiados. Por el contrario, no hubo diferencia significativa entre las concentraciones de leptina de las mujeres con grasa adecuada o elevada dentro de un mismo estado nutricional.

**Tabla 9. Concentraciones séricas de leptina y HOMA – IR según estado nutricional y porcentaje de grasa corporal, en las mujeres estudiadas.**

**Naguanagua, 2012-2013.**

	<i>Estado nutricional</i>						
	<i>Normopeso (n=31)</i>			<i>Sobrepeso (n=27)</i>		<i>Obesidad (n=27)</i>	
	<i>Baja</i> (n=3)	<i>Adecuada</i> (n=22)	<i>Elevada</i> (n=6)	<i>Adecuada</i> (n=11)	<i>Elevada</i> (n=16)	<i>Adecuada</i> (n=9)	<i>Elevada</i> (n=18)
<b>% GC</b>							
<b>Leptina</b> (ng/mL)	8,7 (7,4) <sup>d</sup>	13,0(52,82) <sup>c</sup>	18,4(22,7) <sup>c</sup>	30,0(16,6) <sup>b</sup>	29,8(29,7) <sup>b</sup>	42,37(28,9) <sup>a</sup>	42,8(35,3) <sup>a</sup>
<b>HOMA-IR</b>	1,7(4,6) <sup>b</sup>	1,6(2,8) <sup>b</sup>	1,7(5,7) <sup>b</sup>	1,1(4,3) <sup>b</sup>	1,4(2,9) <sup>b</sup>	2,5(5,4) <sup>b</sup>	4,1(5,8) <sup>a</sup>

Los datos se expresan en Mediana (Rango). / <sup>a,b,c,d</sup> Letras iguales sin diferencia entre medianas de grupos ( $p>0,05$ ) y letras diferentes con diferencia significativa entre medianas de grupos ( $p<0,05$ ).  
% GC: Porcentaje de grasa corporal / HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

Al comparar las concentraciones de leptina según el estado nutricional y la resistencia o no a la insulina (Tabla 10), se observa que no hay diferencia significativa entre los valores de leptina de mujeres posmenopáusicas resistentes o no a la insulina con igual estado nutricional.

**Tabla 10. Concentraciones séricas de leptina según el estado nutricional y la resistencia o no a la insulina, de las mujeres posmenopáusicas evaluadas.**

**Naguanagua, 2012-2013.**

	<i>Estado nutricional</i>					
	<i>Normopeso (n=31)</i>		<i>Sobrepeso (n=27)</i>		<i>Obesidad (n=27)</i>	
	<i>No RI (n=26)</i>	<i>RI (n=5)</i>	<i>No RI (n=19)</i>	<i>RI (n=8)</i>	<i>No RI (n=8)</i>	<i>RI (n=19)</i>
<b>Leptina (ng/mL)</b>	15,2 (53,0) <sup>c</sup>	11,4 (30,0) <sup>c</sup>	30,0 (26,6) <sup>b</sup>	29,2 (29,7) <sup>b</sup>	42,4 (29,5) <sup>a</sup>	43,6 (35,3) <sup>a</sup>

Los datos se expresan en Mediana (Rango). / <sup>a,b,c,d</sup> Letras iguales sin diferencia entre grupos ( $p>0,05$ ) y letras diferentes con diferencia significativa entre grupos ( $p<0,05$ ).  
No RI: No Resistente a la insulina / RI: Resistente a la insulina.

Ahora bien, cuando se comparan las concentraciones de leptina según CC y la resistencia o no a la insulina (Tabla 11), se muestra igualmente que las concentraciones séricas de leptina no difieren significativamente entre las mujeres posmenopáusicas resistentes o no a la insulina, dentro de la misma clasificación según los valores de CC. La diferencia significativa en los valores de leptina solo se observa con CC normal y elevada.

**Tabla 11. Concentraciones séricas de leptina según circunferencia de cintura y la resistencia o no a la insulina de las mujeres estudiadas.**

**Naguanagua, 2012-2013.**

	<i>CC</i>			
	<i>Normal</i>		<i>Obesidad abdominal</i>	
	<i>No RI (n=16)</i>	<i>RI (n=2)</i>	<i>No RI (n=37)</i>	<i>RI (n=30)</i>
<b><i>Leptina (ng/mL)</i></b>	8,0 (31,7) <sup>b</sup>	9,1 (0,79) <sup>b</sup>	32,5 (44,2) <sup>a</sup>	40,3 (45,7) <sup>a</sup>

Los datos se expresan en Mediana (Rango) / <sup>a,b,c,d</sup> Letras iguales sin diferencia entre grupos ( $p>0,05$ ) y letras diferentes con diferencia significativa entre grupos ( $p<0,05$ ).

CC: Circunferencia de cintura / No RI: No Resistente a la insulina / RI: Resistente a la insulina.

Finalmente, la Tabla 12 resume algunos datos encontrados en esta investigación. Se aprecia que la mayoría de las mujeres obesas (88,9%), con obesidad abdominal (62,7%) y grasa elevada (60%) presentaron los valores más altos de leptina (> p50). De forma similar ocurrió con las mujeres resistentes a la insulina (68,8%).

**Tabla 12. Frecuencia de mujeres posmenopáusicas con concentraciones séricas de leptina superiores al percentil 50, según estado nutricional, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal y resistencia o no a la insulina. Naguanagua, 2012-2013.**

<b>Estado nutricional</b>	Normopeso (n=31)	7(22,6)
	Sobrepeso (n=27)	12(44,4)
	Obesidad (n=27)	24(88,9)
<b>CC</b>	Normal (n=18)	1(5,6)
	Obesidad abdominal (n=67)	42(62,7)
<b>%GC</b>	Baja (n=3)	0(0)
	Adecuada (n=42)	19(45,2)
<b>HOMA-IR</b>	Elevada (n=40)	24(60,0)
	No RI (n=53)	21(39,6)
	RI (n=32)	22(68,8)

Los datos se muestran en n (%).

CC: Circunferencia de cintura / % GC: Porcentaje de grasa corporal / HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina según modelo de evaluación homeostático.

## **4.2. Discusión**

La menopausia se encuentra asociada a cambios fisiológicos y metabólicos, que provocan aumento de peso y desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, tales como las enfermedades cardiovasculares (ECV), resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cáncer. Además en esta etapa de la vida de la mujer, se presentan cambios en la composición corporal, progresiva reducción del tejido adiposo (TA) subcutáneo y significativo aumento de la grasa visceral abdominal, que desencadena un estado subagudo inflamatorio capaz de provocar alteraciones bioquímicas en los indicadores de inflamación, secretando entre otras adipocinas, altos niveles de leptina. Por lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de mostrar los resultados del primer estudio que relaciona la leptina con adiposidad y resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas venezolanas, pertenecientes al Municipio Naguanagua, Estado Carabobo.

En lo que concierne a la adiposidad, durante la transición menopáusica se producen modificaciones a la par de los cambios hormonales; el declive de los estrógenos promueve la pérdida de la distribución de grasa de tipo ginecoide y la ganancia de peso. Meyers y col (2008), Phillips y col (2008), Barrios y col (2010), Orsatti y col (2010), Teede y col (2010), Loria y col (2011), entre otros, han reportado aumentos significativos en el IMC, con cambios en el porcentaje y en la distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas, favoreciéndose específicamente la distribución de tipo androide, resultados que coinciden con lo reportado en esta investigación. Estas características encontradas en las mujeres posmenopáusicas evaluadas, pueden relacionarse con las primeras cuatro causas de mortalidad de las mujeres venezolanas a partir de los 45 años de edad

(enfermedades del corazón, cáncer, ECV y DM2); por lo tanto, las variaciones hormonales que ocurren durante la menopausia se consideran un importante factor de riesgo de padecer patologías crónicas metabólicas que afectan la calidad y el tiempo de vida, las cuales están vinculadas directamente con el exceso de TA, especialmente de grasa visceral, que posee elevada actividad lipolítica y endocrina.

En cuanto a la RI, esta condición se ha relacionado con la adiposidad, concretamente con la presencia de grasa abdominal, y además con enfermedades metabólicas frecuentes en la etapa posmenopáusica. La obesidad es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar RI, pues la deposición incrementada de lípidos en tejidos no adiposos y los estados proinflamatorios conllevan a la pérdida de la sensibilidad a la insulina (Lecke y col, 2011; Carter y col, 2013). En la presente investigación un relevante porcentaje de mujeres posmenopáusicas mostraron RI, encontrando a su vez valores significativamente más elevados del HOMA-IR en el grupo de mujeres obesas con obesidad abdominal, o con grasa corporal elevada, datos similares a los reportados por otros investigadores (Orsatti y col, 2010; Barrios y col, 2011; Loria y col, 2011). La RI es una situación en la cual la hormona con su receptor no pueden alcanzar posteriores eventos de señalización; su efecto más perjudicial son trastornos en el control de la glucosa y en la homeostasis de los lípidos en hígado, músculo esquelético y TA; por ende, la RI se considera el núcleo del síndrome metabólico y de sus comorbilidades, y la obesidad abdominal es el indicio clínico más importante (Phillips y col, 2008; Alvarez y col, 2011).

Se ha definido a la obesidad como un estado crónico de inflamación de baja intensidad, en el cual el perfil secretor del TA se encuentra modificado, detectándose un incremento de la secreción de citoquinas con actividad inflamatoria (Tilg y Moschen, 2008; García y col, 2011; Carter y col, 2013). La leptina es una adipocina que en concentraciones fisiológicas actúa sobre los receptores de las hormonas hipotalámicas para inhibir el apetito e incrementar el gasto energético, a través de una cascada de señalización que inhibe neuropéptidos orexígenos y estimula los anorexígenos, de este modo interviene en el control del peso corporal. También regula funciones metabólicas que facilitan la oxidación de la glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina, modula la producción local de óxido nítrico para la contractilidad vascular, controla la presión sanguínea arterial, entre otras funciones importantes. Por el contrario, en concentraciones elevadas, la leptina se ha relacionado con importantes trastornos metabólicos, como la obesidad, RI, DM2, hipertensión arterial, disfunción endotelial, estados proinflamatorios, entre otros (Soni y col, 2011; Castro y col, 2015).

Diversos estudios han reportado asociación entre los niveles séricos de leptina y alteraciones en la distribución corporal de la grasa total y visceral, lo que parece indicar que existe una relación directa entre su secreción y el tamaño del adipocito. Investigadores como Chu y col (2006), Hong y col (2007), Mahabir y col (2007), Rouen y col (2010), Loria y col (2011), entre otros, han reportado asociación positiva entre la leptina y los indicadores de adiposidad, afirmando que los niveles de leptina son proporcionales a la cantidad de TA. Por otra parte, los resultados de 15 investigaciones reportados en un meta-análisis (Zhou y col,

2013) muestran correlación positiva de la leptina con el IMC. En la presente investigación se encontró los niveles séricos de leptina más elevados en las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso, obesidad abdominal y grasa elevada; asimismo correlación positiva y significativa con las variables e indicadores de adiposidad, lo que coincide con lo ya reportado por las investigaciones anteriormente mencionadas. Indudablemente las concentraciones séricas de leptina se incrementan con el exceso de TA; pero es importante mencionar que cuando la señalización de la leptina hacia el hipotálamo se interrumpe o debilita, también se incrementan los niveles circulantes de leptina en respuesta a un estado de energía negativo falso, produciéndose la resistencia a la leptina y agravando las complicaciones metabólicas (Carter y col, 2013).

Ahora bien, la leptina y los estrógenos actúan en común sobre varias regiones del sistema nervioso y en diversos órganos para regular la homeostasis de la energía y la reproducción, y sus funciones parecen solaparse. Posiblemente, el vínculo entre la adiposidad y los estrógenos puede estar mediado sustancialmente por la leptina; así como es probable que dicha adipocina contribuya a las diferencias en las prevalencias de enfermedades metabólicas entre hombres y mujeres, ya que éstas poseen concentraciones séricas de leptina más elevadas (Castro y col, 2015). Se ha relacionado positivamente la depleción estrogénica con la disminución de los receptores de leptina (Gao y Horvath; Henry y Clarke, 2008; Morales, 2010); también otras evidencias apoyan el efecto estimulante de los estrógenos sobre su secreción (Karastergiou y col, 2012). En mujeres de edad fértil y reproductiva, se han reportado niveles séricos significativamente más elevados de la adipocina con respecto a las mujeres

posmenopáusicas (González y col, 2010; Kelesidis y col, 2010; Lecke y col, 2011; Yadav y col, 2013), esto debido a la disminución de los estrógenos, el aumento de la testosterona circulante y la redistribución de la grasa corporal (Cignarella y col, 2010; Messier y col, 2011); sin embargo, algunos estudios no han encontrado esta disminución de las concentraciones de leptina con la transición menopáusica (Castro y col, 2015). Cabe señalar que en esta investigación los niveles séricos de leptina fueron similares a los publicados por otros autores en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad (Meyers y col, 2008; Loria y col, 2011); y al igual que las investigaciones de Hong y col (2007), Rouen y col (2010), entre otros, en este estudio no se encontró correlación positiva entre las concentraciones de leptina y estradiol.

Con respecto a la relación entre la leptina y la insulina, se conoce que ambas intervienen en el mantenimiento del peso corporal y regulación del gasto energético mediante numerosas acciones centrales y periféricas, y su desequilibrio contribuye a la complejidad y cronicidad del sobrepeso u obesidad, por lo que su interacción ha sido objeto de estudio (Galic, Oakhill y Steinberg, 2010; Alvarez y col, 2011). Los mecanismos mediante los cuales el acumulo de TA conduce a la RI y sus consecuencias, no están completamente esclarecidos. La obesidad produce un amplio intercambio de señales humorales entre los adipocitos y la mayoría de las células de otros órganos; al igual que un extenso número de agentes señalizadores, procedentes de células inmunocompetentes como los macrófagos, que liberan citoquinas y quimioquinas localmente y a la circulación, lo que establece un estado de inflamación que influye negativamente sobre la sensibilidad a la insulina (Olefsky y Glass, 2010). El aumento de las

concentraciones séricas de leptina en la obesidad podría ser secundario a la resistencia a la acción de la leptina en los tejidos, provocando la RI. Son varios los mecanismos que pueden inducir la RI, como las elevadas concentraciones de leptina que interfieren en la señalización de la insulina, o el aumento de los lípidos intramiocelulares debido a la señalización deteriorada de la leptina (Gupta y col, 2010). Adicionalmente, la capacidad del TA para almacenar grasas es limitada, y al superarse, el exceso de lípidos se libera a la circulación, ocasionando niveles elevados de ácidos grasos y triacilglicéridos. El almacenamiento ectópico de lípidos en tejidos no adiposos causa alteraciones metabólicas por lipotoxicidad, lo que también resulta en RI. (García y col, 2011; Morales, 2010).

Se ha demostrado que la leptina puede regular y/o disminuir la señalización de la insulina, induciendo RI. La predicción significativa de intolerancia a la glucosa y RI por elevadas concentraciones séricas de leptina también ha sido documentada; el metabolismo de la glucosa define la secreción de leptina tanto *in vitro* como *in vivo* (González y col, 2010; Kelesidis y col, 2010; Yadav y col, 2013). Igualmente, se ha confirmado que la leptina modula el metabolismo de las lipoproteínas en los pacientes diabéticos tipo 2, disminuyendo las concentraciones de HDL colesterol, e incrementando los triglicéridos y LDL colesterol, favoreciendo el desarrollo del perfil aterogénico de la DM2 (Yadav y col, 2013). En esta investigación los niveles séricos de leptina fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres con RI. Además, las concentraciones séricas de leptina se correlacionaron significativamente con los niveles de insulina sérica y con el índice HOMA-IR; estos resultados concuerdan con los reportados por otros autores (Chu y col, 2006; Hong y col, 2007; Rouen y col, 2010).

Finalmente, la evidencia sugiere que la acumulación abdominal de TA es el mediador de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. El riesgo de padecer RI y/o síndrome metabólico aumenta después de la menopausia, y esto se encuentra predominantemente relacionado con el exceso de peso, obesidad abdominal y adiposidad elevada, influenciado por la disminución de estrógenos (Chu y col, 2006; Mahabir y col, 2007; Phillips y col, 2008; Lecke y col, 2011). En sujetos obesos con adiposidad abdominal, las adipocinas proinflamatorias se encuentran aumentadas, en particular los niveles de leptina, lo que posiblemente resulte en un estado de resistencia a la leptina en el cual la acción de esta adipocina se vuelve ineficaz sobre el sistema nervioso, saturando funciones centrales y periféricas, que conducen a la inflamación clínica y subclínica, estrés oxidativo, lesión endotelial, disminución de la función neuroendocrina y sensibilidad a la insulina, desequilibrio en la regulación de la energía y en el metabolismo de los lípidos, entre otros factores presentes en las enfermedades crónicas no transmisibles (Tilg y Moschen, 2008; García y col, 2011; González y col; Kelesidis y col; Morales, 2010; Carter y col, 2013).

Son necesarias más investigaciones para dilucidar el papel de la leptina sobre el modelo humano de obesidad, y como terapia del futuro en la prevención y control de la misma; así como la realización de estudios que contribuyan a dilucidar los efectos de las hormonas sexuales esteroideas sobre las adipocinas y los factores de riesgo metabólico, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas.

### 4.3 Conclusiones

- Las mujeres posmenopáusicas evaluadas en esta investigación presentaron en su mayoría exceso de peso (sobrepeso u obesidad), obesidad abdominal y grasa adecuada.
- Los niveles séricos de leptina resultaron más elevados en las mujeres con exceso de peso, obesidad abdominal y grasa adecuada o elevada, así como en el grupo de mujeres con RI.
- Se encontró relación significativa entre la leptina y los indicadores de adiposidad y la RI.
- El estado posmenopáusico favorece la acumulación de grasa abdominal y la secreción anormal de adipocinas, particularmente de leptina, contribuyendo a la presencia de RI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar, M., González, E., García, A., Álvarez, J., Padilla, C., Guisado, R., y Rizo, M. (2011). Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*, 26(4):899-903.
- Alberti, K.G., Zimmet, P., & Shaw J. (2005). IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491):1059-62.
- Álvarez, P., Sangiao, S., Brandón, I., y Cordido, F. (2011). Función endocrina en la obesidad. *Endocrinología y Nutrición*, 58:422-32.
- American Heart Association (2011). Guías basadas en efectividad para la prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres, actualización 2011. Una guía de la Asociación Americana del Corazón. *Revista del climaterio*. Vol. 14. No. 82. pp. 105-132.
- Anuario Estadístico del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela (2009). Proyecciones de Población con Base al Censo 2001. Instituto Nacional de Estadística (INE). [Documento en línea]. Disponible en: [http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com\\_phocadownload&view=sections](http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=sections). Fecha de consulta: 08 de marzo de 2016.
- Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela (2012). [Documento en línea]. Disponible en:

[http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com\\_phocadownload&view=sections](http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=sections). Fecha de consulta: 08 de marzo de 2016.

Anuario de Morbilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela (2011). [Documento en línea]. Disponible en: [http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com\\_phocadownload&view=sections](http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=sections). Fecha de consulta: 08 de marzo de 2016.

Barrios, Y., Carías, D., Kablán, L., y Martínez, E. (2011). Síndrome Metabólico, resistencia a la insulina y niveles séricos de magnesio en mujeres posmenopáusicas. *Revista Salus*, 16:92-101.

Barrios, Y., Díaz, N., Meertens, L., Naddaf, G., Solano, L., Fernández, M., Flores, A., y González, M. (2010). Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Nutrición Hospitalaria*, 25:80-84.

Barrios, Y., y Carías, D. (2012). Adiposidad, estado pro-inflamatorio y resistencia a la insulina durante la menopausia. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(2): 51-64.

Botella, J., Lledín, M., Valero, M., y Varela C. (2001). Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *Anales de Medicina Interna*, 18(3):152-160.

Carter, S., Caron, A., Richard, D., Picar, F. (2013). Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clinical Interventions in Aging*, 8:829-844.

Castro, M. A., Troncoso, V., Lobo, D., y Fisberg, R. (2015). Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-

aged adults: Evidence from a population-based study. *Nutrition* (31): 491–497.

Centers for Disease Control and Prevention. (2012, 11 de marzo). *Overweight and Obesity*. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/obesity/data/index.html>

Chu, M. C., Cosper, P., Orio, F., Carmina, E., & Lobo, R. A. (2006). Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 100–4.

Cignarella, A., Kratz, M., Bolego, C. (2010). Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31:183–9.

Contreras, F., Lares, M., Gutiérrez, R., y Velasco, M. (2011). Leptina e Hipertensión. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 6(3):52-59.

Covey, S.D., Wideman, R.D., McDonald, C., Unniappan, S., Huynh, F., Asadi, A., Speck, M., Webber, T., Chua, S., & Kieffer, T. (2006). The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metabolism*, 4(4):291-302.

Devlin, Thomas. (2004). *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. Barcelona: Reverte.

Douchi, T., Iwamoto, I., Yoshimitsu, N., Kosha, S., & Agata, Y. (2002). Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, 42(3):219-23.

Frisancho, R. (1993). *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor. The University of Michigan Press.

- Galic, S., Oakhill, J., & Steinberg, G. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 25;316(2):129-39.
- Gao, Q., & Horvath, T. (2008). Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *American Journal Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 294: 817–826. doi:10.1152/ajpendo.00733.2007.
- García, D., Castellanos, M., Cedeño, R., Benet, M., Ramírez, I. (2011). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay*, 1(2):48-65.
- Genuth, S., Alberti, K.G., Bennett, P., Buse, J., et al. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11):3160 -3167.
- González, E., Aguilar, M., García, C., García, P., Álvarez, J., y Padilla, C. (2010). Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinología y Nutrición*, 57(7):322–327.
- Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2010). Body Composition, Energy Expenditure, and Energy Balance. *Advance nutrition and human metabolism* (pp. 279 - 307). USA: Wadsworth, Cengage Learning.
- Gulcelik, N., Halil, M., Ariogul, S., & Usman, A. (2013). Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. *Minerva Endocrinológica*, 38(2):203-10.
- Gupta, A., Gupta, V., Agrawal, S., Natu, S., Agrawal, C., Negi, M., & Tiwari, S. (2010). Association between circulating leptin and insulin resistance, the lipid profile, and metabolic risk factors in North Indian adult women. *BioScience Trends*, 4(6):325-332.

- Guyton, A. y Hall, J. (11<sup>a</sup> ed). (2006). Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. *Tratado de Fisiología Médica*. Cap. 81. Madrid: Elseiver Imprint.
- Hadji, P., Hars, O., Bock, K., Sturm, G., Bauer, T., Emons, G. & Schulz, K. D. (2000). The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *Clinical study european journal of endocrinology*, 143:55-60.
- Henry, B., & Clarke, I. (2008). Adipose tissue hormones and the regulation of food intake. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6):842-9.
- Hernández de V, Y. (1era ed.). (1995). *Manual para simplificar la evaluación antropométrica en adultos*. Caracas: Gangazine.
- Hong, S., Yoo, S., Cho, G., Kim, T., Hur, J., Park, Y., et al. (2007). Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*, 14:835–840.
- Karastergiou, K., Smith, S.R., Greenberg, A.S., Fried, S.K. (2012). Sex differences in human adipose tissues—the biology of pear shape. *Biology of Sex Differences*, 3:13.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. (2010). Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med*, 152(2): 93–100. doi: 10.1059/0003-4819-152-2-201001190-00008.
- Kuk, J., & Ross, R. (2009). Influence of sex on total and regional fat loss in overweight and obese men and women. *International Journal of Obesity*, 33(6):629-634.

- Lambrinouadaki, I., Christodoulakos, G., Panoulis, C., Botsis, D., Rizos, D., Augoulea, A., et al. (2003). Determinants of serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(12):1225-30.
- Lecke, S., Morsch, D., & Spritzer, P. (2011). Leptin and adiponectin in the female life course. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, 44(5) 381-387. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500035.
- Loria, V., Gómez, C., C. Fernández, L., Zurita, R., Palma, S., Urbietta, M., y Bermejo, L. (2011). Parámetros hormonales e inflamatorios en un grupo de mujeres con sobrepeso/obesidad. *Nutrición Hospitalaria*, 26(4):884-889.
- Lund, K. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 92:1253–1271.
- Mahabir, S., Baer, D., Johnson, L. L., Roth, M., Campbell, W., Clevidence, B., et al. (2007). Body Mass Index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutrition Journal*, 6:3.0. doi: 10.1186/1475-2891-6-3.
- Malacara, J. (2006). Nomenclatura y clasificación de las etapas de la vida reproductiva de la mujer adulta. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(3):131-132.
- Maldonado, J. A., Sánchez, T., Ortiz, M. J., Gómez, C., Álvarez, C. (2010). Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas postmenopáusicas con y sin dislipidemias. *Revista Mexicana de Cardiología*, 21: 3-8.

- Mantzoros, C. S. (2009). Part I, II, III. *Nutrition and Health. Nutrition and metabolism*. (pp: 3-122). Boston: Humana Press.
- Martín, V., Gómez, J., y Antoranz, M. (2001). Medición de la grasa corporal mediante impedancia Bioeléctrica, pliegues cutáneos y ecuaciones a partir de Medidas Antropométricas. Análisis comparativo. *Revista Española de Salud Pública*, 75: 221-236.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Teacher, D. F., Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 28: 412-419.
- Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A.D., Aubertin-Leheudre, M. (2011). Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. *Maturitas*, 68:331–6.
- Meyers, J. A., Liu, A. Y., McTiernan, A., Wener, M. H., Wood, B., Weigle, D. S., et al. (2008). Serum leptin concentrations and markers of immune function in overweight or obese postmenopausal women. *Journal of Endocrinology*, 199, 51-60. doi: 10.1677/JOE-07-0569.
- Morales González, J. A. (2010). *Obesidad. Un enfoque multidisciplinario*. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- Morato, L., y Malacara, J.M. (2006). Reemplazo hormonal en la menopausia. Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(3): 149-155.

- Organización Mundial de la Salud. (2011, 20 de mayo). *Obesidad y sobrepeso*. Nota descriptiva N°311 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
- Olefsky, J.M., y Glass, C.K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual Review of Physiology*, 72: 219- 246.
- Olivares, J., y Arellano, A. (2008). Mecanismos de Acción de la Insulina. *Revista de Educación Bioquímica*, 27(1): 9-18.
- Orsatti, F., Nahas, E., Nahas-Neto, J., Maesta, N., Orsatti, C., Vespoli, H., & Traiman, P. (2010). Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 26(1):16-22. doi: 10.3109/09513590903184076.
- Petzel, M. (2007). Action of leptin on bone and its relationship to menopause. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 151(2):195–199.
- Phillips, G., Jing, T., & Heymsfield, S. (2008). Does Insulin Resistance, Visceral Adiposity, or a Sex Hormone Alteration Underlie the Metabolic Syndrome? Studies in Women. *Metabolism*, 57(6): 838–844.
- Polotsky, H.N., & Polotsky, A.J. (2010). Metabolic implications of menopause. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(5):426-34. doi: 10.1055/s-0030-1262902.
- Procaccini, C., Jirillo, E., & Matarese, G. (2012). Leptin as an immunomodulator. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(1):35-45.

- Rebato, E., Jelenkovic, A., y Salces, I. (2010). Indicadores antropométricos de adiposidad y distribución de grasa. Estudio multivariado de la heredabilidad en familias nucleares de Bizkaia. *Revista Osasunaz*, 11, 41-49.
- Rojas, J., y Mendoza, N. (2008). Insulina y antidiabéticos orales. En Mendoza, N., *Farmacología médica/Medical Pharmacology*. Capítulo 2.3.2 (pp. 377). México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Rouen, P. A., Lukacs, J. L., & Reame, N. E. (2010). Adipokine Concentrations in Non-obese Women: A Study of Reproductive Aging, Body Mass Index and Menstrual Cycle Effects. *Biological Research for Nursing*, 12(1): 54–61.
- Saverza, A., y Haua, K. (2009). *Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto*. México: Universidad Iberoamericana.
- Semple, R.K., Savage, D.B., Cochran, E.K., Gorden, P., & O’Rahilly, S. (2011). Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocrine Reviews*, 32(4):498-514.
- Silva, R., Espinosa, P., Riquelme, R., Sanguinetti, N., González, L., Cruz, G., Renard, G., y Sotomayor-Zárate, R. (2014). Rol de las hormonas sexuales sobre circuitos dopaminérgicos cerebrales. *Revista de Farmacología de Chile*, 7(1):7.
- Simón, E., y Del Barrio, A. S. (2002). Leptina y Obesidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(1); 53–64.
- Siri, W, E. (1961). Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. En Brozek, J., y Henschel, A. (eds.) *Techniques for measuring body composition*. (pp. 223 – 244). Washington DC: National Academy of Sciences. Natural Resources Council.

- Soni, A., Conroy, M., Mackey, R., Kuller, L. (2011). Ghrelin, Leptin, Adiponectin, and Insulin Levels and Concurrent and Future Weight Change in Overweight Postmenopausal Women. *Menopause*, 18(3): 296–301.
- Sowers, M. R., Wildman, R. P., Mancuso, P., Eyvazzadeh, A. D., Karvonen-Gutierrez, C. A., Rillamas-Sun, E. & Jannausch, M. L. (2008). Change in adipocytokines and ghrelin with menopause. *NIH Public Access.Maturitas*, 59(2): 149–157.
- Stepień, M., Rosniak-Bak, K., Paradowski, M., Misztal, M., Kujawski, K., Banach, M., Rysz, J. (2011). Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results. *Medical Science Monitor*, 17(11): 13-18.
- Teede, H., Lombard, C., & Deeks, A. (2010). Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric*, 13(3):203-9. doi: 10.3109/13697130903296909.
- Tilg, H., & Moschen, A. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine*, 14(3-4): 222–231.
- Tucholski, K. & Otto-Buczowska, E. (2011). The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology*, 62 (3): 258–261.
- Tufano, A., Marzo, P., Enrini, R., Morricone, L., Caviezel, F., & Ambrosi, B. (2004). Anthropometric, hormonal and biochemical differences in lean and obese women before and after menopause. *Journal of Endocrinological Investigation*, 27(7):648-53.

- Valenzuela, A., y Sanhueza, J. (2009). El tejido adiposo: algo más que un reservorio de energía. *Grasas y aceites*, 60 (5) 437-450. DOI: 10.3989/gya.043209
- Wang, T.N., Chang, W.T., Chiu, Y.W., Lee, C.Y., Lin, K.D., Cheng, Y.Y., Su, Y.J., Chung, H.F., Huang, M.C. (2013). Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29(8):436-43. doi: 10.1016/j.kjms.2012.08.041.
- Yabur, J. (2010). *Calidad de vida relacionada con la salud de la mujer venezolana durante la perimenopausia y la posmenopausia*. Capítulo 14. En Colección Razetti. (pp: 493-550). Caracas: Editorial Ateproca.
- Yadav, A., Kataria, M., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clínica Chimica Acta*, 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007.
- Zhou, X., Chai, Y., Chen, K., Yang, Y., & Liu, Z. (2013) A Meta-Analysis of Reference Values of Leptin Concentration in Healthy Postmenopausal Women. *PLoS ONE*, 8(8): e72734. doi:10.1371/journal.pone.0072734.
- Zuo, H., Shi, Z., Yuan, B., Dai, Y., Wu, G., et al. (2013). Association between Serum Leptin Concentrations and Insulin Resistance: A Population-Based Study from China. *PLoS ONE*, 8(1): e54615. doi:10.1371/journal.pone.0054615.

**ANEXO 1****CARTA DE CONSENTIMIENTO**

YO, \_\_\_\_\_, PORTADORA DE LA CEDULA DE IDENTIDAD N° \_\_\_\_\_, ACEPTO FORMAR PARTE DEL GRUPO DE MUJERES POSMENOPAUSICAS QUE SUMINISTRARAN TODA LA INFORMACION NECESARIA Y MUESTRAS DE SANGRE QUE SERAN ESTUDIADAS EN EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TITULADO **“NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS”**, REALIZADO POR LA LCDA. LOU ANDREA ZANIAUSKAS, ESTUDIANTE DE POSTGRADO EN NUTRICIÓN, COMO REQUISITO PARA LA OBTENCION DEL TITULO UNIVERSTARIO DE MAGISTER EN NUTRICION.

EL TRABAJO ESTA BAJO LA TUTORIA DE LA MSc. YUBIRE B. BARRIOS O., DOCENTE-INVESTIGADOR DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO (INVESNUT-UC) Y DE LA ESCUELA DE BIOANALISIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO.

FIRMA \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

## ENCUESTA ESTRUCTURADA

UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
 INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN (INVENUT)  
 PROYECTO: “NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA, SU RELACIÓN CON  
 ADIPOSIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES  
 POSMENOPÁUSICAS”

Código: PM \_\_\_\_.  
 Fecha de evaluación: \_\_/\_\_/\_\_.  
 Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_.  
 Lugar y fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_.  
 Edad: \_\_\_\_\_.  
 Teléfono: \_\_\_\_\_. E mail: \_\_\_\_\_.  
 Fecha Última Regla: \_\_/\_\_/\_\_.

## Antecedentes Personales:

1. Tiempo de Amenorrea: \_\_\_\_\_.
  2. Recibe tratamientos con Estrógenos: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_.
  3. Fuma: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_
  5. Consumo de Alcohol: \_\_\_\_\_
- ¿Ud. consume bebidas alcohólicas?  
 \_\_\_\_ Nunca  
 \_\_\_\_ Sí, en fiestas y ocasiones especiales  
 \_\_\_\_ Sí, algunas veces  
 \_\_\_\_ Sí, todos los días

## 6. Antecedentes de enfermedades crónicas:

Diabetes: \_\_\_\_\_  
 Cáncer: \_\_\_\_\_  
 Enfermedades cerebrovasculares: \_\_\_\_\_  
 Hipertensión arterial: \_\_\_\_\_  
 Infarto: \_\_\_\_\_

## 7. Antecedentes Familiares:

Diabetes: \_\_\_\_\_  
 Cáncer: \_\_\_\_\_  
 Enfermedades Cardiovasculares: \_\_\_\_\_

## INTRODUCCION

La transición a la posmenopausia es una fase normal del proceso de envejecimiento, sin embargo, trae consigo aspectos de difícil manejo que pueden terminar en condiciones poco favorables para la calidad de vida. En las últimas décadas han surgido cambios poblacionales aumentando el número de mujeres en fase climatérica, lo cual, unido al concepto de calidad de vida, le ha dado mayor relevancia al estudio de las modificaciones que ocurren en esta etapa.

En el transcurso de la vida de la mujer existen varios períodos que pueden causar aumento de peso. En la posmenopausia la prevalencia de obesidad es más elevada. La obesidad ocurre en el 60% de las mujeres luego de la menopausia y se caracteriza por un exceso de tejido adiposo, en especial en la región abdominal. Según datos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, la proporción de grasa corporal sube al 42% después de los 50 años de edad. La obesidad en las mujeres posmenopáusicas, además de ser factor de riesgo cardiometabólico, se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de mama y de endometrio.

En algunas mujeres puede darse un ligero cambio de la figura corporal debido a la redistribución del tejido adiposo, pero en muchas otras, se produce también un importante aumento de peso que termina en obesidad. Esto está relacionado con una mayor ingesta calórica y con la disminución del gasto energético, pero además se vincula con la disminución de los estrógenos endógenos. Las causas asociadas a la ganancia de peso en la menopausia no se conocen por completo, sin embargo, se ha

determinado que el hipoestrogenismo es el principal responsable de los cambios en la adiposidad corporal. Los estrógenos intervienen en la regulación de las adipocinas, especialmente de la leptina.

Existen numerosos factores neuroendocrinos encargados de regular el metabolismo energético; sin embargo, fue el descubrimiento de la leptina el desencadenante de múltiples investigaciones destinadas a evidenciar los mecanismos implicados en esta homeostasis. El tejido adiposo blanco es el principal productor de leptina, actuando como un marcador de las reservas energéticas del organismo. La leptina interviene en diversos procesos fisiológicos tales como: la regulación del balance energético, el control del apetito y del peso corporal, el metabolismo de las grasas y glúcidos, la reproducción, entre otros. Existen numerosos receptores Ob a nivel central y en diferentes regiones del hipotálamo que están implicados en los efectos de esta hormona. Además, existen receptores Ob en numerosos tejidos periféricos como son el pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, testículos, islotes pancreáticos y células hematopoyéticas. El estudio de su regulación, conexiones y efectos resulta fundamental en la comprensión del sistema de regulación del balance energético y de los mecanismos implicados en el desarrollo de la obesidad.

En los seres humanos, los beneficios terapéuticos de la leptina en el tratamiento de la obesidad aun están siendo evaluados. Las posibilidades de tratamiento de la obesidad con leptina están abiertas, pero todavía son necesarios nuevos estudios. Su reciente identificación no solo revolucionó el conocimiento de la patogenia de la obesidad, sino además, aclaró muchos fenómenos del funcionamiento del eje

reproductivo hasta ahora conocidos, pero no bien explicados, por lo que la leptina representa un paradigma investigativo en la medicina científica. Son necesarios más estudios para aclarar los efectos de los cambios de las hormonas sexuales sobre el comportamiento alimentario y la ganancia de peso, y su relación con la leptina. Solo así se podrá disminuir el elevado riesgo de mortalidad de las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

En los capítulos de esta investigación presentados a continuación se plantea determinar la relación entre la leptina, la adiposidad y la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas venezolanas, para lo cual se realizó una amplia revisión bibliográfica y se ejecutó un diseño metodológico estratégico para recolectar la valiosa información que finalmente se muestra en los resultados de este interesante estudio.

## **CAPITULO I**

### **EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACION**

#### **1.1 Planteamiento del Problema**

La obesidad es el resultado de la acumulación de grasa corporal como consecuencia de un desequilibrio energético. Es una patología compleja de abordar debido a que gran variedad de factores juegan un papel en su desarrollo, tales como el metabolismo, los genes, la conducta, el medio ambiente, la cultura y el estado socioeconómico. La obesidad actualmente representa un factor de riesgo importante en el mundo entero y está asociada a varias enfermedades tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades hepáticas, infertilidad, algunos tipos de cáncer, entre otras. Las tasas de obesidad de todos los grupos de la población, independientemente de su edad, sexo, raza, etnia, nivel socioeconómico, nivel educativo o región geográfica se han incrementado notablemente (OMS, 2011; CDC, 2012).

En las últimas décadas, se ha evidenciado que el adipocito no solo es un depósito de energía, sino también una fuente de sustancias metabólicamente activas conocidas como adipocinas, tales como leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, angiotensina, inhibidor del plasminógeno tipo 1, resistina, entre otros, que se liberan localmente y a la circulación sanguínea (Contreras y col, 2011). Estas adipocinas están implicadas en una serie de procesos endocrinos que regulan el metabolismo de la glucosa y de ácidos grasos, el gasto energético, la respuesta inflamatoria, la

inmunidad, la función cardiovascular y la reproducción, entre otros. El descubrimiento del tejido adiposo (TA) como un órgano endocrino ha proporcionado la oportunidad de calificar su papel en enfermedades metabólicas; cada vez existen más evidencias de cómo la obesidad y la inflamación juegan un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina (RI) y DM2. De este modo por ejemplo, se han demostrado asociaciones entre los niveles séricos de leptina con el sobrepeso u obesidad, RI y sensibilidad a la insulina disminuida (Rouen y col, 2010; Lecke y col, 2011).

La leptina, hormona peptídica transcrita por el gen *ob* cuyo nombre deriva del griego *leptos*, que significa delgado, ha sido mejor descrita por su papel como regulador central en la ingesta de alimentos y en los depósitos de grasa. Las concentraciones circulantes de leptina son proporcionales a la distribución de grasa total y central, y por el contrario disminuyen con la pérdida de peso (Contreras y col, 2011). No obstante, la hiperleptinemia y/o resistencia a la leptina puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de patologías metabólicas, tales como la RI. En los últimos años, la leptina se ha relacionado directamente con el metabolismo de la glucosa y de la insulina, y con DM2 (Gupta y col, 2010). La leptina desempeña un papel crucial en la homeostasis de la glucosa a través de las vías central y periférica, inclusive en la regulación de la secreción de la insulina por las células beta del páncreas, en la atenuación de su acción, y quizás en la señalización de la misma (Tucholsky y Otto-Buczowska, 2011).

Por otra parte, la insulina incrementa la secreción de leptina independientemente de la edad o de la tolerancia a la glucosa, existiendo una

asociación estrecha entre las concentraciones de leptina plasmática y de insulina basal en condiciones normales (Tilg y Moschen, 2008; González y col, 2010). Se han valorado las interacciones entre leptina e insulina, como la coexistencia de estados de RI y de resistencia a la leptina en individuos obesos y, la fuerte asociación entre obesidad y DM2. La DM2 se caracteriza por un estado de RI asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular que la leptina es uno de los factores de la relación entre obesidad y RI (Contreras y col, 2011; Lecke y col, 2011).

Entre las poblaciones más propensas a la obesidad, se encuentran las mujeres posmenopáusicas, debido a que los cambios hormonales presentes durante esta etapa fisiológica conllevan al aumento de la grasa corporal, y a cambios en la distribución de la grasa de tipo androide, lo cual se ha asociado con un mayor riesgo para enfermedades metabólicas y ECV (Barrios y col, 2010; Polotsky H y Polotsky A, 2010; Gulcelik y col, 2013). El riesgo de padecer RI se incrementa en la menopausia (Rouen y col, 2010) y el deterioro progresivo de la tolerancia a los carbohidratos, generalmente se encuentra acompañado por la obesidad (Polotsky H y Polotsky A; Teede, Lombard y Deeks, 2010).

La menopausia y los cambios hormonales subyacentes se asocian con variaciones notables en los niveles de adipocinas metabólicamente activas, los cuales pueden estar relacionados con las patologías que se presentan en las mujeres durante esta etapa (Sowers y col, 2008; Soni y col, 2011). Algunas evidencias sugieren que los estrógenos afectan la producción de leptina (Gao y Horvath, 2008; Meyers y col, 2008; Rouen y col, 2010), mientras que otras investigaciones han reportado que el estado menopáusico no tiene impacto significativo sobre los niveles de esta hormona

(Douche y col, 2002; Lambrinouadaki y col, 2003). Mahabir y col (2007) concluyeron que la adiposidad se relaciona con altas concentraciones de leptina en mujeres posmenopáusicas, por el contrario, Barrios y col (2010), no encontraron asociación entre las variables antropométricas y los niveles séricos de leptina en este mismo grupo poblacional.

A pesar de los conocimientos y avances anteriormente expuestos, son necesarias otras investigaciones que contribuyan a dilucidar el papel de la leptina y el estado menopáusico en el aumento de peso y en la distribución de grasa corporal en mujeres, así como también a caracterizar aquellos factores clínicos relacionados con los riesgos de enfermedades metabólicas en esta etapa de la vida de la mujer, entre ellos la obesidad y la RI (Rouen y col, 2010). Aunque investigaciones han demostrado una relación significativa entre la leptina y la insulina, aun no se han explicado los mecanismos subyacentes a los cambios de la leptina inducidos por la insulina, y viceversa (Tucholsky y Otto-Buczowska, 2011), por lo que es importante llevar a cabo estudios complementarios, sobre todo en mujeres posmenopáusicas.

Con la intención de contribuir positivamente con los aspectos y controversias que ha generado esta temática, la presente investigación relacionará los niveles séricos de leptina con adiposidad y RI en las mujeres posmenopáusicas que asistieron a las convocatorias de Evaluación Nutricional Integral llevadas a cabo en diversos Centros de Medicina Preventiva de la Alcaldía del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo (Malangón, Brisas de Carabobo, Tarapío y Las Quintas de Naguanagua), durante el período Julio 2012- Agosto 2013.

## **1.2 Objetivos de la Investigación**

### **Objetivo General**

Relacionar los niveles séricos de leptina con la adiposidad y la resistencia a la insulina, en mujeres posmenopáusicas que asistieron a las convocatorias de Evaluación Nutricional Integral de la Mujer Posmenopáusica llevadas a cabo en diversos Centros de Medicina Preventiva de la Alcaldía del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo (Malangón, Brisas de Carabobo, Tarapío y Las Quintas de Naguanagua), durante el período Julio 2012- Agosto 2013.

### **Objetivos Específicos**

- Establecer el estado nutricional antropométrico según índice de masa corporal.
- Calcular el porcentaje de grasa corporal.
- Medir la circunferencia de cintura
- Determinar los niveles séricos de los parámetros bioquímicos del metabolismo de los carbohidratos para establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina (RI) mediante el modelo homeostático HOMA.
- Determinar los niveles séricos de leptina en las mujeres posmenopáusicas de esta investigación.
- Comparar los valores séricos de leptina según estado nutricional, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura.
- Relacionar los niveles séricos de leptina con la adiposidad y la resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas.

### **1.3 Justificación de la Investigación**

En la actualidad, la obesidad es considerada un importante problema de Salud Pública a nivel mundial, debido a su prevalencia y a las complicaciones metabólicas asociadas, cuyas consecuencias repercuten en la esperanza de vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), 1.500 millones de adultos se encuentran en sobrepeso y dentro de este grupo más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres son obesos. La American Heart Association (AHA) (2011) considera a la obesidad como un factor de riesgo principal que aumenta su poder predictivo del riesgo cuando es de tipo abdominal.

En el adulto, el sobrepeso o la obesidad, la RI, la hipertensión arterial, entre otros, elevan el riesgo de padecer ECV, DM2, diversos tipos de cáncer, y otras enfermedades crónicas. Anteriormente se consideraba a la obesidad un problema de los países de ingresos altos, en el presente, se está incrementando en los países de ingresos bajos y medianos, por lo que representa un factor de riesgo sin distinción racial, económica ni social. Las previsiones para un futuro no muy lejano son que prácticamente el 30% de la población va a presentar RI y sus complicaciones a lo largo de su vida (AHA; OMS, 2011).

El tejido adiposo, órgano secretor y activo, el cual desempeña funciones endocrinas, reproductivas y otras relacionadas con el gasto energético, el apetito, la sensibilidad insulínica, el metabolismo óseo, inflamación e inmunidad, puede desencadenar un estado sub-agudo inflamatorio, producto del exceso de consumo de energía y su gasto ineficiente, ocasionando alteraciones bioquímicas en los indicadores de inflamación. Adicionalmente, el tejido adiposo visceral es una fuente

importante de adipocinas inflamatorias, el cual puede secretar niveles altos de leptina en obesos, jugando un papel importante en el desarrollo y progresión de la RI y otras enfermedades metabólicas.

Entre los grupos poblacionales más vulnerables en la edad adulta, se encuentran las mujeres posmenopáusicas. La transición menopáusica implica aspectos relacionados con la calidad de vida, la prevención y el tratamiento de enfermedades (Lund, 2008). Durante la menopausia, etapa crítica en la vida de la mujer, se producen cambios metabólicos debidos a la depleción estrogénica, que favorecen la ganancia de peso y la obesidad abdominal, facilitando el desarrollo de RI y sus consecuencias clínicas tales como las ECV y DM2. En este sentido, se ha descrito una mayor prevalencia de DM2 en la mujer después de los 50 años de edad; así como una pandemia global de ECV entre las mujeres, siendo la principal causa de muerte en menopáusicas en países del mundo occidental (AHA, 2011).

De acuerdo al Anuario Estadístico del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de la República Bolivariana de Venezuela (2009), 49,8% de la población son mujeres, de ellas 21,8% tienen 45 años o más, con una esperanza de vida de 77 años. Esto significa que la mujer venezolana pasa entre 25 y 30 años de su vida en posmenopausia, por lo que es indispensable minimizar los factores de riesgo que cuestionen su calidad de vida. Según datos de la OMS (2011), en Venezuela el 34,8% de la población femenina mayor de 20 años posee un IMC  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup>. Además, se ha reportado a través del Anuario de Mortalidad del MPPS (2012) que las 3 primeras causas de mortalidad para la población general son: enfermedades del corazón (20,6%), cáncer (15,4%), y ECV (7,6%). La DM2 (7,1%) ocupa el quinto

lugar. Las mismas cifras se mantienen en los adultos a partir de los 45 años de edad y en el adulto mayor. En cuanto a la distribución de la mortalidad según sexo, hombres y mujeres venezolanos comparten las dos primeras causas de mortalidad: enfermedades del corazón y cáncer, mientras que en el sexo femenino son las ECV y DM2 la tercera y cuarta causa de mortalidad, respectivamente. Por lo contrario, estas enfermedades no figuran dentro de los 25 registros principales de morbilidad de Venezuela (Anuario de Morbilidad MPPS, 2011).

Siendo las mujeres posmenopáusicas una población frecuentemente desatendida, vulnerable de padecer importantes factores de riesgo tanto independientes, condicionantes como predisponentes, la realización de estas investigaciones contribuyen a la prevención primaria y a la promoción comunitaria en el ámbito clínico – sanitario, lo que repercute directamente sobre el mejoramiento de la calidad de vida. La población de mujeres posmenopáusicas venezolana se beneficiará de los datos aportados por este estudio, pues ayudan a conocer características antropométricas, bioquímicas y epidemiológicas relacionadas con sus enfermedades metabólicas crónicas.

Además, la elaboración de este estudio aportará conocimientos que conllevan a comprender la instauración de la obesidad en la menopausia, así como también a dilucidar la relación entre la leptina y RI en este proceso, siendo una importante contribución al diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades comunes en este grupo etario, a la reducción de los factores de riesgo y de la importante prevalencia y morbimortalidad asociadas.

Adicionalmente, las investigaciones sobre la leptina son cada vez más necesarias, en búsqueda de puntualizar la interpretación de esta hormona y de cubrir las expectativas puestas en ésta como terapia contra la obesidad.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEORICO**

#### **2.1 Antecedentes**

En los últimos años son diversas las investigaciones orientadas a dilucidar la relación entre los niveles séricos de leptina y la adiposidad, siendo de gran interés su estudio durante la menopausia por las complicaciones metabólicas presentes durante esta etapa, tal como la resistencia a la insulina.

Zhou y col (2013) realizaron un meta-análisis de los valores de referencia de las concentraciones séricas de leptina en mujeres posmenopáusicas saludables. Se tomaron en cuenta variables como el estado de ayuno, tiempo de muestreo, metodología de ensayo, terapia de reemplazo hormonal y la edad. Entre sus resultados destacan que todos los estudios que investigaron la relación entre los niveles séricos de leptina e IMC, encontraron correlación positiva. También concluyeron que ningún estudio ha establecido valores de referencia de acuerdo con el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) en mujeres posmenopáusicas sanas, existiendo una amplia variación en los mismos, razón por la cual debe tenerse cautela con la interpretación y comparación entre las investigaciones.

Barrios y col (2011) relacionaron en su estudio bajos niveles de magnesio sérico, síndrome metabólico (SM) y resistencia a la insulina (RI) en mujeres posmenopáusicas; reportando entre otros datos que un 39,5% de estas padecían SM, y

el 47,4% presentaba RI. En esta investigación se observó que en promedio, las mujeres evaluadas presentaron un valor elevado del índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura (CC), y valores más altos de estos indicadores antropométricos en aquellas mujeres con SM y RI.

Loria y col (2011) analizaron en su investigación la situación hormonal e inflamatoria de una cohorte de mujeres pre y posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad. Entre sus hallazgos destacan que un 12% de la muestra presentaba RI, y el valor medio obtenido de leptina fue de  $36,3 \pm 19,5$  ng/ml. Las pacientes con obesidad tuvieron valores medios de leptina significativamente más elevados que aquellas con sobrepeso, mostrando correlación significativa de dicha adipocina con variables antropométricas como el IMC, porcentaje de grasa y CC.

Soni y col (2011) evaluaron el papel de la grelina, leptina, adiponectina e insulina, en los cambios de peso y de composición corporal de 200 mujeres posmenopáusicas con sobrepeso, y a su vez como podían dichas adipocinas ser afectadas por la terapia de reemplazo hormonal. Entre sus hallazgos destacan que los niveles de leptina e insulina disminuyeron con la pérdida de peso en el intervalo de 0 a 18 meses, y únicamente la leptina se relacionó con la pérdida de peso en el intervalo de 18 – 30 meses. Los autores concluyen que las adipocinas tienen relación con los cambios de peso de la posmenopausia.

Barrios y col (2010) establecieron la relación entre los niveles séricos de leptina, peso corporal y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas venezolanas. Entre sus resultados destacan que las mujeres posmenopáusicas presentaron alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, y alto porcentaje de mujeres

con concentraciones de leptina sérica dentro del rango de referencia normal; sin embargo, las mujeres obesas mostraron tendencia hacia valores elevados de dicha hormona. En este estudio no se encontró asociación entre los indicadores antropométricos evaluados y los niveles séricos de leptina.

Orsatti y col (2010) evaluaron la asociación entre indicadores antropométricos de grasa corporal y marcadores de riesgo metabólico en mujeres posmenopáusicas. Entre sus resultados describen que el 81% de las mujeres presentaban sobrepeso u obesidad, y 68,5% de éstas tenían CC elevada. Adicionalmente, los investigadores reportaron 37,5% de RI, condición que se correlacionó significativa y positivamente con todos los indicadores antropométricos utilizados.

Rouen y col (2010) evaluaron la influencia del envejecimiento reproductivo, IMC y ciclo menstrual sobre las concentraciones séricas de adipocinas en mujeres de distintas edades. Entre sus múltiples resultados destacan correlación positiva de la leptina con el sobrepeso independientemente de la etapa de envejecimiento reproductivo, así como con la insulina sérica e índice HOMA-IR. Por el contrario, no se encontró correlación de la leptina con el estradiol, ni con la edad. Los autores concluyen que el tamaño corporal y el estado no estrogénico son los mediadores principales de la secreción de leptina.

Phillips y col (2008) evaluaron la influencia de la RI, la adiposidad visceral y los cambios hormonales sobre el síndrome metabólico, en una muestra de mujeres pre y posmenopáusicas. Los resultados mostraron correlación positiva ente el TA visceral y la insulina, y ninguna de las variables estudiadas indicaron correlación con la edad de las mujeres. Adicionalmente, concluyen los autores que la acumulación de tejido

adiposo visceral se debe al cambio hormonal y es el factor subyacente que enlaza los factores de riesgo comprendidos en el síndrome metabólico, siendo la RI un componente del mismo en vez de un inductor.

Hong y col (2007) investigaron la asociación entre adipocinas séricas y los niveles de estrógenos endógenos en mujeres pre y posmenopáusicas sanas, y con SM. Encontraron que la leptina se correlacionó positivamente con los niveles de estrógenos en las mujeres premenopáusicas, pero no en las posmenopáusicas. Adicionalmente se determinó que solamente la leptina contribuyó significativamente a la RI presente en las mujeres posmenopáusicas obesas.

Mahabir y col (2007) evaluaron la asociación entre los niveles séricos de leptina y adiposidad en mujeres posmenopáusicas. Las concentraciones de leptina séricas fueron dos veces más altas en mujeres con sobrepeso, y tres veces más altas en mujeres obesas, en comparación con aquellas de peso normal. Se observó que el porcentaje de grasa explicaba en su mayor proporción la variación de leptina sérica y los valores más altos de adiposidad se asociaron con una mayor concentración de dicha hormona. Este estudio parece indicar que el porcentaje de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas puede ser el mejor predictor de adiposidad relacionado con la leptina sérica.

Chu y col, en el año 2006 evaluaron la prevalencia de RI y su relación con varias adipocinas y grelina, asociados con el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas obesas con síndrome metabólico, y en mujeres premenopáusicas obesas y no obesas (grupo control). Se observaron altas concentraciones de leptina en las mujeres posmenopáusicas cuando se comparó con los grupos de mujeres

premenopáusicas. El IMC se correlacionó positivamente con la RI y con la leptina. Los autores concluyen que el exceso de peso después de la menopausia agrava la RI y eleva los niveles de leptina.

## **2.2 Bases Teóricas**

### **Adiposidad**

Los avances en el conocimiento de la fisiología de los adipocitos han cambiado los paradigmas establecidos en décadas anteriores en relación a las funciones del tejido adiposo (TA). Éste tejido almacena lípidos que se utilizan como fuente energética, rellena espacios corporales, brinda protección ósea y aislamiento térmico, pero además, desempeña funciones endocrinas especializadas, que influyen en la regulación del peso corporal, del sistema inmune, la homeostasis vascular, la inflamación clínica y subclínica, y mantiene a su vez una relación bidireccional de regulación con la insulina. En consecuencia, las alteraciones en el metabolismo del TA involucran afecciones crónicas importantes para el organismo humano (Morales, 2010).

### **Morfofisiología del tejido adiposo**

El TA está compuesto aproximadamente en un 60-70 % por adipocitos, el tamaño de éstos puede variar considerablemente, y en ciertas circunstancias puede aumentar hasta 1000 veces su volumen. El resto del TA está constituido por células sanguíneas, células endoteliales, macrófagos, pericitos y precursores de los adipocitos en distintos grados de diferenciación; además, es un tejido que se caracteriza por poseer elevada vascularización. El descubrimiento de distintos tipos de células en el

TA ha contribuido al entendimiento de las diversas funciones biológicas en las que participa este tejido (Valenzuela y Sanhueza, 2009).

El TA se clasifica en: TA pardo o marrón y TA blanco. El TA pardo se encuentra principalmente alrededor del cuello y en los grandes vasos sanguíneos del tórax en los neonatos, con la función de mantener la temperatura corporal, realizando lo que se conoce como termogénesis adaptativa o facultativa. En la edad adulta es reemplazado por el TA blanco, no obstante, se conserva TA pardo en pequeños acúmulos dentro del TA blanco (Valenzuela y Sanhueza, 2009).

El TA pardo está formado por múltiples gotitas citoplasmáticas que contienen triacilglicéridos. Sus células tienen forma poligonal, son más pequeñas que las del TA blanco, pero contienen una cantidad considerablemente mayor de mitocondrias y el núcleo está ubicado casi al centro (Valenzuela y Sanhueza, 2009).

El TA blanco, contiene una gota central grande de triacilglicéridos y el citoplasma queda reducido a un fino reborde de la célula. El núcleo se encuentra hacia la periferia y posee pocas mitocondrias. El TA blanco se encuentra distribuido como grasa subcutánea (TA subcutáneo) y como panículo adiposo en el mesenterio y en la zona retroperitoneal (TA visceral) (Valenzuela y Sanhueza, 2009).

El TA subcutáneo (TAS) constituye alrededor de un 80 % del total de la grasa corporal. Su función más destacada es la de aislante térmico y de amortiguación mecánica, y es el responsable de las distintas formas corporales de las mujeres y de los hombres. Su metabolismo es lento en comparación con el del TA visceral (TAV). El TAS de la región abdominal tiene un comportamiento mixto en términos metabólicos, ya que puede ser tan activo como el visceral (García y col, 2011).

El TAV se ubica en las regiones profundas de la cavidad abdominal rodeando las vísceras, tiene como función rellenar espacios entre los órganos y mantenerlos en una posición adecuada. Constituye el 5-10 % del TA total en mujeres y hombres, respectivamente, siendo similar este porcentaje tanto en individuos de peso normal como en obesos. Desde el punto de vista vascular, está sujeto a drenaje portal, con lo cual los ácidos grasos que se liberan por lipólisis llegan directamente al hígado, constituyendo así un aporte directo de energía para el metabolismo general (García y col, 2011).

### **Tejido adiposo blanco y su actividad endocrina**

El TA blanco además de ser reservorio de energía, es productor de sustancias con acción endocrina, paracrina y autocrina mediante las cuales regula otras funciones biológicas como la actuación de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la inflamación, la reproducción, la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. Se han identificado un gran número de estas proteínas producidas y secretadas por el TA blanco, a las cuales se les conoce como: adipocinas o adipocitocinas. Entre las más destacadas se encuentran la leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), angiotensina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), resistina, visfatina, omentina y estrógenos (Galic, Oakhill y Steinberg, 2010).

Entre el TAS y el TAV también existen diferencias con respecto a la secreción de adipocinas y a la expresión de receptores. La producción de citocinas proinflamatorias y generadoras de insulinoresistencia como IL-6, PAI-1 y TNF- $\alpha$  es predominantemente superior en el TAV, mientras que en el TAS se genera más

leptina y adiponectina. Esta última ejerce acciones antiinflamatorias, incrementa la oxidación de ácidos grasos periféricos, disminuye el depósito de triacilglicéridos y aumenta la utilización de glucosa en el tejido muscular (Galic, Oakhill y Steinberg, 2010; Morales, 2010).

Se ha establecido que los adipocitos del TAV poseen mayor actividad lipolítica y mayor sensibilidad a estímulos lipolíticos que los del TAS. La tasa de recambio de triacilglicéridos en la grasa visceral esta duplicada con respecto a la grasa subcutánea de cualquier localización. Igualmente se conoce que los adipocitos del TAV tienen mayor capacidad de captación de glucosa, en probable relación con una mayor expresión de GLUT-4; y que la densidad de receptores de andrógenos y glucocorticoides en el TAV es superior a la del TAS, lo que es la base de su regulación endocrina (Morales, 2010).

### **Hipertrofia de los adipocitos y sus consecuencias**

La causa principal de la obesidad es el almacenamiento excesivo de triacilglicéridos en los adipocitos. La hipertrofia de las células adiposas produce modificaciones en su funcionamiento y es considerada como el principal desencadenante de las alteraciones presentes en la obesidad. Adicionalmente, puede generarse un aumento del número de células, hiperplasia, en la cual se ha alcanzado a quintuplicar el número original (Valenzuela y Sanhueza, 2009).

Se plantea que la hipertrofia de los adipocitos produce menor irrigación sanguínea al tejido adiposo, lo que se traduce en menor aporte de oxígeno, necrosis, infiltración y activación de macrófagos e incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias, lo que sugiere que las alteraciones en la obesidad podrían estar

mediadas por la hipoxia. También se presenta una disminución en la producción de adiponectina, debido a una menor expresión del gen que la regula (Galic, Oakhill y Steinberg, 2010).

Los adipocitos hipertróficos son resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina, lo que resulta en un aumento sostenido de la concentración de ácidos grasos libres (AGL) en la sangre. Probablemente, cuando la capacidad de almacenamiento de los adipocitos del TAS es superada, se vuelven insulinoresistentes, aumenta su capacidad lipolítica, liberan AGL y permiten el aumento del TAV. El mayor grado de lipólisis del TAV favorece el flujo aumentado de AGL al hígado por vía portal, donde contribuyen a generar insulinoresistencia hepática, esteatosis hepática, hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipemias y aterosclerosis, de modo que su asociación con una mayor prevalencia de éstas y otras enfermedades vinculadas a la obesidad es incuestionable (Alvarez y col, 2011).

Se ha demostrado que la grasa visceral es un factor de riesgo en el desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (ECV), y que la resistencia a la insulina y los procesos inflamatorios tienen una correlación positiva con el volumen de grasa visceral. Tanto el TAV como el TAS abdominal muestran sobreexpresión de genes relacionados con la inflamación en pacientes obesos (Morales, 2010).

### **Indicadores de adiposidad**

Los indicadores de adiposidad son herramientas muy útiles para la identificación temprana de factores de riesgo relacionados al sobrepeso u obesidad. Uno de los indicadores más utilizados como recurso para evaluar el estado nutricional

es el índice de masa corporal (IMC), a pesar de algunas críticas sobre su validez en el diagnóstico de la obesidad. El IMC es una medida de asociación entre el peso y la talla, descrito por primera vez en la década de 1860 y conocido como índice de Quetelet, está validado como indicador de adiposidad, pero no mide la grasa corporal. Para los adultos, la clasificación del peso en base al IMC realizada por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos es la siguiente: IMC inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>: peso inferior al normal (con menos de 16 kg/m<sup>2</sup> sugiere un posible trastorno alimentario), IMC 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>: sano con bajo riesgo para la salud, IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>: sobrepeso y asociación con mayor riesgo de enfermedad, IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>: obesidad (clase I) y se asocia con riesgo más elevado de enfermedad, IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidad (clase II) y se asocia con alto riesgo de enfermedad, IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>, obesidad mórbida o extrema (clase III). La Organización Mundial de la Salud, y otras entidades manejan valores de referencia muy similares (Gropper, Smith y Groff, 2009; Rebato, Jelenkovic y Salces, 2010).

El porcentaje de grasa corporal (%GC) es un indicador que permite estimar el grado de adiposidad, y puede calcularse a partir de la medición de varios pliegues subcutáneos utilizando ecuaciones matemáticas. La SEEDO recomienda ampliamente la utilización de los pliegues cutáneos y la ecuación de Siri para la valoración del %GC, dando por válidas tanto la forma global, como la forma específica de calcular la densidad corporal con la ecuación de Durnin-Womersley. Diversos artículos de revisión reflejan que la ecuación de Durnin y Womersley puede ser utilizada con seguridad en diversas poblaciones (Martin y col, 2001).

Algunas investigaciones epidemiológicas señalan que además de la grasa corporal total es quizás aún más importante ubicar donde se deposita el tejido graso, ya que una distribución abdominal de la adiposidad constituye un indicador de riesgo cardiovascular y metabólico en adultos, más aún, que este factor es identificado como uno de los cinco elementos que caracterizan al síndrome metabólico. La circunferencia de cintura (CC) se ha revelado como un excelente indicador de adiposidad, estando altamente correlacionada con el IMC, la grasa visceral, la cantidad total de grasa, y hasta con la calidad de vida (Saverza y Hava, 2009; Rebato, Jelenkovic y Salces, 2010).

La aplicación de las medidas antropométricas es predominante sobre otras técnicas más precisas en la determinación de la composición corporal, como densitometría, tomografía axial computarizada (TAC), absorciometría de rayos X de dos energías (DEXA) y resonancia magnética nuclear (RMN), debido a su bajo costo y fácil utilización. Es importante tener en cuenta que en estudios relacionados con sobrepeso y obesidad se encuentran variaciones en las prevalencias según el valor de referencia nacional o internacional, el procedimiento o punto de corte aplicados (Saverza y Hava, 2009).

### **Estrógenos y tejido adiposo**

Desde la niñez, es notable la diferencia entre la grasa corporal de los hombres y de las mujeres. Esto se debe a que la distribución de TA está relacionada con la secreción de hormonas esteroides. En las mujeres, los estrógenos y la progesterona inducen a un aumento del TA en la región glúteo femoral, caderas y mamas, lo que se conoce como distribución de grasa tipo ginecoide (forma de pera); y en los hombres,

los andrógenos inducen un depósito de TA en la nuca, región lumbo-sacra y abdomen, lo que se llama distribución de grasa tipo androide (forma de manzana). La grasa profunda (mesentérica, epiploica y retroperitoneal) es mayor en el hombre que en la mujer, al igual que la grasa abdominal es de 2 a 3 veces mayor en los hombres, sean obesos o no (Kuk y Ross, 2009).

Sin embargo, a medida que aumenta la edad esa distribución del TA sufre modificaciones. En la mujer, la distribución de tipo ginecoide va desapareciendo entre los 45 y 60 años, debido a que la llegada de la menopausia se acompaña de una desdiferenciación y de la disminución de los estrógenos y progesterona. Así pues, la proporción entre las magnitudes de TAV y TAS aumenta tras la menopausia y la aproxima a la situación del sexo masculino. De este modo, el camino hacia el envejecimiento se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea periférica y la acumulación de grasa visceral y abdominal, la cual está más involucrada en el desarrollo de enfermedades metabólicas con insulinoresistencia como componente. De forma simultánea a estos cambios, también se altera la secreción, síntesis y función de las adipocinas (Phillips y col, 2008; Polotsky H y Polotsky A, 2010; Gulcelik y col, 2013).

Estos cambios se deben a que los estrógenos gonadales ejercen efectos anorexígenos sobre el balance energético, como reducir la ingesta de alimentos y la adiposidad corporal, y aumentar el gasto energético a través de mecanismos hipotalámicos. Se ha descrito que el estradiol tiene la capacidad de inhibir la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) del TA abdominal y favorecer la LPL glúteo femoral, enzima que hidroliza los triglicéridos circulantes permitiendo la absorción de ácidos

grasos en los adipocitos. También los estrógenos afectan indirectamente la lipólisis, mediante la inducción de la enzima lipasa sensible a hormonas o por el aumento del efecto lipolítico de la epinefrina. Se ha demostrado además, una correlación positiva entre la colecistoquinina (CCK), hormona inductora de saciedad, y los niveles de estrógenos (Gao y Horvath, 2008; Barrios y col, 2012).

El vínculo entre la adiposidad y los estrógenos está mediado sustancialmente por la leptina. Esta adipocina y los estrógenos actúan en común sobre varias regiones del hipotálamo y poblaciones de neuronas para regular la homeostasis de energía y la reproducción. Por ejemplo, se ha encontrado que tal cual la leptina, los estrógenos desencadenan fuertes incrementos en el número de entradas excitadoras en las neuronas proopiomelanocortina (POMC), las cuales segregan péptidos anorexígenos (Gao y Horvath; Henry y Clarke, 2008).

Como se ha mencionado anteriormente, el TA posee receptores para estrógenos (RE), y la expresión de estos es más densa en el TAV; factores como la edad, el ciclo vital de la mujer y el grado de adiposidad también condicionan su expresión. A nivel central, los sitios primarios de los RE incluyen las mismas zonas donde se encuentran los receptores de leptina, ambos se localizan en las áreas que coordinan el metabolismo y la función gonadal, tales como el núcleo arqueado (ARC), hipotálamo ventromedial y el área preóptica (POA); y ambos receptores pueden ejecutar la fosforilación de STAT3 para regular genes diana comunes implicados en sinaptogénesis. Además, se ha demostrado que los receptores de leptina son modulados por los niveles de estrógenos. La disminución de estas hormonas se ha

relacionado positivamente con la disminución de receptores de leptina (Gao y Horvath, 2008; Morales, 2010; Barrios y col, 2012).

Los efectos de los estrógenos sobre la reproducción y la maduración sexual se producen también a través de circuitos centrales y periféricos. El efecto central sobre la regulación de la reproducción está directamente relacionado con los ciclos de las hormonas reproductivas, provocando la liberación episódica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que conduce a su vez al patrón de secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH). Un fenotipo característico de balance energético negativo es el hipogonadismo hipogonadotrópico, el cual es reversible tras la recuperación de las reservas energéticas, pues se requiere una masa grasa mayor al 10% para que ocurra la ovulación en las mujeres. Este fenómeno se ha vinculado directamente con la leptina. Cuando la señalización de esta adipocina se reduce, el cerebro desconecta la GnRH y los ciclos de LH, lo que resulta en hipogonadismo hipogonadotrópico e infertilidad. La capacidad de la leptina para restaurar la fertilidad se logra mediante la restauración de la GnRH y LH. A través del eje hipotálamo hipofisovárico, la leptina informa a dicho órgano sobre el volumen orgánico total existente de masa grasa para el inicio de la pubertad femenina y la reproducción. La leptina posee la capacidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de LH, hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona. Las mujeres obesas que desarrollan resistencia a la leptina, presentan alteraciones gonadales, como los cuadros de amenorrea. Esto sugiere que el conocimiento sobre las reservas energéticas corporales es crucial para el funcionamiento de las neuronas del circuito GnRH. (Gao y Horvath, 2008; González y col, 2010).

Los estrógenos circulantes provienen en su mayoría de la síntesis ovárica, pero además existe una producción extragonadal en varios tejidos, principalmente en el tejido adiposo. La enzima citocromo P450 aromatasa (P450aro), se encuentra en el retículo endoplasmico celular y su actividad está regulada por promotores específicos de los tejidos que a su vez son controlados por hormonas, citocinas y otros factores. Su acción principal es transformar la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol. La P450aro puede ser encontrada en varios tejidos incluyendo las gónadas, cerebro, tejido adiposo, placenta, entre otros; y su actividad es mayor en las regiones de los glúteos en comparación con la grasa visceral. Los factores que incrementan su actividad incluyen la edad, obesidad y la insulina. Otra enzima, la 17-beta hidroxisteroide-oxidoreductasa también se encuentra en el tejido adiposo, y puede aromatizar androstenodiona a testosterona y estrona a estradiol (Barrios y col, 2012; Silva y col, 2014).

Es decir, tanto los estrógenos como la leptina regulan el metabolismo y la reproducción, y sus funciones parecen solaparse. La leptina modula el eje reproductivo neuroendocrino y permite la realización de procesos de alto consumo energético, como lo es la reproducción; y los estrógenos gonadales juegan un papel central en la regulación del balance energético e interactúan con la señalización de la leptina (Gao y Horvath; Henry y Clarke, 2008).

### **Estado posmenopáusico y adiposidad**

Desde el punto de vista fisiológico, se denomina menopausia al período durante el cual los ciclos menstruales se vuelven irregulares hasta que cesan, y las hormonas sexuales femeninas van disminuyendo su concentración casi hasta cero. El

envejecimiento ovárico que se presenta en la menopausia incluye tanto el cese de la función reproductiva como de la producción de estrógenos, progesterona e inhibina, afectando la retroalimentación hipotálamo - hipofisaria. La edad de su aparición oscila entre 45 y 60 años, con una media entre 50 y 52 años (Guyton y Hall, 2006; Morato y Malacara, 2006; Lund, 2008).

Es posible identificar dentro de la menopausia a las etapas de perimenopausia y posmenopausia. Se considera que la etapa perimenopáusica dura de uno a dos años previos al último sangrado menstrual y un año posterior, normalmente se presentan síntomas físicos y emocionales, con aumento en las concentraciones de FSH. La etapa posmenopáusica se identifica por la involución del ovario, y se define una etapa temprana que comprende los primeros cinco años, y una tardía que comprende el resto de la vida de la mujer hasta la muerte (Malacara, 2006; Lund, 2008).

En la posmenopausia, solo quedan unos pocos folículos primordiales capaces de responder a la estimulación de FSH y LH, y la producción de estrógenos por el ovario va decreciendo a medida que el número de folículos primordiales disminuye. Al descender la concentración de estrógenos por debajo de un valor crítico, estos ya no logran inhibir la producción de FSH y LH, ni pueden provocar los picos ovulatorios necesarios de dichas hormonas para producir ciclos ovulatorios. De esta forma, en la posmenopausia se producen en general grandes cantidades de FSH principalmente, y de LH; por el contrario, los estrógenos se producen en cantidades subcríticas durante un corto tiempo tras la menopausia, pero en unos pocos años descienden casi a cero a medida que se van atrofiando los folículos ováricos que restan (Guyton y Hall, 2006).

La pérdida de los estrógenos en este momento de la vida puede explicar el aumento relativamente rápido de la grasa visceral y total en las mujeres posmenopáusicas, debido a la influencia de estas hormonas sobre la distribución y el metabolismo del TA (Mantzoros, 2009). Pero en las mujeres posmenopáusicas obesas la disminución de estrógenos es menos severa, debido a la producción extragonadal de los mismos; siendo este hallazgo confirmado por muchos autores. Esto asegura, que las mujeres obesas en la menopausia tienen una exposición significativa a estrógenos (hasta un 50-100% más elevado que las mujeres con normopeso), que se producen a partir de precursores androgénicos suprarrenales, y son aromatizados en tejidos periféricos, principalmente el adiposo. La producción periférica de estrógenos activos puede no reflejarse fielmente en los niveles circulantes de estradiol y estrona, según algunos autores, ya que son metabolizados parcialmente en el interior de la célula en el proceso llamado *intracrinología*; Se ha encontrado que las mujeres posmenopáusicas obesas tienen mayor riesgo de cáncer mamario y menor pérdida de masa ósea, menos indicación de reemplazo hormonal y niveles de FSH disminuidos (Morato y malacara, 2006; Teede, Lombard y Deeks, 2010; Aguilar y col, 2011).

### **Leptina y su rol en el desarrollo de la obesidad**

Desde su descubrimiento, la leptina ha sido considerada fundamental en el desarrollo de la obesidad. En el año 1950, se identificó un defecto genético asociado con obesidad mórbida, el cual se denominó gen *ob/ob*, este gen se heredaba en forma recesiva y se manifestaba en edades tempranas de la vida. Posteriormente, logró identificarse otro tipo de alteración genética asociada a la aparición de obesidad y

diabetes, a la cual se bautizó gen *db/db*. En 1994, se logró clonar el gen *ob*, y se determinó el producto de dicho gen, la leptina, como una proteína de 167 aminoácidos que se expresaba únicamente en el tejido adiposo. Este descubrimiento condujo a investigaciones sobre la corrección de la obesidad, la diabetes, la infertilidad y la hipotermia en ratones *ob/ob*. Por el contrario, los ratones *db/db* resultaron completamente resistentes a la acción de la leptina, lo que hizo a esta molécula aun más interesante (Botella y col, 2001; Simón y Del Barrio, 2002).

Actualmente, se han descrito múltiples funciones y procesos fisiológicos en los que interviene la leptina, como el balance energético, el control del apetito, el metabolismo de lípidos y glúcidos, la reproducción, la respuesta inflamatoria, el metabolismo óseo, angiogénesis y la tensión arterial, entre otros (Simón y Del Barrio, 2002; González y col, 2010; Contreras y col, 2011; Lecke y col, 2011).

### **Fisiología y regulación de la leptina**

La leptina es una hormona anorexígena, su papel más destacado ha sido la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales sobre la ingesta, y periféricos sobre el gasto energético. A nivel del SNC, la leptina actúa en receptores hipotalámicos específicos, encargándose de modular los procesos neuroendocrinos que intervienen en las diversas respuestas adaptativas y conductas, provocando una inhibición de la ingesta por pérdida del apetito. Existen una amplia variedad de formas del receptor de leptina en humanos, formas largas y cortas. Las isoformas largas predominan en el hipotálamo, y las cortas se encuentran en los tejidos periféricos. La leptina se comporta como una señal aferente hacia el hipotálamo transmitiendo un mensaje de saciedad, que atraviesa la barrera hematoencefálica y es

capaz de modificar mediante mecanismos de retroalimentación negativa el tamaño de los depósitos grasos, es decir, de regular el balance energético a corto y a largo plazo. Inicialmente, ésta inhibe la síntesis de una molécula efectora, el neuropéptido Y, el cual es un potente estimulante del apetito (Gao y Horvath, 2008; González y col, 2010).

Las acciones periféricas de la leptina mediante las cuales puede controlar el gasto energético son numerosas. Esta hormona aumenta la actividad simpática, estimula la lipólisis en el adipocito, favorece la síntesis de ácidos grasos en el hígado y la oxidación de éstos en los músculos, estimula la utilización de glucosa mediante su captación desde el musculo esquelético y promueve el transporte de glucosa a través del intestino delgado (Simón y Del Barrio, 2002; Tilg y Moschen, 2008; Yadav y col, 2013). También se ha demostrado que la leptina es capaz de producir la activación de las proteínas UCP (uncoupling proteins) en el TA pardo a través del aumento de la actividad simpática, estimulando así el proceso de termogénesis (Botella y col, 2001; Henry y Clarke, 2008).

Se ha determinado que la concentración de leptina es mayor en individuos con sobrepeso u obesidad. Los niveles circulantes de esta hormona están directamente relacionados con la adiposidad, su producción aumenta conforme lo hace el tamaño del adipocito, lo que representa un mecanismo de autorregulación. Pero la adiposidad no es el único factor determinante de los niveles de leptina. La concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta. En este sentido, se ha postulado que el metabolismo de la

glucosa es el principal determinante de la secreción de leptina tanto *in vitro* como *in vivo* (González y col, 2010; Kelesidis y col, 2010; Yadav y col, 2013).

Adicionalmente, la secreción de leptina depende de la localización del TA. Así, la producción resulta mayor a nivel del TAS, pues éste presenta niveles mayores de RNAm *ob*, luego le siguen el TA retroperitoneal, omental y los tejidos grasos adyacentes a las vías linfáticas. Actualmente se entiende que la leptina no es sintetizada exclusivamente por el TA blanco, sino que también es sintetizada pero en menor medida, por la placenta, el estómago, las células estelares del hígado, la médula ósea, el musculo esquelético, y algunos investigadores afirman que puede ser producida por el TA marrón (Simón y Del Barrio, 2002; Petzel, 2007).

Al igual que otras hormonas, la leptina presenta un ritmo de secreción circadiano, teniendo su pico de secreción durante las primeras horas de la mañana. Su patrón de circulación resulta similar al de la prolactina, la tirotropina, la melatonina y al de los ácidos grasos libres, mientras que es opuesto al del cortisol o al de la hormona adrenocorticotropa. En la mujer, los pulsos de secreción de leptina son similares a los de la LH y el estradiol (Gao y Horvath, 2008).

Por lo general, las concentraciones de leptina suelen ser mayores en el sexo femenino que en el sexo masculino, con independencia de su correlación con los valores en el IMC, el porcentaje de grasa corporal, el grosor de los pliegues de la piel o la edad. Este hecho se debe en parte, a que la mujer presenta mayor porcentaje de TAS y éste es el principal productor de leptina. Además se debe a que la mayor concentración de estrógenos en la mujer induce a la expresión de leptina e incluso incrementa la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. En algunas investigaciones

se ha descrito un efecto supresor de los andrógenos en la secreción de leptina (Petzel, 2007; Lecke y col, 2011).

En relación a otras sustancias, se ha determinado la asociación estrecha entre las concentraciones de leptina circulantes y las de insulina basal, pero los mecanismos subyacentes a los cambios de la leptina inducida por la insulina, y viceversa, aun no se han dilucidado (Tucholski y Otto-Buczowska, 2011). También ciertas adipocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 pueden ejercer un efecto estimulante en la síntesis de leptina y sus concentraciones circulantes (Simón y Del Barrio, 2002, Procaccini, Jirillo y Matarese, 2012).

### **Resistencia a la leptina**

La obesidad es un estado en el que gran cantidad de energía corporal se encuentra acumulada, y se genera un incremento en las concentraciones de leptina, pero a pesar de esto, se activan respuestas metabólicas diversas que simulan un balance energético negativo. Así, el comportamiento y la fisiología de las personas obesas incluyen tasas metabólicas bajas, hiperfagia y dificultad extrema para la utilización de la energía (grasa) corporal almacenada (Gao y Horvath, 2008).

En condiciones normales, las regiones del cerebro implicadas en el balance energético a largo plazo, deben percibir la cantidad de combustible existente en el cuerpo y ajustar la ingesta y el gasto energético. Un balance de energía negativo promueve la ingesta de alimentos y restringe el gasto de energía, y viceversa. Las concentraciones de leptina deberían ser un reflejo de la cantidad de energía; si los niveles de leptina son altos, las neuronas del hipotálamo y otras partes del cerebro interpretan un estado de energía positivo, y viceversa. Sin embargo, cuando se

interrumpe la señalización de la leptina, como en la resistencia a la leptina (o en casos extremos, deficiencia de leptina o de su receptor) los mecanismos homeostáticos reconocen un estado de energía negativo, e inician diversas conductas y respuestas fisiológicas independientes de la energía corporal real (Gao y Horvath, 2008).

La resistencia a la leptina se ha descrito como una causa de obesidad, la producción de esta adipocina se encuentra aumentada en los adipocitos hipertróficos, pero su acción se vuelve ineficaz sobre el SNC. El modelo de leptino-resistencia a nivel hipotalámico ha sido ampliamente aceptado, postulándose defectos a nivel del receptor hipotalámico ObRb. También se han descrito alteraciones a nivel de los receptores del plexo coroideo, inducción de inhibidores de la señalización de leptina (ej. SOCS-3, supresor de la señalización de citoquinas 3) y la saturación del transporte hematoencefálico a partir de un cierto umbral de concentración plasmática. Los sujetos obesos en su mayoría expresan altos niveles de leptina, lo que indica que las mutaciones en el gen *ob* son poco frecuentes (Tilg y Moschen, 2008; González y col; Kelesidis y col, 2010).

La resistencia a la leptina embota funciones centrales y periféricas normales, lo que conduce a una disminución en la función neuroendocrina y sensibilidad a la insulina, desequilibrio en la regulación de la energía y también en el metabolismo de los lípidos, los triacilglicéridos se acumulan en el TA y en otros tejidos como músculo, hígado e islotes pancreáticos. Las modificaciones metabólicas observadas durante el envejecimiento han sido altamente asociadas con la resistencia a la leptina (Morales, 2010; Carter y col, 2013).

## **Insulina**

La insulina, del latín *insula* que significa isla, es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida en forma de proinsulina y segregada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. Es liberada en dos fases; la primera se desencadena como una respuesta rápida al aumento de los niveles de glicemia y la segunda es de liberación lenta y sostenida la cual es independiente de la concentración de glucosa en sangre. Su principal función es la de mantener los niveles de glicemia en un rango normal, entre 80-105 mg/dl, favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en músculo y tejido adiposo, en hígado favorece su almacenamiento y se inhibe su producción, y reduce la lipólisis limitando la circulación de ácidos grasos libres. Además, regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y promueve la división y el crecimiento celular a través de sus efectos mitogénicos. La insulina es una hormona anabólica, también un importante indicador de adiposidad, ya que interactúa con el adipocito promoviendo el almacenamiento de grasa (Rojas y Mendoza, 2008; Morales, 2010).

La insulina es el principal estímulo para el ingreso de la glucosa al adipocito. El TA capta del 5% al 20% de glucosa, y la insulina aumenta 20-30 veces la velocidad de transporte de la misma a través de la membrana de los adipocitos. El paso de la glucosa a las células está regulado por transportadores de naturaleza proteica ubicados en la membrana plasmática, conocidos como GLUT. Los GLUT migran a la membrana celular dependiendo de las influencias metabólicas y hormonales, y existen en varias isoformas, distribuidas desigualmente en los tejidos. En condiciones basales, el GLUT-1 es el principal responsable del ingreso de glucosa a las células; la

insulina actúa duplicando la acción del GLUT-1 y aumenta la actividad del GLUT-4. Debido a que en el adipocito del 75% al 90% de los GLUT son del tipo 4, el metabolismo de la glucosa desempeña un papel muy importante para la actividad lipogénica del adipocito, y es así como en condiciones postprandiales la glucosa se dirige directamente hacia el TA y muscular (Devlin, 2004; Rojas y Mendoza, 2008; Morales, 2010).

### **Vías de señalización de la insulina**

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión a receptores específicos localizados en la membrana celular. El receptor de insulina es una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr (RTK's), los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan en residuos de Tyr. El receptor de insulina es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$  unidas por puentes disulfuro. Las subunidades  $\alpha$  se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática y contienen sitios de unión a la insulina, mientras que las subunidades  $\beta$  tienen una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr. En condiciones de no estímulo, las subunidades  $\alpha$  ejercen un papel regulador sobre las subunidades  $\beta$ , inhibiendo la capacidad del receptor para autofosforilarse. Después de que la insulina se une a su receptor, las subunidades  $\alpha$  sufren cambios conformacionales que permiten que las subunidades  $\beta$  se activen y sean capaces de autofosforilarse en residuos de Tyr (Olivares y Arellano, 2008).

Una vez que la insulina interacciona con su receptor y éste es activado, se inicia el encendido de cascadas de señalización que dependen de un orquestado número de interacciones proteicas. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de efectos mitogénicos (Olivares y Arellano, 2008).

#### **a) Vía de señalización de las MAP cinasas**

Los efectos de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas son mediados principalmente a través de la activación de la vía de señalización de las MAP cinasas. La fosforilación en residuos de Tyr del dominio citoplasmático del receptor de insulina, promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/SOS; SOS es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), capaz de activar a Ras. La activación de Ras (GTP-Ras) inicia el encendido de la cascada de las MAP cinasas. GTP-Ras se une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de la vía, que involucra el reclutamiento y activación de MEK (también llamada cinasa de MAP cinasa) y de las ERK1 (cinasa regulada extracelularmente 1) y ERK2. Alternativamente a esta vía de señalización que lleva a la activación de las ERK1 y ERK2 (conocidas genéricamente como MAP cinasas), la insulina es capaz de activar a estas proteínas por una vía independiente de Shc, pero que depende de la activación del IRS (sustrato del receptor de insulina). Una vez activo IRS, une al complejo Grb2/SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc. Las MAP cinasas

tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras cinasas, que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina pero no en la regulación del transporte de glucosa (Olivares y Arellano, 2008).

#### **b) Vía de señalización de la PI3K**

La vía de la PI3K es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos. El IRS fosforilado (el cual sufrió un cambio conformacional) interactúa con PI3K (complejo proteico) específicamente en la subunidad SH2 como dominio de reconocimiento de fosfotirosina, el cual actúa como puntos de anclaje para otros sustratos proteicos que a su vez, poseen residuos de tirosina susceptibles de ser fosforilados, provocando un cambio conformacional, activando al PI3K. El PI3K, una vez activado se dirige a la membrana donde fosforila 4,5 fosfoinositol (PIP2) que se encuentra en la membrana convirtiéndolo en 3,4,5 fosfoinositol (PIP3). El PIP3 es reconocido por los dominios PH de la proteína quinasa dependiente de fosfoinositol (PDK) y proteína quinasa B (PKB). La PDK se activa al unirse al PIP3 y entonces fosforila y activa a la PKB, la cual una vez activa, se separa de la membrana plasmática y difunde al citosol donde fosforila residuos de serina o treonina en sus proteínas diana que propagan la respuesta, como mTor, FOXO, GSK3 y caspasa 9 (Olivares y Arellano, 2008).

Cabe destacar que en el músculo y el tejido adiposo la PKB desencadena el desplazamiento de los transportadores de glucosa GLUT4 desde vesículas internas a la membrana citoplasmática, estimulando la captación de glucosa desde la sangre. Además, es importante resaltar que esta cascada es antagonista de la cascada de las

MAP cinasas, debido a que la PKB participa en la estimulación de las fosfodiesterasas del AMPc, lo cual interrumpe la cascada de las MAP cinasas (Olivares y Arellano, 2008).

### **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina (RI) es un fenómeno en el cual esta hormona no es capaz de ejercer sus efectos biológicos en concentraciones plasmáticas que resultan efectivas en sujetos normales. Suele preceder a situaciones claramente patológicas como la DM2 o el síndrome metabólico y está asociada a circunstancias como el sobrepeso o la obesidad. Esta condición se produce por alteraciones en la vía de la señalización de la insulina, ya sea por defectos en la expresión de enzimas intracelulares o por la translocación del GLUT-4 debido a deficiencias en la actividad del receptor de insulina, y provoca una profunda disminución en la captación de la glucosa en el músculo y en los adipocitos, así como reducciones en la síntesis de glucógeno y en la supresión de la producción hepática de glucosa. La resistencia a la acción antilipolítica de la insulina favorece el rompimiento de los triacilglicéridos en el TA y la generación de AGL, los cuales también interfieren con el transporte de glucosa estimulada por la insulina, con el metabolismo en el músculo esquelético y con la señalización del receptor de insulina. La resistencia a la acción hipoglucémica de la insulina tiende a aumentar moderadamente la glucosa en sangre, lo cual estimula la secreción de insulina y causa hiperinsulinemia. Cuando la secreción de insulina es incapaz de sostenerse para compensar la RI se produce la condición patológica denominada DM2. La RI se encuentra entre las alteraciones endocrinas más prevalentes del mundo y está asociada con las principales enfermedades de

distribución mundial, entre las que se incluyen DM2, aterosclerosis, esteatosis hepática no alcohólica, alteraciones ovulatorias, y por supuesto, la obesidad (Devlin, 2004; Morales, 2010; Semple y col, 2011).

En los estados de RI también pueden intervenir fosfatasa específicas que inhiben la cascada de señalización de la hormona, tales como la proteintirosin fosfatasa 1B (PTP1B), la proteína homóloga a fosfatasa y tensina (PTEN), la tirosina fosfatasa SHP2, y la proteína SOCS-3, provocando la disminución del transporte de glucosa en respuesta a la insulina, aunque con diferente nivel de sensibilidad en los tejidos adiposo y muscular (Devlin, 2004; Semple y col, 2011).

Por otro lado, en los estados de obesidad el TA segrega cantidades elevadas de adipocinas, que hacen que dicho tejido se vuelva más resistente a la insulina, y se altere la respuesta metabólica a la acción de la insulina en el músculo e hígado, lo cual se manifiesta como una disminución de la captación de glucosa e hiperglucemia, y consecuente hiperinsulinemia. Así mismo, se ha observado que el aumento de las adipocinas, el incremento del TA y la propia RI en la masa grasa, estimulan la lipasa sensible a hormonas (LSH) favoreciendo la lipólisis y un incremento en la liberación de AGL, generando un círculo vicioso de RI (Devlin, 2004; Chu y col, 2006).

Para el diagnóstico preciso de la RI son necesarias técnicas sofisticadas que determinan el uso de glucosa en estados inducidos experimentalmente de hiperinsulinemia. Sin embargo, se han diseñado en base a estudios epidemiológicos modelos más sencillos que relacionan la glicemia y la insulinemia en ayunas, tal como es el caso del índice HOMA-IR (modelo de evaluación homeostática). Este índice es un estimado basal de RI, expresando la relación de equilibrio entre los

niveles necesarios de insulina para mantener los niveles adecuados de glucosa. El punto de corte exacto para la definición de una RI depende de las características de la población (Chu y col, 2006).

### **Leptina e insulina**

Los datos apoyan claramente que la leptina además de su papel bien definido en el balance de energía, tiene un rol en la regulación de la homeostasis de la glucosa, y un vínculo importante con la actuación de la insulina. En primer lugar, la leptina es capaz de revertir la hiperglicemia en los ratones *ob/ob*, también mejora la homeostasis de la glucosa en ratones lipodistróficos, y en seres humanos con lipodistrofia o deficiencia congénita de leptina. Es importante destacar, sin embargo, que la leptina no puede corregir la hiperglicemia en pacientes con obesidad, lo que apoya el concepto de resistencia a la leptina. Esta adipocina se ha implicado en la causa de la resistencia periférica a la insulina mediante la atenuación de la acción de la insulina, y tal vez de su señalización, en diversos tipos de células sensibles a la insulina (Covey y col, 2006; Tilg y Moschen, 2008).

Los efectos hipoglicemiantes de la leptina están mediados a través de los receptores localizados en el SNC, pero también a través de acciones directas sobre distintos órganos y tejidos. En el músculo, la leptina mejora la sensibilidad a la insulina mediante la reducción de los niveles de lípidos y la activación de AMPK intramiocelulares. En el hígado, la leptina disminuye los niveles de triacilglicerol intracelulares, y en el páncreas, inhibe la liberación de insulina a través de la presencia de receptores de leptina en las células beta. Otros autores, han descrito que la insulina estimula la producción y secreción de leptina, y al igual que esta,

disminuye el apetito e incrementa el gasto de energía al actuar directamente sobre el núcleo arcuato, e indirectamente modificando los niveles de leptina a largo plazo. Se supone entonces, que la insulina incrementa la producción de leptina por el TA, mientras que la leptina inhibe la secreción de insulina y la expresión del gen de insulina (Morales, 2010; Kelesidis y col, 2010; Tucholski y Buczkowska, 2011).

Se ha determinado la asociación significativa entre las concentraciones séricas de leptina y la RI en distintas poblaciones estudiadas de ambos sexos. Resultados de investigaciones recientes arrojan que dicha asociación existe, independientemente de los niveles de adiposidad, lo que sugiere que los niveles de leptina en suero pueden ser predictores importantes de RI y otros riesgos metabólicos independientemente del grado de obesidad. Se han encontrado concentraciones más elevadas significativas de leptina en sujetos obesos con RI, en comparación con sujetos sin la condición con el mismo nivel de adiposidad (Zuo y col, 2013). Otros autores determinaron que tras una reducción de peso moderada durante un corto periodo de tiempo, la RI mejora significativamente, y de forma concomitante disminuyen los valores de leptina sérica, lo que indica el papel de la leptina en la modulación de la resistencia a la insulina después de la pérdida de peso (Wang y col, 2013). Existe una relación directa entre la leptina y la insulina, sin embargo, es necesario confirmar estas relaciones y explicar los mecanismos que las producen. La leptina pudiese desempeñar un papel en la prevención de la hipersecreción de insulina (Gupta y col, 2010; Stepień y col, 2011).

#### **Adiposidad, leptina y resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas**

Múltiples investigaciones han evaluado los cambios hormonales que sufre la mujer y la redistribución de grasa corporal al llegar la menopausia, y la influencia de

estas variables sobre la secreción de adipocinas y/o el estado de RI o enfermedades asociadas que conlleva este contexto metabólico. Los resultados en general han sido heterogéneos.

La transición menopáusica se asocia con aumento significativo del peso corporal y de la adiposidad abdominal, con disminución del gasto energético, fenómenos que se han postulado para explicar el mayor riesgo de síndrome metabólico, obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemias en esta etapa de la vida. Las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de sufrir estas patologías, en comparación con sus homólogas premenopáusicas, viéndose afectada adversamente la calidad de vida en el recorrido hacia el envejecimiento. El hecho de que sea o no la menopausia un contribuyente causal del deterioro metabólico independiente del envejecimiento cronológico, ha sido tema de muchos estudios (Polotsky H y Polotsky A; Teede, Lombard y Deeks, 2010).

Los estrógenos ejercen una amplia gama de efectos sobre el metabolismo y la regulación del peso a través de varios tejidos, incluyendo el cerebro; estas hormonas son importantes en la determinación de la figura corporal, pues influyen en la distribución de la grasa, tienen efectos anorexígenos sobre los tejidos y además favorecen la sensibilidad a la leptina. Por esa razón, las mujeres son más sensibles a los efectos de inhibición del apetito de la leptina que los varones. Después de la menopausia, los niveles decrecientes de estrógenos producen en las mujeres una distribución masculina del tejido adiposo, con altos niveles de TAV de rápido crecimiento. Sin embargo, en las mujeres predomina el TAS, y la expresión de la P450aro es mayor en el TAS de los glúteos, y esto es un sitio importante para la

biosíntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (Henry y Clarke; Phillips y col, 2008).

La evidencia sugiere que la acumulación abdominal de TA es el mediador de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. El riesgo de padecer RI y/o síndrome metabólico aumenta después de la menopausia, y esto se encuentra relacionado predominantemente con el aumento del IMC, de la CC y del %GC, influenciado por la disminución de estrógenos. La secreción de adipocinas también se altera, en particular el aumento de los niveles séricos de leptina (Chu y col, 2006; Mahabir y col, 2007; Phillips y col, 2008; Lecke y col, 2011).

Las mujeres tienen niveles más altos de leptina que los hombres, incluso después de ajustar por IMC y esteroides sexuales, debido principalmente a la diferente distribución de grasa corporal (Kelesidis y col, 2010). Se ha determinado que las concentraciones de leptina séricas pueden ser dos veces más altas en mujeres con sobrepeso, y tres veces más altas en mujeres obesas, en comparación con aquellas de peso normal (Mahabir y col, 2007). Sin embargo, los resultados reportados en relación a las etapas de la menopausia y los niveles de leptina no son homogéneos. Algunas investigaciones concluyen que los niveles séricos de leptina son mayores en las mujeres posmenopáusicas obesas que en las premenopáusicas obesas, mientras que son similares entre las mujeres pre y posmenopáusicas de peso normal (Tufano y col, 2004). Sowers y col (2008) observaron que en cualquier etapa de la menopausia las mujeres obesas tenían concentraciones de leptina superiores a las no obesas, persistiendo esta diferencia antes o después del ajuste de ciertas covariables; y en las mujeres no obesas, los niveles de leptina aumentaron de la fase pre a la

posmenopáusica, asociándose significativa y positivamente el aumento de las concentraciones de FSH con el aumento de leptina. Estos investigadores concluyen que la transición menopáusica refleja claramente cambios importantes en las adipocinas producidas por el TA.

Por el contrario, otros investigadores encontraron que los niveles de estradiol no se relacionaron con los niveles de leptina (Lambrinoudaki y col, 2003); o que las concentraciones séricas de leptina no están influenciadas por el estado menopáusico, pero sin embargo, los valores de esta adipocina son significativamente más altos en mujeres obesas pre y posmenopáusicas (Hadji y col, 2000; Douchi y col, 2002). Rouen y col (2010) concluyeron que en ausencia de obesidad, las mujeres de mediana edad demuestran efectos del envejecimiento adversos mínimos sobre la sensibilidad a la insulina y secreción de adipocinas, es decir, la menopausia no es un mediador de la secreción de leptina.

## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLOGICO**

Los procedimientos de orden metodológico empleados para recopilar, procesar, presentar y analizar los datos de esta investigación científica se desarrollan a continuación.

#### **3.1 Tipo y Diseño de la Investigación**

Se trata de una investigación no experimental, de tipo descriptivo-correlacional, de corte transversal y de campo. Para su realización se estableció una interacción entre los objetivos y la realidad de la situación de campo, observando y recolectando los datos directamente de su contexto natural en un tiempo único, sin manipulación de las variables por el investigador.

#### **3.2 Población y Muestra**

La población de esta investigación estuvo conformada por todas aquellas mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas, que asistieron a las Convocatorias de Evaluación Nutricional Integral de la Mujer Posmenopáusica llevadas a cabo en diversos Centros de Medicina Preventiva de la Alcaldía del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo (Malangón, Brisas de Carabobo, Tarapío y Quintas de Naguanagua), durante el período Julio 2012- Agosto 2013.

La muestra fue de tipo intencional, no probabilística, conformada por 85 mujeres posmenopáusicas entre 45 y 65 años de edad, con un año de amenorrea o más. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: fumadoras, alcohólicas, antecedentes de enfermedad cardíaca o cerebral isquémica, DM, cáncer u otra enfermedad crónica, terapia de reemplazo hormonal (TRH) y tratamiento con ácido valpróico. No se evaluaron aquellas mujeres en déficit nutricional, ya que este grupo se encuentra fuera del alcance de la investigación.

### **3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de la información**

La investigación se llevo a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según el Código de Bioética y Bioseguridad del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias (FONACIT). Se mantuvo en estricta confidencialidad la identificación de cada una de las participantes en el estudio; los datos recolectados fueron utilizados solo para fines científicos de esta investigación. Las mujeres posmenopáusicas que asistieron a las convocatorias fueron informadas sobre los objetivos del estudio, así como los posibles beneficios de éste y aceptaron su participación a través de una carta de consentimiento escrito (Anexo 1). Además, se aplicó una encuesta estructurada (Anexo 2) para cada mujer donde se registraron datos y antecedentes tanto personales como familiares, tales como tiempo de amenorrea, consumo de alcohol, hábitos tabáquicos, enfermedad metabólica crónica presente, entre otros.

Para corroborar el estado posmenopáusico de las mujeres pertenecientes a esta investigación, se determinaron las concentraciones séricas de estradiol. Seguidamente

se estableció el diagnóstico del estado nutricional según IMC, clasificando a las mujeres en normopeso, sobrepeso y obesidad. A partir de las medidas antropométricas, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura, se estableció la adiposidad de las mujeres en estudio. Posteriormente, según los valores del índice HOMA se clasificaron las mujeres en resistentes y no resistentes a la insulina, a las que se les determinó finalmente los niveles séricos de leptina.

### **3.3.1 Evaluación Nutricional Antropométrica**

Para obtener una evaluación antropométrica certera es necesario lograr mensuraciones con la mayor precisión y exactitud posibles. Para la presente investigación se consideraron los siguientes aspectos, basados en los lineamientos de Hernández de V. (1995). El vestuario de las mujeres estudiadas fue una bata desechable ligera con ropa interior mínima, sin calzado. El lugar de mediciones cumplió con los requisitos mínimos de privacidad e iluminación. Al comenzar las mediciones se verificó que los instrumentos a utilizar se encontraran en perfectas condiciones de calibración. Para aquellas medidas que requerían posición estándar de pie, la mujer a evaluar permaneció con los talones unidos y las puntas de los pies en un ángulo de 45° aproximadamente, los brazos descansando relajados a los lados del cuerpo, el tronco erecto y la cabeza en el plano de Frankfort.

- **Peso:** este fue medido en una balanza electrónica, cuyo indicador estaba en cero para iniciar. La medición se registró en kilogramos (kg).
- **Talla:** la medición se registró en centímetros (cm), y se empleó la técnica de la plomada siguiendo las pautas descritas por Hernández de V. (1995).

- **Índice de masa corporal (IMC):** a partir de los datos de peso y talla, se calculó el IMC, dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (peso/talla<sup>2</sup>). La medición se registró en kg/m<sup>2</sup>.
- **Pliegue tricipital (PT):** se midió en la parte media posterior del brazo, de pie, con los brazos relajados a los lados del cuerpo y las palmas de las manos hacia atrás. Se tomó un pliegue vertical a una distancia de 1 cm por encima de la marca del punto medio del brazo. Se utilizó un calibrador marca Holtain, y la medición se registró en mm.
- **Pliegue subescapular (PS):** se midió en el ángulo inferior de la escápula, tomando un pliegue que continuaba al clivaje natural de la piel, es decir, inclinado inferior y lateralmente. El sujeto permanecía de pie. Se utilizó un calibrador marca Holtain, y la medición se registró en mm.
- **Porcentaje de grasa corporal (%GC):** a partir de los valores obtenidos de los pliegues cutáneos se calculó la densidad corporal por medio de la ecuación de Durnin y Womersly (1977), según la edad de las mujeres de este estudio.

#### **Cálculo de Densidad Corporal por Ecuación de Durnin y Womersly**

<b>Edad (Mujeres)</b>	<b>Ecuación de 2 pliegues</b>
50 o más años	$Dc=1.1347-0.0742(\log \sum 2p)$

Posteriormente se utilizó la ecuación de Siri (1961) para el cálculo del % GC.

Dicha ecuación es una fórmula de conversión de la densidad corporal en % GC:

$$\% \text{ GC} = (4,95 / \text{densidad corporal}) - 4,5 \times 100.$$

- **Circunferencia de cintura (CC):** para obtener los valores de CC de las mujeres pertenecientes al estudio, se colocó una cinta métrica metálica horizontalmente alrededor del abdomen relajado a nivel del punto medio, entre la distancia de la cresta ilíacas y los bordes costales. La medición se registró en cm.

#### **Valores de referencia de los indicadores antropométricos de adiposidad**

- **Índice de Masa Corporal (IMC):** para clasificar a las participantes según estado nutricional se utilizaron los criterios de la FAO/OMS. La definición referida es la siguiente: normopeso entre 18,5 - 24,99 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup> y obesidad mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (OMS, 2011).
- **Porcentaje de Grasa Corporal (%GC):** para clasificar a las participantes según el %GC se utilizaron los criterios descritos por Frisancho Roberto en función del sexo y edad. Dicha referencia considera grasa baja corporal entre el percentil 5,1 al 15,0, adecuada entre los percentiles 15,1 al 75,0 y elevada por encima del percentil 75,1 (Frisancho, 1993).
- **Circunferencia de Cintura (CC):** para clasificar a las participantes según la CC se utilizó el criterio de la Federación Internacional de Diabetes, para mujeres de América Latina. Dicho criterio refiere presencia de obesidad abdominal a una medida de CC mayor o igual a 80 cm (Alberti y col, 2005).

#### **3.3.2 Evaluación Bioquímica**

El análisis bioquímico de la presente investigación se realizó en el Laboratorio del INVESNUT-UC. Durante esta fase se siguieron en forma pertinente y eficaz los

principios básicos de control de calidad, comprendidos desde la recolección de la muestra hasta la determinación de los análisis bioquímicos.

### **Recolección de la muestra sanguínea**

Se tomaron 12 mL de sangre previo ayuno de 12 horas mediante punción venosa periférica a cada una de las participantes del estudio. Las muestras fueron distribuidas y rotuladas adecuadamente en tubos de ensayo sin anticoagulante y se centrifugaron durante 10 minutos a 7600 x g para la obtención del suero. Posteriormente, el suero, libre de hemólisis, se dividió en alícuotas, utilizando tubos de vidrio para las pruebas de glicemia; y dispositivos de polietileno para las pruebas de estradiol, insulina y leptina. Estas últimas se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento del procesamiento bioquímico.

### **Análisis bioquímicos**

- **Determinación de Estradiol:** para la determinación de estradiol se utilizó el ensayo inmunoenzimático (ELISA) de la casa comercial DRG Diagnostics.
- **Determinación de Glicemia:** para la determinación de la glicemia se utilizó el método enzimático colorimétrico de la casa comercial Wiener Laboratorio.
- **Determinación de Insulina:** se utilizó el kit ELISA Insulina de la marca comercial DRG Diagnostics, el cual se basa en un inmunoensayo enzimático bajo el principio de sándwich.
- **Determinación de Leptina:** para la determinación de leptina, se utilizó el kit EIA Leptina (humana) de la marca comercial SPI-BIO, fundamentado en un inmunoensayo enzimático bajo el principio de sándwich.

- **Resistencia a la insulina (RI):** fue determinada a través del índice del modelo de homeostasis (HOMA) (Matthews y col, 1985), calculado a partir de la siguiente ecuación:  $\text{glucosa (mg/dL)}/18 \times \text{insulina } (\mu\text{UI/mL})/22,5$ . Valores del índice HOMA iguales o superiores a 2,5 indican resistencia a la insulina (Maldonado y col, 2010).

El estado posmenopáusico de las mujeres pertenecientes a este estudio se confirmó con valores séricos de estradiol menores a 65 pg/mL, según lo descrito por la prueba comercial utilizada. Además, para excluir el padecimiento de DM, se considero valores de glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (Genuth y col, 2003).

### **3.4 Procesamiento y análisis estadístico**

Los resultados se expresaron a través de estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión. De igual forma, se presentaron las frecuencias absolutas y relativas de las variables que lo ameritaron. La presentación de los resultados se realizó por medio de tablas y figuras. La distribución estadística de las variables se obtuvo mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre grupos se contó con las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis y el estadístico Z. Para estudiar las correlaciones entre las variables se dispuso de los test de Pearson y de Spearman. La selección de los test estadísticos dependió de la distribución estadística de las variables y/o del número de grupos a comparar. Se empleó el programa estadístico SPSS versión 13.0 para Windows para el análisis de los

resultados de las variables y el nivel de significancia utilizado fue igual a 0,05 ( $p < 0,05$ ).