

ARTICULO

Niveles de leptina sérica como indicador del control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Carolina Méndez E¹. Yuyibeth Montero P². Sonia Alvarado R³.

¹ Departamento de Morfología Normal y Patológica. Escuela de Medicina Dr. Witremundo Torrealba. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Sede Aragua.

² Laboratorio Clínico, Hospital Universitario. Universidad Central de Venezuela.

³ Cátedra de Histología y Embriología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Central de Venezuela.

Correspondencia: Carolina Méndez

E-mail: cmendez@yahoo.es

Financiamiento: CDCH-UC y Fundacite Aragua, Estado Aragua. Venezuela.

Recibido: Mayo 2008 **Aprobado** Agosto 2009

RESUMEN

La leptina es una proteína producida principalmente por el tejido adiposo, que tiene como función enviar señales al sistema nervioso central para modular el tamaño de los depósitos de grasa y regular el balance energético del organismo. Alteraciones en las concentraciones de leptina en sangre, están relacionadas con la obesidad, la hiperinsulinemia, y con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. El monitoreo y control metabólico del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), implica un conjunto de acciones adoptadas para evitar la progresión de la enfermedad, y a su vez evitar complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares. Este trabajo comparó los niveles séricos de leptina como indicador del control metabólico de pacientes con DM tipo 2 con individuos control. De acuerdo a esto, el estudio determinó niveles de leptina sérica, glicemia, perfil lipídico y hemoglobina glicosilada, en 40 pacientes con DM tipo 2, que asistieron al servicio de Endocrinología del Hospital Central de Maracay del Estado Aragua y en 40 individuos aparentemente sanos. El valor promedio de los niveles de leptina fue de 29,4 ng/mL para los pacientes con DM tipo 2 y de 35,42 ng/mL para los individuos control. Las correlaciones entre niveles de leptina y glicemia fue $r=-0,33$. Los resultados obtenidos demostraron que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$), en los niveles séricos de leptina entre pacientes con DM tipo 2 e individuos sanos. El control metabólico de la diabetes resultó en este estudio independiente de los niveles séricos de leptina.

Palabras clave: Diabetes mellitus, control metabólico, leptina.

ABSTRACT

Serum leptin levels as indicators of metabolic control in patients with type-2 Diabetes Mellitus.

Leptin is a protein secreted mainly by adipose tissue, which sends signals to the central nervous system in order to modulate the size of fat deposits, and to regulate the body's energy balance. Changes in blood leptin concentration are related to obesity, hyperinsulinemia, and to carbohydrate and lipid metabolism. Monitoring and metabolic control of patient with type-2 Diabetes Mellitus involves some preventive actions against the progression of the disease, and also avoiding both chronic microvascular and macrovascular complications. In this study, serum leptin levels were compared as indicators of metabolic control in 40 type-2 DM patients attending the endocrinology practice at Maracay's Central Hospital with 40 seemingly healthy individuals. Glycemia, lipids, and HbA1c levels were determined for both groups. Leptin levels were 29.9 ng/mL for type-2 DM patients, and 35.42 ng/mL for individuals in the control group. The correlation between leptin levels and biochemical indicators for patients with type-2 DM were: glycemia $r = -0.33$, HbA1c $r = 0.08$. Results showed a statistically significant difference ($p=0,05$) in serum leptin levels between patients with type-2 DM and healthy individuals. In this study, metabolic control of DM turned out to be independent from leptin levels.

Key words: Diabetes mellitus, Metabolic Control, Leptin

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es uno de los síndromes metabólicos más frecuentes, que ocurren alrededor del 10 %. El tipo más común es la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), asociado con la obesidad en casi el 80 % de casos (1). Después de una larga duración de la diabetes, la descompensación metabólica puede provocar complicaciones específicas como retinopatía, nefropatía, y neuropatía (2).

El objetivo principal del control de la diabetes es el de prevenir estas complicaciones crónicas, por lo que el control estricto de los niveles de glicemia disminuye la presencia y la progresión de las mismas (3), al combinar el control de esta enfermedad con el control de otros problemas asociados como la hipertensión y dislipidemias se pueden prevenir complicaciones macrovasculares (4).

La necesidad de controlar estrictamente los niveles de glucosa, aún en pacientes no diabéticos, ha surgido recientemente después de la publicación de los resultados que indican la posibilidad de reducir la morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos (5).

Existen diferentes pruebas de laboratorio que evalúan el control metabólico en pacientes con DM tipo 2, donde se establecen parámetros clínicos y bioquímicos que ayudan alcanzar un buen control de la enfermedad. Tales pruebas de laboratorio comprenden además de la determinación de glicemia, el perfil lipídico y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (4).

Actualmente se conoce una hormona denominada leptina, una proteína de 16 kDa codificada por el gen *ob*, reconocida como un factor importante en la regulación del balance energético del organismo y que es producida por los adipocitos, principalmente del tejido celular subcutáneo, con la finalidad de regular los depósitos de grasa (6).

Estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de leptina parecen ser uno de los mejores marcadores biológicos de obesidad, y que la

hiperleptinemia está estrechamente asociada con varios factores de riesgo metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina en la diabetes (7).

Hay una relación significativa entre la insulina y leptina, pero esta no es inmediata. La molécula leptina, tiene un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la postulan como un vínculo entre obesidad y diabetes (8). La obesidad es un factor de riesgo establecido para el desarrollo DM tipo 2, afectando a individuos que muestran signos de resistencia de insulina e hiperinsulinemia (9), aunque el mecanismo por el cual se asocian la diabetes y la obesidad no está claro, se sostiene que la leptina podría desempeñar un papel clave en este mecanismo (8). Evidencias recientes sugieren, que la leptina y la insulina, además de su papel crítico en la regulación de la homeostasis energética, también pueden jugar un papel importante en el control hipotalámico del metabolismo de glucosa, siendo la leptina reguladora de la homeostasis de la glucosa, independientemente de sus efectos sobre la ingesta de alimentos (10)

La hiperleptinemia es común en la obesidad y refleja aumento de adiposidad y resistencia a la leptina. Notablemente, las acciones renales de la leptina pueden jugar un papel importante en el patogénesis de hipertensión relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. Además, el efecto lipotóxico de resistencia a la leptina puede causar la resistencia de insulina y la disfunción de las células beta, aumentando el riesgo de DM tipo 2. La hiperleptinemia y la resistencia a la leptina pueden contribuir a la hipertensión, perjudica el metabolismo de glucosa y el estado proaterogénico en la obesidad y el síndrome metabólico (11).

Mutaciones genéticas en la transcripción de la leptina pueden ser una causa de obesidad humana. Es todavía desconocido si esta hormona puede ser eficaz en el tratamiento de obesidad mórbida y sus consecuencias endocrinas y metabólicas en adultos. Mientras la prevención es muy importante, es clínicamente relevante identificar el potencial de esta hormona para tratar la obesidad y desórdenes relacionados, en particular en adultos con la obesidad establecida y condiciones de comorbilidad como la DM tipo 2 (12).

La incidencia y prevalencia de la obesidad se han elevado notablemente en la última década, y esta epidemia representa un serio problema de salud con significancia en la morbimortalidad. Aunque la hipertensión sea reconocida como una de las consecuencias más serias de obesidad, su fisiopatología no es entendida del todo. Las últimas investigaciones sugieren que la hormona leptina recientemente descubierta puede representar un eslabón común entre estas dos condiciones de patológicas (13).

La leptina junto a otras moléculas que son secretadas por el tejido adiposo, afecta entonces la sensibilidad de la insulina, siendo aceptado actualmente que desempeña un papel en la patogénesis de desordenes relacionados con la obesidad como vía de estimulación de la inflamación vascular y oxidativa contribuyendo a acentuar la patogénesis de la aterosclerosis y otras complicaciones cardiovasculares de la obesidad (14).

Aunque pruebas recientes indiquen que en condiciones normales la leptina puede ser un factor importante en la regulación de la presión y el volumen, durante las situaciones de hiperleptinemia crónica y resistencia a la leptina, esta hormona puede funcionar patológicamente para desarrollar hipertensión

y enfermedades cardíacas y renales. Futuras investigaciones determinarán si la reducción de niveles de leptina y/o bloqueo de sus acciones periféricas pudiera conferir protección cardiovascular y renal en pacientes obesos y con síndrome metabólico con niveles de leptina elevados (15).

Las alteraciones de las concentraciones de leptina circulante observadas comúnmente en la obesidad, en pacientes con hiperinsulinemia y además su participación en el metabolismo hidrocarbonato y lipídico, hacen razonable proponer a la leptina como un indicador bioquímico para el control metabólico de un paciente con DM tipo 2. En el presente trabajo se propuso establecer los niveles séricos de leptina como indicador del control metabólico, se determinó el estado metabólico de los pacientes con DM tipo 2, mediante los parámetros de glicemia, hemoglobina glicosilada y el perfil lipídico, finalmente se correlacionaron los niveles séricos de leptina con los diferentes indicadores bioquímicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de tipo descriptivo-cuantitativo, de corte transversal. La población en estudio, estuvo constituida por pacientes de ambos sexos que asistieron al servicio de Endocrinología del Hospital Central de Maracay Estado Aragua. La muestra estuvo constituida por un grupo de 40 pacientes con DM tipo 2 de ambos sexos, mayores de 40 años, los cuales conformaron el grupo A, y por 40 individuos, sin ninguna patología aparente, de ambos sexos y de iguales características etarias que constituyeron el grupo B.

Fueron excluidos del estudio pacientes con DM tipo 2 que para el momento de la selección de la muestra recibían tratamiento con testosterona, glucocorticoides, colecistocinina, esteroides, hormonas tiroideas y cortisol. Una vez seleccionada la muestra, se recolectaron datos como peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal, dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la altura en metros, esto permitió definir la obesidad de acuerdo a la clasificación de Garrow.

Las determinaciones bioquímicas consistieron en la medición de los niveles de glicemia siguiendo la metodología de glucosa-oxidasa, el perfil lipídico que incluyó **Colesterol total**, que se determinó por el método colesterol-esterasa colesterol-oxidasa (CHOD-PAP), **HDL Colesterol** a través de la técnica de precipitación diferencial de las lipoproteínas con soluciones de polianiones, para el **Triglicérido** se utilizó una variante del método colorimétrico enzimático, el **LDL y VLDL colesterol** se obtuvieron por la aplicación de la fórmula de Friedewald la cual es utilizada para las muestras que no presenten quilomicrones y las concentraciones de triglicéridos sean inferiores a 400 mg/dL, **LDLc** = Colesterol total - (VLDLc+HDLc) y **VLDLc** = triglicéridos/5. Se determinó la **Hemoglobina glicosilada (HbA1c)**, empleando el método de intercambio iónico. Todas estas mediciones permitieron conocer el estado metabólico de los pacientes en estudio.

El ensayo para determinar **leptina** sérica, se basó en un método inmunológico tipo IRMA no competitivo de fase sólida o técnica de sándwich, para determinar el antígeno (leptina) con dos determinantes antigénicos. En este método existe un anticuerpo inmovilizado específico para un determinante antigénico, que captura al antígeno (leptina) al añadir la muestra. Al añadir un segundo anticuerpo marcado con yodo 125, reconoce el segundo determinante antigénico en la misma molécula de leptina. Posteriormente se determina la radiactividad de la fracción marcada a través de un detector de centelleo por minuto, donde la intensidad de la radioactividad es directamente proporcional a la concentración de leptina presente en la muestra. El valor referencial establecido para la leptina, señala un límite hasta 17 ng/mL (16).

Análisis de los datos. Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico descriptivo calculándose la media (\bar{x}), desviación estándar (DS) para todas las variables del estudio utilizando para el análisis el programa SPSS. Así mismo se calculó la prueba t de Student para comparación de variables y el coeficiente de correlación de Pearson (r) para conocer la relación lineal entre las mismas, tomando como nivel de significancia para ambas pruebas una probabilidad < a 5 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La tabla 1 presenta el valor promedio (\bar{x}), la desviación estándar (DS) y el rango de la variable índice de masa corporal (IMC), en ambos grupos. De acuerdo a la clasificación de Garrow (12), los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pertenecientes al grupo A, se clasificaron como obesos de grado II en razón de presentar un valor promedio del IMC entre 30 y 39 kg/m², por el contrario el grupo B se clasificó como normopeso por presentar un IMC entre 20-24 kg/m².

Tabla 1. Valores promedio (\bar{x}), desviación estándar (DS) y rango del índice de masa corporal (IMC) de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (grupo A) e individuos control (grupo B)

	IMC (kg/m ²) $\bar{x} \pm DS$	Rango
Grupo A	32 \pm 2,6	30 – 57
Grupo B	24 \pm 1,3	22 – 24

La Tabla 2 detalla que el grupo A obtuvo valores de glicemia superiores al referencial (70-110 mg/dL)). La prueba t Student resultó un valor de 7,69; lo cual demuestra que si hubo diferencia estadísticamente significativa al 95% de confianza entre ambos grupos.

Así también el grupo A obtuvo un valor de HbA1c superior al referencial (7%). Resultando una diferencia estadísticamente significativa al 95% de confianza con un valor t= 3,81 entre los grupos A y B. Estos valores permitieron confirmar el descontrol metabólico y las complicaciones en el grupo de pacientes con DM tipo 2.

Tabla 2. Valor promedio (\bar{x}), desviación estándar (DS) y valor t de glicemia y HbA1C de pacientes con DM tipo 2 (grupo A) e individuos control (grupo B)

	Glicemia (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$	HbA1c (%) $\bar{x} \pm DS$
Grupo A	206 \pm 93	9 \pm 2,55
Grupo B	94 \pm 1,2 t = 7,69	6 \pm 0,78 t = 3,81

La Tabla 3 presenta el valor promedio (\bar{x}), la desviación estándar (DS) y valor t de las variables: colesterol, HDLc, LDLc, VLDLc y triglicéridos para ambos grupos. Se determinó que existe diferencia estadísticamente significativa al 95% de confianza entre los grupos A y B, según la prueba t de student para todas estas variables estudiadas, demostrándose así también que este grupo se encontraba metabólicamente descontrolado.

Tabla 3. Valor promedio (\bar{x}), desviación estándar (DS) y valor t de colesterol, HDLc, LDLc, VLDLc y triglicéridos de pacientes con DM tipo 2 (grupo A) e individuos control (grupo B)

	Colesterol (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$	HDLc (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$	LDLc (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$	VLDLc (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$	Triglicéridos (mg/dL) $\bar{x} \pm DS$
Grupo A	220 ± 48,77	36 ± 19,27	130 ± 56,85	41 ± 19,70	202 ± 101,05
Grupo B	173 ± 25,60	48 ± 7,61	106 ± 27,71	23 ± 12,13	10 ± 36,39
	t=5,23	t=3,5	t=2,42	t=4,73	t = 4,24

En la Tabla 4 se muestra los valores sericos de leptina en ambos grupos. Al comparar estos niveles se obtuvo como resultado según la prueba t de student (t) un valor de 1,2 lo que demuestra que no hay diferencia estadísticamente significativa al 95% de confianza entre los grupos A y B.

Tabla 4. Valor promedio (\bar{x}), desviación estándar (DS) y valor t de leptina de pacientes con DM tipo 2 (grupo A) e individuos control (grupo B)

	Leptina (ng/mL) $\bar{x} \pm DS$
Grupo A	29,4 ± 21,6
Grupo B	35,42 ± 25,23

En la tabla 5 se muestra la correlación entre los niveles de leptina y glicemia y hemoglobina glicosilada (HBA1c) en ambos grupos. Se obtuvo una correlación negativa tanto en el grupo A como en el grupo B, entre leptina y glicemia pero no así con la HBA1c, donde más bien se correlacionaron positivamente.

Tabla 5: Correlación de Pearson entre la variable leptina, glicemia y HbA1c de pacientes con DM tipo 2 (grupo A), e individuos control (grupo B)

Correlación de Pearson (r)		
Leptina		
	Grupo A	Grupo B
Glicemia	-0,33	-0,23
HbA1c	0,08	0,20

En la Tabla 6 se muestra la correlación de Pearson entre la variable leptina, colesterol, HDLc, LDLc, VLDLc y triglicérido. Según la prueba de correlación de Pearson el grupo A obtuvo una correlación entre los niveles de leptina y niveles de colesterol, HDLc y LDLc positiva y una correlación entre los niveles de leptina y los niveles de VLDLc y triglicéridos fue negativa.

Tabla 6. Correlación de Pearson entre la variable leptina, colesterol, HDLc, LDLc, VLDLc y triglicérido, de pacientes con DM tipo 2 (grupo A) e individuos control (grupo B)

Correlación de Pearson (r)		
Leptina (ng/mL)		
	Grupo A	Grupo B
Colesterol	0,18	-0,11
HDLc	0,20	-0,07
LDLc	0,10	-0,10
VLDLc	-0,16	0,01
Triglicéridos	-0,13	-0,75

DISCUSIÓN

En la evaluación del control metabólico de los pacientes con DM tipo 2, a través del parámetro de hemoglobina glicosilada realizada en este estudio se encontró que el grupo A presentó valores superiores al 7%, límite establecido como referencial para evaluar el control metabólico de un paciente diabético.

Las variables que constituyen el perfil lipídico (Colesterol, HDLc, LDLc, VLDLc y triglicérido) resultaron superiores al referencial en los pacientes con DM tipo 2, lo que corroboró el descontrol metabólico de los pacientes diabéticos.

Los niveles de leptina encontrados en este ensayo estuvieron por encima del valor referencial (17 ng/mL) aunque este valor fue más bajo en el grupo A, no presentándose diferencias estadísticamente significativa entre los grupos, de igual manera Roden y cols (17), hallaron concentraciones de

leptina más baja en pacientes con DM tipo 1 y 2 que en los controles ($18,3 \pm 1,9$ ng/mL). Su estudio determinó, que la producción defectuosa de leptina pudiera estar presente independientemente del control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Abdelgadir (18), también hallaron concentraciones de leptina inferiores en pacientes sudaneses con DM tipo 2 comparados con los pacientes del grupo control. Esto también concuerdan con los resultados obtenidos por Akif y cols (14) quien en su estudio hallaron niveles de leptina considerablemente mas bajos en los pacientes diabéticos que tienen HbA1c encima del 8.5 %, es decir pobremente controlados.

Tanto para el grupo A como para el grupo B, la correlación entre los niveles de leptina y glicemia fue negativa, lo que coincide con un estudio realizado por Poretsky y cols (19), quienes demostraron una correlación inversa entre niveles de leptina y de glicemia en pacientes con DM tipo 2, los cuales no fueron tratados con insulina. Su estudio concluyo, que a pesar de que se alcanzaron niveles máximos de glicemia postprandial, no hubo ningún cambio agudo de niveles de leptina circulante postprandial en los pacientes con DM tipo 2. Panarotto y colaboradores (20) encontraron una correlación negativa entre niveles de leptina y glicemia, al examinar el efecto de las variables metabólicas de glucosa e insulina sobre las concentraciones de leptina en hombres y mujeres con diabetes, encontraron que la leptina plasmática se correlaciona negativamente con las concentraciones de glucosa en sangre ($r=0,54$), resultados que coinciden con esta investigación.

La correlación entre los niveles de leptina y el porcentaje de hemoglobina glicosilada fue nula para los pacientes con DM tipo 2 (grupo A), y para los individuos control (grupo B) fue positiva; datos no coincidentes con el estudio realizado por Roden y cols (17), quienes demostraron correlación negativa entre las concentraciones de leptina plasmática y el porcentaje de HbA1c en un grupo de pacientes con DM tipo 2. De igual forma, Asakawa y cols (21), demostraron que existe una correlación negativa con el porcentaje de HbA1c y niveles séricos de leptina, resultados que se contraponen en la presente investigación.

La correlación de los niveles de leptina fue moderada con respecto a los niveles de HDLc y negativa la correlación con el triglicérido. En este estudio la correlación entre los niveles de leptina y niveles de colesterol, HDLc y LDLc en los pacientes con DM tipo 2 (grupo A) fue positiva y la correlación entre los niveles de leptina y los niveles de VLDLc y triglicéridos fue negativa. Roden y cols (17), encontraron correlación positiva entre las concentraciones de leptina plasmática y los niveles de colesterol y LDLc en pacientes con DM tipo 2. Así mismo Misra y colaboradores (21), en su estudio por demostrar la relación entre los niveles de leptina y las covariantes antropométricas y metabólicas en Indios norteros asiáticos diabéticos con hiperlipidemia, demostró que la leptina plasmática tiene una correlación positiva con los lípidos del cuerpo, resultados que son similares a las correlaciones positivas obtenidas entre niveles de leptina y niveles de colesterol, HDLc y LDLc de este estudio, pero no coinciden con las correlaciones negativas que se obtuvieron entre los niveles de leptina y niveles de triglicéridos y VLDLc de esta investigación. Estos resultados pueden atribuir a la leptina un papel en la modulación del metabolismo lipídico dependiente de la obesidad. Wauters y colaboradores (22), en un

estudio donde incluyo pacientes con DM tipo 2 e individuos no diabéticos, encontró que las concentraciones de leptina sérica se correlacionaban

positivamente con las concentraciones séricas de triglicéridos y LDLc, éstos datos difieren con la correlación negativa para triglicéridos obtenida en este estudio pero si coincide con la correlación positiva entre niveles de leptina y niveles de LDLc.

En la presente investigación ambos grupos presentaron niveles de leptina elevados (valor referencial= 0,1-17 ng/ml). Sin embargo, no se observó diferencia significativa entre los grupos en estudio. La diabetes mal controlada en el grupo A fue acompañada de un aumento en los niveles de leptina, aunque no lo esperado para el IMC obtenido. Sin embargo, por no demostrarse diferencia estadísticamente significativa en estos niveles con los del grupo control (grupo B) no pudo vincularse a la leptina en las complicaciones de la diabetes.

De acuerdo a los resultados obtenidos, este estudio se encontró que no hubo diferencia significativa en cuanto a los niveles de leptina sérica entre los dos ambos grupos, por lo que este estudio impide relacionar la regulación del comportamiento in vivo de los niveles de glicemia en pacientes con DM tipo 2 por parte de la hormona leptina, ya que la correlación obtenida con respecto a los diversos indicadores metabólicos medidos, además de resultar similar, fueron muy débil las correlaciones. En esta investigación el control de la DM tipo 2 resultó independiente de los niveles séricos de leptina. La hipótesis acerca de la posible intervención de la leptina como indicador del control metabólico de la diabetes, resultó no concluyente en este estudio, probablemente asociado con el tamaño de la muestra.

AGRADECIMIENTOS *Los autores expresamos agradecimiento a CDCH-UC y Fundacite Aragua por el aporte económico dado para poder realizar esta investigación, así como también al Lic. Julio Gonzáles por su colaboración prestada.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz P. Diabetes and nutrition. Nutr Hosp 2000; 15 Suppl 1:58-68
2. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T. Diabetes report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes. diabetes res clin pract 2002; 55(1):65-85.
3. Kusuya T. Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. Br J Nutr 2000; 84 Suppl 2:S177-81
4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (A.L.A.D) (2000). Guía para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencias.
5. López J, Mesejo A, Montejo J. Artificial nutrition in hyperglycemia and diabetes mellitus in critically ill patients. Nutr Hosp 2005; 20 Suppl 2:34-7.
6. Kettaneh A, Heude B, Romon M, Oppert J, Borys J, Balkau B, Ducimetière P and Chares M. High plasma leptin predicts an increase in subcutaneous adiposity in children and adults. Eur J Clin Nutr 2007; 61(6): 719–726.
7. Velazquez M, Bhathena S, Hansen C. Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type II diabetes mellitus. Int J Exp Diabetes Res 2001;2(3):217-23.

8. Steppan C. Descubren una hormona relacionada con la diabetes y obesidad. *Nature* 2001; 409 (6818):307-312.
9. Ray J, Mohllajee A, Van Dam R, Karin B and Michels K. Breast size and risk of type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2008; 178(3): 289–295.
10. Morton G. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *Physiol* 2007; 583: 437–443.
11. Correia M and Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006.; (6):603-10
12. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz B, De Miranda P, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss R, Veldhuis J, Wagner A, DePaoli A, McCann S and Wong M.. Phenotypic effects of leptin replacement on orbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101(13): 4531- 4536.
13. Mathew B, Patel S, Reams G, Freeman R, Spear R, Villarreal D. (2004). Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*;334(1):23-30.
14. Akif M, Buyukbese C, Cetinkaya A, Kocabas R, Guven A and Tarakcioglu Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes. *Mediators of Inflammation* 2004; 13: 321-325.
15. Patel S, Reams G, Spear R, Freeman R, Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008;10(2):131-7.
16. Wauters M, Considine R, Broeckhoven V. Associations of leptin with body fat distribution and metabolic parameters in non- insulin-dependent diabetic patients: no effect of apolipoproteinE polymorphism. *Metabolism* 2000; 49(6): 724-730.
17. Roden M, Ludidwig C, Nowotny P, Schneider B. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Obese Relato Metabolic Disorde* 2000; 24(8):976-981.
18. Abdelgadir A, Elbagir M, Eltom M, Berne C, Ahreacute Reduced leptin concentrations in subjects with type 2 diabetes mellitas in Sudan. *Metabolism* 2002; 51: 304-306.
19. Poretsky L, Menor M, Brillon D. Falta de leptina postpandrial alcanza el máximo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes, obes y metanol* 2001; 3 (2):105-111.
20. Panarotto D, Ardilouze J, Tessier D. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts. Plasma leptin concentracions in women only: a new exploratory paradigm. *Metabolism* 2000; 49(8): 1055-1062.
21. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin level with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes complications* 2001; 15(2): 57-62.
22. Misra A, Arora N, Mondal S, Pandey R. Relación entre los niveles plasmáticos de leptina y las variables antropométricas y metabólicas en pacientes indios norteoños asiáticos diabéticos y la hiperlípidemia de delgados y obesos. *Endocrinol* 2001; 139 (1): 49-53.
23. Wauters M, Considine R, Broeckhoven V. Associations of leptin with body fat distribution and metabolic parameters in non- insulin-dependent diabetic patients: no effect of apolipoproteinE polymorphism. *Metabolism* 2000; 49(6): 724-730.