ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION
Organo Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición

Vol. 56 N° 1, 2006

Insulina, leptina y hormona de crecimiento y su relación con índice de masa corporal e índice de obesidad en adolescentes

Emperatriz Molero-Conejo, Luz Marina Morales, Virginia Fernández, Xiomara Raleigh, Angel Casanova, Lissette Connell, Maria Esther Gómez, Elena Ryder, Gilberto Campos

Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette. Sección de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela

RESUMEN. La leptina, insulina y hormona de crecimiento influyen en la masa grasa, composición corporal y distribución grasa. El propósito de este estudio fue determinar la relación entre los niveles de insulina, leptina y hormona de crecimiento con parámetros antropométricos y lipídicos en adolescentes. Se estudiaron 95 adolescentes entre 13 y 18 años. Se realizó una historia clínico-nutricional donde se midió el índice de masa corporal (IMC) y los pliegues subcutáneos. Se determinaron los niveles basales de glicemia, triglicéridos, colesterol total, HDL-C, LDL-C y VLDL-C, insulina, leptina y hormona de crecimiento. Los niveles de leptina e insulina se relacionaron positivamente con el IMC y el Índice de Obesidad (IOB). La insulina, leptina e indicadores de obesidad se relacionaron en forma negativa con la hormona de crecimiento. El 52% de los adolescentes con IMC=21,09 kg/m^2 e IOB >42,02 mm se consideraron metabólicamente obesos, debido a que comparados con los adolescentes normales, presentaron niveles elevados de insulina (18,68±1,52 vs 10,08±0,38 μU/ml), HOMA IR (3,34±0,24 vs 1,76±0,07), leptina (16,30±1,24 vs 8,11±1,32 ng/dl) y triglicéridos (78,56±4,38 vs 64,39±5,48 mg/dl) y disminución de HDL-C (39,09±1,27 vs 43,30±2,38 mg/dl). Estas mismas alteraciones se observaron en adolescentes obesos en quienes se produjo además una disminución significativa de la hormona de crecimiento. Se concluye que en los adolescentes estudiados existió una serie de factores de riesgo como hiperinsulinemia, hiperleptinemia y hormona de crecimiento disminuida relacionada con marcadores de obesidad, alteraciones lipídicas e insulino resistencia, lo cual puede conducir a la aparición temprana de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
Palabras clave: Adolescentes, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hormona de crecimiento, insulino resistencia

SUMMARY. Serum insulin, leptin and growth hormone levels are associated with body mass index and obesity index in adolescents. Leptin, insulin and growth hormone levels seem to regulate body composition, fat distribution and fat mass. The purpose of this study was to determine the relationship among insulin, leptin and growth hormone levels in a group of adolescents. Ninety five adolescents (31 boys and 64 girls) between 13 and 18 y. of age were studied. A medical and nutritional history was made which included body mass index (BMI) and subcutaneous skinfolds measurements. Basal levels of glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, leptin, insulin and growth hormone were determined. The leptin and insulin levels were positively associated with body mass index (BMI) and obesity index (OBI). Insulin, leptin and obesity markers were negatively associated with growth hormone level. Fifty two percent of the adolescents with BMI =21.09 kg/m^2 were considered metabolically obese because they had elevated levels of insulin (18.68 ± 1.52 vs. 10.08 ± 0.38 μU/ml), HOMA IR (3.34±0.24 vs. 1.76±0.07), leptin (16.30±1.24 vs. 8.11±1.32 ng./dl) and triglycerides (78.56±4.38 vs 64.39±5.48 mg/dl) and lower levels of HDL-C (39.09±1.27 vs 43.30±2.38 mg/dl), compared with normal group. The same alterations were observed in the obese group, in which significative decrease in growth hormone level was added. We conclude that hyperinsulinemia, hyperleptinemia and low growth hormone levels, may be established as risk factors related to obesity markers, lipid alterations and insulin resistance that can lead to an early development of Type II diabetes and cardiovascular disease.
Key words: Adolescents, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, growth hormone, insulin resistance.

INTRODUCCION

En humanos, la expresión y secreción de la leptina está altamente correlacionada con la masa grasa corporal y el tamaño del adipocito (1-3). Se ha reportado (4,5) que los individuos obesos tienen una concentración de leptina significativamente mayor que los delgados, y que las mujeres presentan niveles séricos más altos de leptina que los hombres. Así mismo, la hormona de crecimiento tiene un impacto importante sobre la composición corporal y la distribución de grasa, debido a su efecto sobre el metabolismo energético, lipolítico y ahorrador de energía. Se ha determinado que en la obesidad, la hormona de crecimiento está marcadamente bloqueada ya que existen niveles elevados de leptina (6).

Actualmente, existe el consenso de que la leptina y la insulina son reguladores importantes de la ingesta de comida y el balance energético. Los niveles de leptina e insulina plasmática están correlacionadas positivamente con el peso

Este estudio fue financiado por el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT), Venezuela. N° S1-000000798

corporal y con el tejido adiposo en particular (7).

En adolescentes (8) y en niños (9) se han reportado una relación significativa entre leptina e insulino resistencia independiente de la grasa corporal.

Estudios recientes llevados a cabo en nuestro laboratorio en adolescentes (10) han revelado una alta incidencia de insulino resistencia, niveles elevados de insulina y triglicéridos y bajos niveles de HDL-C relacionados con un alto IMC.

En la búsqueda del mecanismo que pueda estar involucrado en este trastorno se decidió realizar un estudio con la finalidad de establecer la relación entre los niveles de insulina, hormona de crecimiento, niveles de leptina, lípidos y variables antropométricas en adolescentes.

METODOS

Se estudiaron 95 adolescentes (31 varones y 64 hembras) en edades comprendidas entre 13 y 18 años, que asistían a una Unidad Educativa de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, en el año escolar 2003-2004. Los adolescentes recibieron información verbal y escrita del propósito del estudio y su participación fue voluntaria, con aprobación de su representante. El estudio fue aprobado por la Comisión Técnica del Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina L.U.Z.

De cada individuo se obtuvo información sobre actividad física, hábito tabáquico y alcohólico, historia de enfermedad crónica, medicación, antecedentes personales de importancia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Se excluyeron aquellos adolescentes con diagnóstico de diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea o que estuvieran bajo tratamiento que modificara los niveles de lípidos o cualquiera de las hormonas estudiadas.

El estadío puberal se evaluó de acuerdo a los criterios de Tanner clasificados por genitales en los varones y glándulas mamarias en las hembras y la evaluación del estado nutricional se realizó a través de las variables peso (en kg con balanza Healt-o-meter) y talla (en cm), calculando el Indice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet (kg/m^2). Se consideraron a los adolescentes con un IMC entre 17,6 y 25 Kg/m^2 como delgados y a los de IMC mayor de 25 kg/m^2 como obesos. Estos puntos de corte se establecieron en base a los valores reportados por FUNDACREDESA – Proyecto Venezuela (11).

Los pliegues cutáneos bicipital (PB), tricipital (PT), subescapular (PSE) y suprailíaco (PSI) se midieron con un Lange Skinfold Caliper. En base a los pliegues se determinó el índice de centralidad (PSE/PT) y el índice de obesidad (IOB) a través de la sumatoria de los pliegues bicipital, tricipital y subescapular. Se calculó la relación cintura/cadera midiendo en centímetros la cintura a nivel del ombligo y la cadera en su porción más ancha.

La presión arterial sistólica y diastólica (5' fase de Korotkoff) se midió en el brazo derecho en posición sentada con un esfingomanómetro de mercurio estándar.

A cada individuo se le tomó muestra de sangre después de un ayuno de 12 horas. Se obtuvo el suero luego de la centrifugación a 3.000 rpm durante 15 minutos y se determinaron glicemia (glucose liquicolor, GOD-PAP Method Human), Colesterol total (CT) (Cholesterol liquicolor, CHOD-PAP Method Human), Triglicéridos (TG)(Triglycerides GPO liquicolor, GPO-PAP Method Human), colesterol de las HDL (HDL-C) (HDL-Cholesterol , Human Cholesterol liquicolor test kit) y colesterol de las LDL (LDL-C) (Cholesterol LDL, PVS method, Boehringer). El colesterol de las VLDL (VLDL-C) se estimó utilizando la ecuación: VLDL-C=colesterol total–HDL-C–LDL-C.

Los niveles basales de insulina se determinaron por el método de radioinmunoensayo en fase sólida (Coat-A.-Count Insulin, Diagnostic Products Corporation), Leptina por el método de radioinmunoensayo (Linco, St. Charles, MO), Hormona del Crecimiento por radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation). HOMA IR y HOMA ß-cel se calcularon empleando las fórmulas del Modelo Homeostático (12).

Los resultados son reportados como media ± desviación estándar o error estándar. Se aplicaron las pruebas estadísticas t de Student, análisis de variancia, regresión lineal según se consideró conveniente, utilizando el paquete estadístico S.A.S.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigaciones Clínicas. Se informó a los padres de los adolescentes acerca del estudio y se obtuvo su consentimiento por escrito. Todos los adolescentes consintieron en el estudio voluntariamente.

RESULTADOS

Las características tanto clínicas como bioquímicas de los adolescentes en estudio aparecen descritas en la Tabla 1. Los varones se caracterizaron por presentar una distribución central de grasa dado que la circunferencia de cintura, relación cintura/cadera y la estimación del índice de centralidad, calculado por PSE/PT, fueron significativamente superiores ($p<0,02$) cuando se compararon con las hembras. Los pliegues bicipital, tricipital y subescapular e índice de obesidad fueron significativamente superiores en las hembras ($p<0,0001$) que en los varones.

De acuerdo al criterio de Tanner, la media de maduración sexual de los adolescentes en estudio fue de 4. Al momento del estudio, todas las adolescentes eran postmenárquicas y menstruaban regularmente.

Los niveles de colesterol total fueron significativamente ($p<0,004$) mayores en las hembras. En los varones se observó que los niveles de HDL-C eran no sólo significativamente

(p<0.03) inferiores al de las hembras, sino que su promedio era menor a 35 mg/dl (valor de referencia para este grupo etario (13).

TABLA 1
Características de los adolescentes estudiados clasificados por sexo

Características	Varones (n=31)	Hembras (n=64)
Edad	15,22 ± 1,64	15,26 ± 1,49
Parámetros Antropométricos		
Talla	1,67 ± 0,08	1,57 ± 0,05#
Peso	60,31 ± 15,76	57,10 11,86
IMC (kg/m³)	21,63 ± 5,96	23,05 ± 4,32
Cintura (cm)	76,67 ± 13,11	71,46 ± 8,87*
Cadera (cm)	89,54 ± 9,56	88,69 ± 8,52
Relación Cintura-Cadera	0,83 ± 0,04	0,80 ± 0,04#
Pliegues (mm)		
PB	6,87 ± 4,41	12,19 ± 6,18#
PT	11,38 ± 6,97	20,68 ± 5,90#
PSE	13,12 ± 10,49	19,90 ± 9,96#
PSI	12,48 ± 12,14	19,70 ± 8,69#
Índice de Centralidad	1,17 ± 0,46	0,97 ± 0,33**
Índice de Obesidad	33,00 ± 23,50	53,42 ± 20,82#
Parámetros Bioquímicos		
Glicemia (mg/dl)	75,25 ± 6,20	73,82 ± 7,18
Triglicéridos (mg/dl)	69,35 ± 31,27	85,35 ± 45,26
Colesterol (mg/dl)	105,80 ± 22,38	120,17 ± 22,15**
HDL-c (mg/dl)	33,74 ± 9,41	40,32 ± 9,30*
LDL-c (mg/dl)	58,85 ± 22,93	65,93 ± 21,36
VLDL-c (mg/dl)	11,76 ± 5,65	14,93 ± 11,69
Hormonas		
Leptina (ng/ml)	6,21 ± 6,29	21,92 ± 8,91#
Insulina (µU/ml)	14,38 ± 5,32	18,93 ± 12,14*
HOMA IR	2,64 ± 0,98	3,46 2,45
HOMA β-cell	744,79 ± 1102,46	1027,46 ± 1553,91
Hormona de Crecimiento (ng/ml)	3,13 ± 3,64	4,24 ± 3,94
Presión Arterial (mm Hg)		
PAS	110,64 ± 16,57	104,84 11,74*
PAD	69,67 ± 11,02	65,07 9,09*

Los valores representan la media ± desviación estándar
*p< 0,05, **p<0,01, #p<0,001

La media de los niveles de leptina en las hembras fue, aproximadamente, 3 veces más alto que en los varones (21,92±8,91 ng/dl vs 6,216,29 ng/dl). Tanto las hembras como los varones presentaron niveles de insulina por encima del punto de corte establecido por nuestro laboratorio para adolescentes del mismo grupo etario (12 µU/ml) (10). Además, los niveles de insulina basal de las hembras fueron significativamente (p<0.05) más altos. No se observaron diferencias significativas en los niveles basales de hormona de crecimiento entre los varones y hembras.

La presión arterial tanto sistólica como diastólica, aún cuando dentro de los límites normales, fueron significativamente mayores en los varones (p<0,05) que en las hembras.

Se encontró una correlación positiva (p<0,0001) de los niveles de leptina con IMC e IOB tanto en los varones como en las hembras (datos no mostrados).

Al clasificar los adolescentes de acuerdo a los cuartiles de IMC (Tabla 2), se observó que tanto en los varones, como en las hembras, los niveles de leptina se hacen significativamente (p<0,05) superiores cuando el IMC >24,78 kg/m², comparado con los adolescentes con IMC ≤19 kg/m². Del mismo modo, a medida que el IOB se incrementó, se produjo un aumento significativo (p ≤0,05) de los niveles de leptina tanto en varones como en las hembras, pasando de 3,01±2,09 ng/ml en los varones y 13,77±3,65 ng/ml en las hembras del primer cuartil, a 20,77±4,11 ng/ml y 24,98±2,64 ng/ml en sus respectivos pares del último cuartil. La concentración de leptina siempre fue superior en las hembras que en los varones en cualquier nivel de IMC o de índice de obesidad.

TABLA 2
Asociación entre índice de masa corporal e índice de obesidad con niveles de leptina, en los adolescentes en estudio

	Leptina (ng/ml) Varones	Hembras
IMC (kg/m²)		
< 19	11,90 ± 2,96[a]	16,19 ± 2,36[a]
19 – 21,8	16,68 ± 2,58[ab]	17,27 ± 2,05[a]
21,8 – 24,78	16,39 ± 2,32[a]	20,52 ± 1,85[a]
> 24,78	24,59 ± 3,1[b]	28,50 ± 2,71[b]
IOB (mm)		
< 29	3,01 ± 2,09[a]	13,77 ± 3,65[a]
29 – 45	10,88 ± 3,22[b]	21,61 ± 1,68[b]
45 – 56	13,29 ± 6,92[abc]	22,12 ± 1,71[b]
> 56	20,77 ± 4,11[c]	24,98 ± 2,64[b]

Los valores representan la media ± error estándar.
Letras diferentes indican diferencias significativas con una $p = 0.05$
IMC = Índice de Masa Corporal
IOB = Índice de Obesidad

Con respecto a la insulina, no se encontró que estaba asociada al sexo en el grupo etario estudiado cuando se clasificaron por IMC. Los adolescentes con un IMC ≤19 kg/m² presentaron niveles de insulina de 11,9 µU/ml, los cuales estuvieron dentro de los valores de referencia de nuestro laboratorio para este grupo etario (12 µU/ml), cuando el IMC fue >21,8 kg/m² la insulina basal fue de 16,39±2,32 incrementándose aún más en los adolescentes con un IMC >24,78 kg/m²; de esta forma, el 77,8% de los adolescentes presentaron niveles elevados de insulina (Tabla 3). Al clasificar a los adolescentes de acuerdo a su índice de obesidad se

observó que en todos los cuartiles los niveles de insulina fueron superiores a 12 μU/ml. Los adolescentes con un índice de obesidad entre 46 y 56 mm presentaron los niveles más altos (22,69±2,59) de insulina, comparados con el resto de los adolescentes (Tabla 3). No se encontraron asociaciones entre los niveles de leptina e insulina.

TABLA 3
Asociación entre IMC, IOB, niveles de insulina y de hormona de crecimiento en los adolescentes en estudio

	Insulina (μU/ml)	H de C (ng/ml)
IMC (kg/m²)		
< 19	11,90 ± 2,96[a]	4,24 ± 0.92
19 – 21,8	16,68 ± 2,58[ab]	2.21 ± 0.88
21,8 – 24,78	16,39 ± 2,32[a]	3,95 ± 0.85
> 24,78	24,59 ± 3,1[b]	2,03 ± 0.89
IOB (mm)		
< 29	14,98 ± 2,57[a]	4,19 ± 0,92[ab]
29 – 45	17,54 ± 2,45[ab]	4,18 ± 0,95[a]
45 – 56	22,69 ± 2,52[b]	1,61 ± 1,01[ab]
> 56	14,35 ±3,16[a]	2,03 ± 0,91[ab]

Los valores representan la media ± error estándar.
H de C: Hormona de Crecimiento

La hormona de crecimiento, al igual que la leptina e insulina, se correlacionó con el IMC e índice de obesidad, observándose que el incremento del IMC produjo una disminución, aún cuando no significativa, de la hormona de crecimiento (Tabla 3), mientras que el incremento del índice de obesidad si afectó negativamente los niveles de esta hormona. Los adolescentes con un IOB superior a 45 mm, presentaron una disminución significativa (p≤0,05) de los niveles de la hormona de crecimiento que se asoció con los niveles basales más altos de insulina.

Al analizar la asociación entre los niveles de leptina, insulina y hormona de crecimiento se encontró asociación negativa significativa (p0,005) entre la leptina y la hormona de crecimiento y entre la insulina y la hormona de crecimiento. No se observó asociación entre los niveles basales de leptina e insulina.

Según se observa en la Tabla 4, los adolescentes con niveles de leptina >24,5 ng/ml presentaron una disminución significativa de la hormona de crecimiento (0,9±1,03 ng/ml) comparado con los adolescentes con niveles de leptina ≤8,75 ng/ml.

Se encontró que los adolescentes con niveles basales de insulina > 19 μU/ml, presentaron un descenso significativo de la hormona de crecimiento (1,59±0,95 ng/ml) al compararse con los adolescentes con niveles basales de insulina ≤12μU/ml (Tabla 5).

TABLA 4
Asociación entre leptina y niveles de hormona de crecimiento en adolescentes en estudio

Leptina (ng/ml)	H de C (ng/ml)
< 8,75	5,29 ± 0,90[a]
8,75 – 17	3,08 ± 0,97[ab]
17 – 24,5	1,28 ± 0,99[bc]
> 24,5	0,9 ± 1,03[c]

$p \leq 0.05$. Los valores representan la media ± error estándar.

TABLA 5
Asociación entre insulina y niveles de hormona de crecimiento en los adolescentes en estudio

Insulina (μU/ml)	H de C (ng/ml)
< 12	4,43 ± 0,85[a]
12 – 15	2,80 ± 0,82[ab]
15 – 19	3,36 ± 0,89[ab]
> 19	1,59 ± 0,95[b]

$p \leq$ 0.05. Los valores representan la media ± error estándar.

Las circunferencias de cintura, cadera, relación cintura/cadera, los pliegues (bicipital, tricipital, subescapular, suprailíacos) e índice de centralidad (PSE/PT), no se asociaron con los niveles basales de leptina, insulina u hormona de crecimiento.

Los niveles basales de insulina se asociaron positivamente con los niveles de triglicéridos, colesterol y negativamente con HDL-colesterol (Tabla 6). Esto no se observó en el caso de la leptina y la hormona de crecimiento. HDL-C fue la lipoproteína más afectada, encontrándose que en los adolescentes con insulina ≤12 μU/ml sus niveles de HDL-C fueron de 40,45±2,44 mg/dl, pero a medida que se incrementaron los valores de insulina se observó un descenso de la HDL-C, que se hizo significativo e inferior a 35 mg/dl en los adolescentes con insulina >19 μU/ml, acompañado por niveles de triglicéridos significativamente superiores (p<0,05) al compararlos con los del primer cuartil.

TABLA 6
Asociación entre insulina y niveles de triglicéridos, colesterol total y HDL-c en los adolescentes en estudio

Cuartiles	Insulina (μU/ml)	Tg (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)
1	< 12	66,42 ± 10,66[a]	113,63 ± 5,83[ab]	40,45 ± 2,44[a]
2	12 – 15	66,31 ± 9,23[a]	122,47 ± 5,05[a]	39,05 ± 2,11[a]
3	15 – 19	79,56 ± 10,18[ab]	110,54 ± 5,57[b]	36,58 ± 2,33[ab]
4	> 19	94,83 ± 11,17[b]	114,35 ± 6,11[ab]	32,00 ± 2,56[b]

$p \leq 0.05$. Los valores representan la media ± error estándar. Tg = triglicéridos

TABLA 7
Características de los adolescentes según los niveles de insulina e indice de masa corporal

	IMC ≤ 25 kg/m²		IMC > 25 kg/m²	*p*		
	A. Insulina ≤ 12 μU/ml	B. Insulina > 12 μU/ml	C. Insulina > 12 μU/ml	A-B	A-C	B-C
n	23	50	21			
Edad (años)	15.13 ± 0.33	15.02 ± 0.21	15.85 ± 0.31			*
Medidas Antropométricas						
Peso (kg)	50.73 ± 1.61	54.17 ± 1.06	75.30 ± 3.12	*	**	**
Talla (cms)	1.62 ± 0.01	1.60 ± 0.01	1.59 ± 0.01			
IMC (kg/m²)	19.29 ± 0.55	21.09 ± 0.32	29.66 ± 1.01	*	**	**
Cintura (cms)	67.13 ± 1.17	70.36 ± 0.98	85.95 ± 2.58	*	**	**
Cadera (cms)	84.39 ± 1.28	86.75 ± 0.83	101.19 ± 2.03		**	**
C/C	0.79 ± 0.008	0.80 ± 0.006	0.84 ± 0.01		*	*
Pliegues (mm)						
PB	6.60 ± 0.66	9.39 ± 0.58	17.33 ± 1.63	*	**	**
PT	12.06 ± 1.18	16.13 ± 0.84	26.33 ± 1.37	*	**	**
PSE	10.43 ± 0.96	15.36 ± 0.88	30.47 ± 2.72	*	**	**
PSI	9.52 ± 0.88	16.00 ± 1.13	29.10 ± 2.54	*	**	**
Índice de Centralidad	0.96 ± 0.08	0.99 ± 0.05	1.17 ± 0.08		*	*
Índice de Obesidad	31.30 ± 3.66	42.02 ± 2.15	74.14 ± 5.29	*	**	**
Parámetros Bioquímicos						
Glicemia (mg/dl)	72.86 ± 1.48	74.32 ± 0.97	75.52 ± 1.56			
Triglicéridos (mg/dl)	64.39 ± 5.48	78.56 ± 4.38	100.90 ± 14.37	*	*	*
Colesterol Total (mg/dl)	111.82 ± 4.53	116.48 ± 3.38	117.90 ± 5.13			
HDL-C (mg/dl)	43,30 ± 2.38	39.09 ± 1.27	36.04 ± 1.46	*	*	
LDL-C (mg/dl)	58.44 ± 4.51	66.04 ± 3.68	65.23 ± 4.39			
VLDL-C (mg/dl)	11.72 ± 1.23	13.92 ± 1.91	16.57 ± 2.26		*	
Insulina (μU/ml)	10.08 ± 0.38	18.68 ± 1.52	22.85 ± 2.81	*	**	
Homa IR	1.76 ± 0.07	3.34 0.24	4.45 ± 0.67	**	**	
Homa β-cell	870.95 ± 205.19	1117.60 ± 271.66	767.04 ± 91.02			
Leptina (ng/dl)	8.11 ± 1.32	16.30 ± 1.24	30.88 ± 4.05	**	**	**
H de Crecimiento (ng/dl)	4.95 ± 0.92	3.96 ± 0.59	2.67 ± 0.41		*	
Presión Sanguínea (mm Hg)						
PAS	110.21 ± 3.49	102.7 ± 1.29	114.00 ± 3.52	*		*
PAD	66.34 ± 2.64	64.90 1.20	72.25 ± 1.86		*	*

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.0001$. Los valores representan la media ± error estándar.

Tomando los puntos de cortes para IMC e insulina establecidos (25 kg/m² para IMC y 12 μU/ml para insulina) se obtuvieron tres grupos: el Grupo A (Grupo Normal) delgados (IMC ≤25 kg/m²) con niveles basales de insulina ≤12 μU/ml; el Grupo B, (Metabólicamente Obesos) con IMC ≤25 kg/m² pero hiperinsulinémicos (>12 μU/ml), y el Grupo C: adolescentes obesos (IMC>25 kg/m²) e hiperinsulinémicos. Los adolescentes del Grupo B tuvieron IMC, cintura, pliegues, niveles de leptina, insulina, HOMA IR y triglicéridos significativamente (p<0,05) más elevados, con disminución del HDL-C comparado con el Grupo Normal. Este grupo de adolescentes normoglicémicos, no obesos fueron hiperleptinémicos, hiperinsulinémicos e insulino resistentes, lo cual indicó que estaban tan afectados metabólicamente como el grupo de adolescentes obesos (Grupo C).

Se observó un incremento significativo de la leptina, insulina y una disminución significativa de hormona de crecimiento cuando se compararon el Grupo B y el Grupo C con el Grupo A, que pudiera asociarse con los incrementos significativos de cintura e índice de obesidad.

Los adolescentes ubicados en el Grupo C presentaron los niveles más altos de leptina, insulina, HOMA IR, TG, CT, VLDL-C y valores de PAS, PAD y los más bajos niveles de HDL-C, comparados con el grupo normal.

Se observó que el grupo B era tan insulino resistente como el Grupo C, determinado a través de sus valores de HOMA IR, cuando fueron comparados con el Grupo A, el cual debido a sus características metabólicas y valores hormonales es el que se considera como valor de referencia para los adolescentes estudiados (HOMA IR= 1,76±0,07)

En ninguno de los grupos se encontró una alteración de la función de las células β medida por el HOMA β-cell

DISCUSION

Los varones, a diferencia de las hembras, presentaron una distribución central de la grasa estimada por la relación PSE/PT y por la relación cintura/cadera (Tabla 1). Se ha descrito que las concentraciones de leptina sérica pudieran depender de la localización del tejido adiposo. Similar a lo reportado por Caprio y col (14, las adolescentes estudiadas presentaron una mayor concentración de leptina plasmática, asociado a un mayor IMC e IOB.

En forma similar a lo encontrado por nosotros, estudios previos (2,4,8,9,14-17) han reportado que la concentración de leptina está directamente relacionada con indicadores de obesidad tanto en varones como en hembras, lo cual sugiere que la obesidad está asociada con una resistencia funcional a la leptina, que pudiera estar presente en los adolescentes estudiados.

Algunos estudios (15,18,19) han demostrado una relación positiva entre la insulina y la leptina tanto en varones como en hembras, mientras que otros estudios como el de Argente y col (20), no encontraron esta asociación, similar a lo reportado en nuestro estudio. En los adolescentes estudiados encontramos que cuando el IMC >19 kg/m^2, o el IOB >29 mm, el nivel de insulina fue mayor de 12 μU/ml. A medida que aumentaron los niveles de insulina, se encontró un aumento de triglicéridos y disminución significativa ($p \leq 0,05$) de HDL-C, además de una elevación de los niveles de presión arterial tanto sistólica como diastólica, lo cual pudiera incrementar el riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en la adultez (Tabla 6).

En nuestro estudio observamos que a medida que aumentan los niveles de IMC e IOB, los niveles de hormona de crecimiento disminuyeron significativamente (Tablas 2 y 3). Esto último estuvo asociado a los niveles basales de leptina e insulina (Tablas 4 y 5). Coutant y col. (21) observaron que los niveles de leptina en niños, estuvieron inversamente relacionados con hormona de crecimiento tanto en niños delgados como obesos. Ellos identificaron a la leptina y a la insulina como determinantes negativos de la respuesta de la hormona de crecimiento a la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) en niños obesos, mientras que en niños delgados sólo se encontró a la leptina como determinante negativo.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, los niveles basales de insulina, leptina y hormona de crecimiento se asociaron con el IMC e IOB. Se encontró que el 52%, aún con un índice de masa corporal de 21,09 kg/m^2, pero un IOB de 42,02 mm, presentaron una alta incidencia de hiperinsulinismo, insulino resistencia marcada e incremento significativo de la leptina, que afectó negativamente los niveles de hormona de crecimiento, además de producir una elevación de TG y disminución de HDL-C al compararse con el Grupo Normal, todo ello se ha relacionado con el síndrome de insulino resistencia, incrementando el riesgo de esta población para la aparición temprana de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

REFERENCIAS

1. Considine Rv. Weight regulation, leptin and growth hormone. Horm Res, 48 Suppl 1997;5:116-21.
2. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Hanosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. Metabolism 1998;47(3):309-12.
3. Houseknecht KL, Baile Ca, Natteri RL, Spurlock ME. The Biology of leptin: a review. J Anim Sci 1998;76(5):1405-20.
4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:292-95.
5. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes 1996;45:1455-62.
6. Ghizzoni L, Mastorakos G. Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. Ann N Y Acad Sci 2003;997:56-63.
7. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. Recent Prog Horm Res 2004;59:267-85.
8. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28(4):470-5.
9. Steinberger J, Steffen L, Jacobs JR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. Obes Res 2003; 11(9):1124-30.
10. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Gómez ME, Semprún-Fereira M, Campos G, Ryder E. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. Arch Latinoam Nutr. 2003;53(1):39-46.
11. Landaeta Jiménez M, López-Blanco M, Méndez Castellano H. Curvas de Indice de Masa Corporal por edad y sexo. FUNDACREDESA- Proyecto Venezuela, 1994
12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 1997;20:1087-92
13. Camejo G, Cardona R. Lipoproteínas y Aterosclerosis. Aterosclerosis al Día. Venezuela; Ediciones Galénicas C.A. 1987; 63-74.
14. Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, Robinson C, Leibel R, Mccarthy S, Grozman A, Belous A, Maggs D, Sherwin RS. Hyperleptinemia; an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. Am J Physiol 1996;271(3 Pt 1):E626-30

15. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, De Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. BMJ 1996;313(7063):965-9.
16. Hu Fb, Chen C, Wang B, Stampfer Mj, XU X. Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution, and blood pressure in a rural Chinese population. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 121–25.
17. Donahue RP, Prineas RJ, De Carlo Donahue R, Zimmet P, Bean J, De Courten M, Collier G, Goldberg RB, Skyler JS, Schneiderman N. Is fasting leptin associated with insulin resístanse among nondiabetic individuals?. Diabetes Care 1999;22:1092-96.
18. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stevenson JC. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18(6):928-33.
19. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Kahn A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:579-83.
20. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Pediatr 1997;131:833-38.
21. Coutant R, Lahloy N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation test in obese and normal children. Eur J Endocrinol 1998;139(6): 591-7.

Recibido: 20-04-2005
Aceptado:27-01-2006