



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación

“VARIABILIDAD EN LOS NIVELES DE LEPTINA SÉRICA EN
MUJERES CON OBESIDAD SIMPLE SOMETIDAS A
RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ACTIVIDAD FÍSICA
AERÓBICA CONTROLADA.”

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL DEPORTE**

PRESENTA;

VARELA PRADO ERICA JANET

DIRECTOR DE TESIS;

DR. LARA PADILLA ELEAZAR

MÉXICO, D.F., ENERO 2012

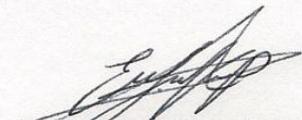


INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 4 del mes de enero del año 2012, el que suscribe **Varela Prado Erica Janet** alumna del Programa de **Especialidad en Medicina del Deporte** con número de registro **A090166**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de **Dr. Eleazar Lara Padilla** y cede los derechos del trabajo intitulado **“Variabilidad en los Niveles de Leptina Sérica en Mujeres con Obesidad Simple, Sometida a Restricción Calórica y Actividad Física Aeróbica Controlada”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección ericajvp@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Erica Janet Varela Prado

AGRADECIMIENTOS

A Dios primero que me permitió la vida hasta este momento.

A mis Padres que se sacrificaron para que llegara a coronar mis estudios superiores y cumplir con mis metas propuestas. Y por su siempre apoyo incondicional.

A mi hermana que siempre a estado conmigo y juntas seguiremos progresando.

A Rafael quién con su apoyo me ha guiado para progresar y cumplir mis metas.

A Martha y Jorge por su ayuda, consejos y apoyo para lograr éste trabajo.

A mis Maestros que en el aula docente se esforzaron por enseñarme, por su disposición y ayuda.

Al Dr. E. Lara Padilla por si invaluable apoyo y orientación.

En memoria al Dr. Leobardo Mendoza Alcantar que se lleno de paciencia para orientarme en la realización de este estudio.

A la Dra. Liliana Gutiérrez por sus consejos y apoyo para la conclusión de este trabajo.

A Teresita que sin su amplio apoyo no se concluiría el presente trabajo.

Gracias a Todos Ustedes.

TÍTULO

“VARIABILIDAD EN LOS NIVELES DE LEPTINA SERICA EN
MUJERES CON OBESIDAD SIMPLE SOMETIDAS A
RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ACTIVIDAD FÍSICA
AERÓBICA CONTROLADA”

ÍNDICE

Contenido

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS.....	2
CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
TÍTULO.....	5
ÍNDICE	6
GLOSARIO.....	8
RELACIÓN TABLAS Y GRÁFICAS	9
ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN	12
SUMMARY.....	14
INTRODUCCIÓN	15
ANTECEDENTES	18
JUSTIFICACION	41
HIPOTESIS.....	43
OBJETIVOS.....	44
MATERIAL Y MÉTODOS	45
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52

RESULTADOS	53
DISCUSION	67
CONCLUSIONES.....	69
RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS	70
BIBLIOGRAFIA.....	72
ANEXOS	76

GLOSARIO

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC), que es la relación del peso corporal en kg entre la estatura en m² (1).

OBESIDAD: es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañada de alteraciones metabólicas que predispone a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, asociada en la mayoría de los casos a patología endócrina, cardiovascular y ortopédica principalmente y relacionada a factores biológicos, socioculturales y psicológicos. Su etiología es multifactorial, la forma más común es generalmente resultante un balance positivo de energía (exceso en la ingesta de calorías combinado con bajo egreso energético por inactividad física) (2).

RESTRICCIÓN CALÓRICA: es la práctica de limitar la ingesta energética procedente de la dieta (3).

LEPTINA: producto del gen OB, proviene de la palabra griega leptos que significa delgado, es un péptido de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos, que presenta un ritmo pulsátil, encargada de regular la ingesta y la homeostasis energética (4).

RELACIÓN TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1 Poblacion Con Sobrepeso Y Obesidad En Mexico 2006-2008.....	
.....	166
Tabla 2 Estadistico Descriptivo De Los Valores Basales.	533
Grafica 1 Correlación % Grasa Basal Con IMC Basal.....	54
Grafica 2 Correlación Edad Con Peso Basal.....	54
Tabla 3 Comparabilidad De Los Grupos En El Estado Basal.....	555
Tabla 4 Cambios Basal-Final En El Grupo Tratado Con Ejercicio +Dieta .Hipocalórica.....	577
Tabla 5 Cambios Basal-Final En El Grupo Tratado Solo Con Dieta Hipocalorica	588
Tabla 6 Estimaciones Del Analisis De Covarianza Sobre Cambios En El Peso Según Tratamiento.....	599
Tabla 7 Estimaciones Del Analisis De Covarianza Sobre El Cambio En El IMC Según Tratamiento.....	60
Tabla 8 Estimacion Del Analisis De Covarianza Sobre El Cambio En El Porcentaje De Grasa Según Tratamiento.....	611
Tabla 9 Estimacion Del Analisis De Covarianza Sobre El Cambio En La Leptina Según Tratamiento.....	622
Tabla 10 Porcentaje De Cambio En El % De Leptina Basal-Final Según Subgrupos De Edad Y Tratamiento.....	633
Grafica 3 Interacción Edad Por Grupo De Tratamiento Sobre Los Porcentajes De Cambio En El Porcentaje De Leptina.....	64

Tabla 11 Porcentajes De Ambio En El % De Grasa Corporal Basal-Final Según Subgrupos De Edad Y Tratamiento.....	655
Grafica 4 Interacción Edad Por Grupo De Edad Por Grupo De Tratamiento Sobre Los Porcentajes De Cambio En El Porcentaje De Grasa Corporal.....	66
Tabla 12 Determinacion De Niveles De Leptina.....	777

ABREVIATURAS

ENSANUT: Encuesta Nacional De Salud Y Nutrición.

O.M.S: Organización Mundial De La Salud.

I.M.C: Índice De Masa Corporal.

NOM: Norma Oficial Mexicana.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: como es sabido la concentración de leptina en plasma se correlaciona con el tejido adiposo corporal, sin embargo aun es poca la información que se tiene de los efectos en la concentración de leptina en pacientes de nuestra raza sometidos a dietas de tipo restrictivas calóricamente y su combinación con un plan de ejercicio aeróbico controlado. Por lo que el objetivo de este estudio es ver esa correlación tanto en la modificación de los niveles de leptina como su correlación con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal en pacientes del sexo femenino con obesidad simple. **MATERIAL Y METODOS;** Se realizo estudio de intervención deliberada aleatorizado longitudinal. Se conformaron 2 grupos de 16 pacientes femeninas cada uno, con obesidad simple, el primer grupo con intervención de restricción calórica del 20% de la ingesta diaria total y el segundo grupo con el mismo tipo de restricción calórica y además un programa de ejercicio de tipo aeróbico con duración de 30 minutos de moderada intensidad durante 12 semanas. **RESULTADOS.** Las concentraciones plasmáticas de leptina, índice de masa corporal y la masa grasa se redujeron con la restricción calórica pero hubo una mayor reducción en la combinación con actividad física. Se observo que los efectos en la leptina fueron similares ($p = 0.80$) con porcentajes de cambio hacia la baja con 55.7% en promedio para el grupo tratado con ejercicio + dieta vs 54.2% del grupo de comparación. **CONCLUSIONES:** los cambios en el estilo de vida consistentes con

la disminución de la ingesta calórica e incremento de la actividad física reducen las concentraciones de leptina en plasma en pacientes obesas.

PALABRAS CLAVES: leptina, restricción calórica, ejercicio, obesidad, mujeres.

SUMMARY

INTRODUCTION; The plasma leptin concentration correlates with body fat even though little information we have of the effects of leptin in patients of our race under calorically restrictive diet type and its combination with a controlled aerobic exercise plan. So the aim of this study is to see this correlation in modifying both leptins levels and their correlation with body mass index and percent body fat in female patients with simple obesity. **MATERIAL AND METHODS:** is a longitudinal randomized deliberated intervention study. Consisting of two groups of 16 female each with simple obesity, the first intervention group with caloric restriction of 20% of the total daily intake and the second group with the same caloric restriction plus exercise program type aerobic lasting 30 minutes of moderate intensity for 12 weeks. **RESULTS:** Plasma concentrations of leptin, body mass index and fat mass; decreased with caloric restriction and a greater reduction in combination with physical activity. Was observed in leptin effects were similar ($p=0.80$) with percentage changes down ward to 55.7% on average for the group treated with diet + exercises vs 54.2% in the diet group. **CONCLUSIONS:** Changes in lifestyle consisting of decrease caloric intake and increased physical activity reduces plasma leptin concentrations in obese patients.

KEYWORDS: leptin, caloric restriction, exercise, obesity, women.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica de prevalente aumento que afecta no sólo a los países desarrollados sino también en desarrollo .De hecho, la obesidad puede ser descrita como el "Nuevo Síndrome del Mundo", que es uno de los problemas más graves para los sistemas de salud modernos. Su prevalencia ha aumentado en todos los grupos de edad en el mundo (5).

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país ya que se ha incrementado su prevalencia de manera alarmante. De 1980 a la fecha, la obesidad y sobrepeso en México se ha triplicado, en particular en la población adulta: 39.5% de los hombres y mujeres tienen sobrepeso y 31.7% obesidad. Es decir, aproximadamente 70% de la población adulta tiene una masa corporal inadecuada. Hoy en día, México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad, después de Estados Unidos de América. Esta alta incidencia de sobrepeso y obesidad representa un problema de salud pública prioritario que exige más a fondo su estudio y etiología en búsqueda de nuevas alternativas que puedan ser viables específicamente en nuestra población (Tabla 1) (6).

**TABLA 1 POBLACION CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN MEXICO 2006-
2008**

GRUPO	2006	2007	2008
Escolares (5-11años)	4 158 800	4 203 765	4 249 217
Adolescentes (12-19 años)	5 757 400	5 930 799	6 109 420
Adultos (20 años o más)	41 142 327	41 678 669	42 222 003
TOTAL	51 058 527	51 813 233	52 580 639

Fuente: ENSANUT 2006 y proyecciones de la población de México (CANAPO).

La norma oficial mexicana 174 propone varias líneas de acción terapéuticas para el mejor manejo de la obesidad: dietoterapia, ejercicio físico programado, psicoterapia, tratamiento farmacológico y quirúrgico. Recomienda se utilicen principalmente la dietoterapia, el ejercicio programado y la terapia psicológica. Para la dietoterapia se ha encontrado que las dietas más eficientes son las bajas en proteínas, las ricas en fibra de todo tipo, y las bajas en calorías. Tal vez la parte más importante del tratamiento efectivamente es ésta. Es decir, a pesar de actividad física constante, sin baja y mejora de la alimentación (tipo de alimentos y conductas alimentarias o hábitos) no hay una disminución importante para el IMC, peso o porcentaje de grasa (2).

La obesidad es una enfermedad compleja caracterizada por la acumulación del exceso de tejido adiposo. Con el descubrimiento de la hormona leptina en 1994 se catalizó el campo de la investigación de la obesidad mediante la demostración de la existencia de una señal aferente hormonal del tejido adiposo en el sistema nervoso central. La leptina es el producto del gen ob que es una proteohormona

con una masa molecular de 16kDa que se cree que juega un papel clave en la regulación del peso corporal. La leptina aumenta el gasto energético mediante la mejora de la actividad simpática nerviosa y la lipólisis, también suprime el apetito al actuar sobre el hipotálamo. En los últimos años la posible participación de la leptina en el aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca por mecanismos de mediación central y periférica. Se ha encontrado que la leptina esta relacionada con riesgo de enfermedad cardíaca debido a la relación con tejido graso. Tanto la deficiencia como la resistencia a la leptina están asociadas al aumento de peso. Sin embargo la resistencia es mucho más frecuente que la deficiencia en pacientes con obesidad. La dieta y el ejercicio han demostrado reducir los niveles de leptina independientemente de la pérdida de peso. La reducción de los niveles de leptina inducida por ejercicio se han atribuido a mejoras en la alteración del balance energético así como a la sensibilidad a la insulina, en el metabolismo de los lípidos, entre otros (5).

Con éste estudio se pretende observar el impacto del ejercicio y la restricción calórica sobre las concentraciones séricas de leptina así como su correlación con el porcentaje de grasa y el índice de masa corporal.

ANTECEDENTES

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en el mundo occidental es alarmante, por lo que ya es un gran problema de salud a nivel mundial. En los Estados Unidos tan solamente esta enfermedad ha ido aumentando a pasos agigantados (7). La encuesta nacional de salud y nutrición (National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES, 2000) encontró que el Índice de Masa Corporal igual o mayor a 30 aumentó considerablemente de los 80s al 2000 un 8%, quedando la obesidad con un 30,5% y un 64.5% para el sobrepeso en la población general para todas las etnias y ambos sexos. Siete referencias exhibidas en el XV Congreso Europeo sobre Obesidad revelan que en el mundo hay 1.100 millones de sujetos con sobrepeso y 312 millones con algún tipo de obesidad. La obesidad principalmente en la población infantil está creciendo de forma acelerada, llegando a niveles epidémicos. Hay entre 10 y 20 % de europeos con obesidad en alguno de sus tipos y más del 40% con sobrepeso. Los niños son una población endeble ante este mal, 30% de los niños británicos tienen exceso de peso y del 80% de los niños que padecen sobrepeso u obesidad desgraciadamente cuando sean adultos seguirán siéndolo. Solamente en la Gran Bretaña, el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso o el tratamiento de la comorbilidad, genera actualmente un gasto de más de 7.000 millones de libras esterlinas (10.300 millones de euros) al año (8).

En México en la actualidad hay aproximadamente 30 millones de mujeres, hombres y niños que padecen sobrepeso u obesidad (OMS, 1998). El problema es que la comorbilidad con otras enfermedades es sumamente alta, y la mortalidad

es un riesgo mayor en estos sujetos, en comparación a las personas con un IMC por debajo de 25 kg/m². La Diabetes tipo II está relacionada en un 80% con la obesidad. Anteriormente las personas con recursos económicos eran obesas y la gente pobre delgada. Estas características físicas se han invertido, siendo ahora la mayoría de la gente rica delgada y la pobre obesa y además desnutrida. Es lógico por lo tanto que en los países pobres como México, el aumento de la obesidad y sobrepeso sea rápido, sin haber erradicado la desnutrición. Una de las hipótesis con respecto a la obesidad, es que esos niños desnutridos *in útero* o en la infancia de hace algunas décadas, ahora tiene sobrepeso u obesidad. ¿Por qué? Los sujetos con bajo peso o desnutrición son proclives a desarrollar obesidad abdominal durante la adultez y posiblemente síndrome metabólico, diabetes, cáncer, enfermedad coronaria e hipertensión. Recordemos que durante muchos años en México la balanza desnutrición obesidad estaba invertida hacia la desnutrición (9).

Según la Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de la Obesidad (NOM-MIO), es: *“una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañada de alteraciones metabólicas que predispone a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, asociada en la mayoría de los casos a patología endócrina, cardiovascular y ortopédica principalmente y relacionada a factores biológicos, socioculturales y psicológicos. Su etiología es multifactorial, la forma más común es generalmente resultante de un balance positivo de energía (exceso en la ingesta de calorías combinado con bajo egreso energético por inactividad física”*

La misma norma, expresa posteriormente que en México esta enfermedad metabólica es un problema de salud pública. Es alarmante como han ido aumentando los índices de sobrepeso y obesidad en México; lo anterior se demuestra con los datos epidemiológicos de la Encuesta de Salud 2000: el 42.7 por ciento de las mujeres de entre 45 y 49 años presentan la enfermedad. Ese porcentaje sólo disminuye un poco a mayor edad, pues el grupo de 50 a 54 años tiene una prevalencia de 40.9 %, y del total de mujeres entre los 55 y 59 años 39 por ciento de los casos presentan obesidad. Entre los hombres, 28 % de los varones en México de entre 50 y 54 años de edad padece obesidad, así como el 26.9 % del grupo entre 45 y 49 años. Un dato preocupante es que 27.2 % de las mujeres y 19 % de los hombres entre 30 y 34 años ya presentan el mal (2).

Según La OMS, la diferencia entre sobrepeso y obesidad es que la primera es el incremento del peso comparado con la talla en centímetros, y la obesidad es entendida como el exceso de células adiposas en relación al peso. Es decir, este está incrementado por la grasa y no tanto por la masa magra (músculo). Es así que un IMC mayor a 25 kg/m² se precisa como sobrepeso, el IMC mayor a 30 como obesidad. Anteriormente se evaluaba, solamente el aumento o disminución del peso, sin embargo existen diversos criterios de medición sustentados en múltiples investigaciones. Con respecto a la etiología, estudios genéticos hallaron que tan solo menos del 5% de los casos de la obesidad son por variables heredadas (endócrino y sismórfico). Los casos restantes están relacionados con hábitos de vida inadecuados: sedentarismo, malos alimentos y alimentación desordenada (10).

Los cambios sociales y los estilos de vida actuales relacionados con el modo cultural occidental, han contribuido a que la obesidad y las enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes tipo II, las enfermedades cardiovasculares, padecimientos cerebro-vasculares, osteoarticulares, cáncer de mama y próstata vayan en aumento. Se estima que 300 millones sujetos adultos ya padecen esta enfermedad y solamente 33.8% de la población total en el país tiene un IMC normal (Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad). Las variables que se miden para determinar si se encuentra el padecimiento y en que grado son:

- Índice de Masa Corporal (IMC), que es la relación del peso corporal en kg entre la estatura en m².
- Índice de Cintura Cadera (ICC), el cual se obtiene al dividir en centímetros la circunferencia de la cadera (para evaluar el riesgo).
- Circunferencia de Cintura, cuya medición es sencilla, utilizando cualquier cinta métrica estandarizada. Esta evaluación tiene como objetivo también evaluar el riesgo de las co-morbilidades.

Los sujetos con un Índice de Masa Corporal igual o mayor a 30 kg. por metro cuadrado son consideradas personas con obesidad. Los niveles de IMC en adultos según estos autores son: emaciación < 15 Kg/m², Bajo peso de 15 a 18.9 Kg/m², normal de 19 a 24.9 Kg/m², Obesidad I de 30 a 39.9 Kg/m², Obesidad II de 40 a 49.9 Kg/m² y Obesidad III < 50 Kg/m² (1).

Los tratamientos y los criterios de intervención dependen de múltiples variables, una de ellas es por supuesto la cantidad de grasa en proporción a la de masa

magra. Por ejemplo, en el sobrepeso el aumento de grasa empieza a relacionarse con mortalidad en cierto grado así como comorbilidad. La acumulación de las células adiposas (grasa) depende del lugar en donde se dé, ya sea en forma ginecoide o androide. Uno de los objetivos principales es que los sujetos aumenten la actividad física y mejorar en sus hábitos alimentarios, ya sea con dietoterapia o control alimentaria y la pérdida de peso debe de ser entre un 5 y un 10% del peso actual, sin embargo sí esto no sucede, puede utilizarse farmacoterapia (11).

La obesidad I, no patológica o también conocida como moderada (IMC 30-34.9) confiere cierto riesgo sin embargo es necesario que el médico trate las diferentes enfermedades que se asocian, como la hipertensión o la diabetes mellitus entre otras. El objetivo condensado es que el paciente baje un 10% de su peso en un lapso de seis meses con tratamiento interdisciplinario y multidisciplinario: dietoterapia, actividad física, farmacoterapia y terapia cognitivo-conductual y/o conductual para la modificación de los hábitos de alimentación; así como el apoyo familiar y en general de las redes sociales. Lo más difícil de tratar es la obesidad mórbida II o III, cuyo umbral arbitrario se ha fijado en una cifra de IMC igual o superior a 40 Kg/m². Para este tipo de pacientes bajar un 10% del peso corporal es sumamente difícil y dado que en realidad lo necesario para la salud es de estos pacientes es entre un 20 y un 30% del peso corporal. El tratamiento base es con dietoterapia, fármacos y en un gran porcentaje de los casos cirugía bariátrica, principalmente la gastroplastía (aplicación de grapas en el tracto gastrointestinal).

Otros tratamientos quirúrgicos son la banda esofágica, el Bypass gástrico, liposucción, lipectomía y la cirugía bariátrica laparoscópica (12).

Cabe destacar sin embargo y amén de generalizaciones clínicas, algunos médicos definen al IMC saludable entre 20 y 25 para hombres y entre 19 y 24 en mujeres, tomando en cuenta las variables de edad y composición corporal. Durante la anamnesis los médicos buscan datos heredo familiares, otras enfermedades comorbiles y no, historia personal del sobrepeso u obesidad del paciente principalmente durante la niñez y la adolescencia, tratamientos y situación general. En lo que corresponde a la evaluación de los estilos de vida se busca información del entorno familiar, adicciones como alcohol y tabaco por ejemplo; manejo del tiempo libre, patrones alimentarios, actividad física y ejercicio. Para la exploración física Barquera y cols. (2003) recomiendan hacer mediciones de peso, estatura, perímetro cintura y cadera y presión arterial (33). Se mandan análisis de laboratorio para biometría hemática, triglicéridos, glucosa y colesterol como mínimo. Y por último en lo que toca a lo psicológico se evalúan las siguientes variables:

- Percepción que tiene el paciente acerca de su imagen corporal (que piensa de su peso, cuánto le gustaría pesar y cómo se siente).
- Motivación para afrontar el tratamiento.
- Saber si la familia puede apoyar.
- Entorno social (13).

Un artículo publicado en el “American Journal of Clinical Nutrition en el 2006, concluye que el aumento del sobrepeso y la obesidad en Europa, esencialmente

en población española, está asociado a la ingesta de alimentos “chatarra” o comida rápida: pizzas, hamburguesas, refrescos con elevadas cantidades de azúcares, alcohol y sedentarismo. El estudio se llevó a cabo con una muestra de 7,000 sujetos de ambos sexos con una media de 41 años. Los investigadores observaron durante 28 semanas los participantes y encontraron una relación muy alta entre las variables descritas anteriormente, así como un crecimiento del IMC de los sujetos observados (14).

En base a este problema de salud que es la obesidad se empezó a estudiar los diversos mecanismos de la saciedad y así fue como en 1950 se descubrió el gen de la obesidad y por ende la leptina, la cual es una proteína de la familia de las citosinas y su receptor es similar a estas. Aunque existen al menos seis tipos de receptores la forma activa corresponde al tipo ObRb aun que de estos también existen tres formas la OBR L, OBR S y la soluble. La forma larga presenta capacidad de traducir señales, se expresa casi exclusivamente en hipotálamo donde presenta su acción en la saciedad, la forma corta cuya función principal es la internalización y degradación de la leptina y finalmente la forma soluble la cual tiene una gran afinidad por la leptina y se piensa que regula las concentraciones plasmáticas de la misma. Sin embargo los receptores corto y solubles al ser expresados en distintos tejidos distintos al hipotálamo pudieran estar relacionados con eventos independientes del consumo de alimentos. Los receptores de leptina carecen de actividad enzimática, pero se asocian a la cinasa de residuos de tirosina Janus (Jak). La familia de las cinasas Jak consiste en Jak-1, Jak-2, Jak-3 y TyK2, todas contienen el dominio terminal carboxilo con actividad de cinasa.

Específicamente el BR se une a Jak-2 por medio de secuencias de aminoácidos específicos. La unión de leptina con su receptor activa la cinasa Jak-2, ocasionando fosforilación de proteínas blanco contenidas en el citoplasma. La activación de Jaks dependiente lleva consigo dos consecuencias principales: la primera es la fosforilación de las cinasas Jak y la segunda es la fosforilación de ciertos residuos de tirosina en el receptor. Son estas fosforilaciones las que proveen un sitio de anclaje para otras moléculas entre las que se encuentran el factor de transcripción STAT (traductor de señales y activador de transcripción). Entonces las proteínas STAT que han sido reclutadas son fosforiladas en residuos de tirosina por las cinasas Jak. Lo anterior precede a la disociación de heterodímeros u homodímeros. Los dímeros STAT son capaces a su vez de translocarse al núcleo y actuar como factores de transcripción, gracias a su unión con elementos de respuesta de los promotores de algunos genes como supresor de señalización por citosinas-3 (SOCS-3, la cual es una proteína compuesta por una región aminoterminal variable, un dominio central SH2 y un dominio terminal carboxilo llamado SOCS, la región SH2 no es suficiente para inhibir la señal Jak-STAT, SOCS funciona uniéndose a Jak-2 solo si la leptina está presente. La unión de SOCS-3 con Jak-2 inhibe la autofosforilación de la cinasa y la fosforilación del receptor. Por la función que desempeña como inhibidor de la señalización de la leptina SOCS-3 es posiblemente responsable de la resistencia a la leptina. La hiperleptinemia que acompaña a la obesidad incrementa la expresión hipotalámica de SOCS-3 dando lugar a una reducción en la sensibilización de la leptina y el consecuente establecimiento de la resistencia a la leptina (15) (16).

FISIOLOGÍA DE LA LEPTINA

Ahora se sabe que la leptina se descubrió por primera vez en 1994 por Friedman, constituida por 146 aminoácidos, proveniente de la raíz griega leptos que significa delgado. Más potente aún que la señal antiobesidad o de depleción de los depósitos grasos es la señal de reacción de ayuno. La leptina provoca un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de la urocortina y de la hormona concentradora de melanocitos (MCH) que tienen un efecto anorexígeno o de inhibición de la ingesta. Aunque en un principio se relacionó obesidad con concentraciones bajas de leptina, sólo se han encontrado niveles inferiores a la normalidad en un 50% de la población obesa. Diversos estudios han comparado los niveles de leptina en personas obesas frente a personas con peso normal, concluyendo que las concentraciones de leptina aumentan de forma directamente proporcional al índice de masa corporal. Esto hace sugerir que la resistencia a la leptina como causa de obesidad (17).

La leptina aumenta la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Los niveles de leptina sanguínea están aumentados en la pubertad, que incrementan a medida que la pubertad avanza y se va desarrollando la madurez sexual. La pubertad femenina comienza con un incremento de peso, y se ha sugerido que el aumento de grasa es necesario para el comienzo de la misma. Las adolescentes muy delgadas presentan un retraso en el inicio de la pubertad, por lo que se ha sugerido que la leptina es la señal que a través del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal informa al hipotálamo sobre la cantidad de masa

grasa existente para el inicio de la pubertad. Existen diferencias de sexo que podrían ser atribuidas al efecto de los andrógenos y a que el aumento del índice de masa corporal en el sexo masculino se debe fundamentalmente al incremento de masa muscular y en el femenino del tejido adiposo. La leptina tiene efecto de estimulación de la función gonadal, existiendo una relación entre el tejido adiposo y la función de reproducción. Esto podría explicar el hecho de que mujeres atléticas, con anorexia nerviosa u otro tipo de adelgazamiento, presenten amenorrea y reducción de fertilidad. En este tipo de situaciones los niveles de leptina circulante se encuentran disminuidos, actuando como indicador de que la reserva grasa no es la adecuada para la reproducción. Por otra parte, podría resultar paradójico el hecho de que en las mujeres obesas en las cuales los niveles de leptina están aumentados existe mayor proporción de disfunción gonadal que en las mujeres de peso normal. Este hecho hace plantear una resistencia a la leptina a nivel central por mutación o interferencias en la unión a los receptores hipotalámicos o por alteraciones en el transporte a través de la barrera hematoencefálica (16).

En contraste con el papel ejercido por la leptina en adolescentes y mujeres de bajo peso corporal, la obesidad avanzada suele asociarse con una frecuencia creciente de ciclos anovulatorios y un aumento del número de folículos atréticos. Estos hallazgos son consistentes con la acción inhibidora directa de los niveles de leptina sobre la esteroidogénesis ovárica que conduce a la maduración folicular ineficaz. Ha sido propuesto que los niveles de leptina sérica de mujeres obesas pueden contribuir a la función reproductora mientras se mantienen en niveles

fisiológicos pero pueden dar lugar a disfunción reproductora cuando se elevan a valores supra fisiológicos (15).

La leptina es también secretada por el tejido placentario, siendo molecularmente igual a la secretada por los adipocitos del tejido graso. Los niveles de leptina en suero materno están elevados durante la gestación. En líquido amniótico y cordón umbilical, también están elevados y parece que esta elevación está relacionada directamente proporcional al peso fetal. Aunque los procesos referidos anteriormente y relacionados con la obesidad y la reproducción son con los que más se ha relacionado la leptina, existen otras acciones en las que también está implicada, actúa sobre células endoteliales estimulando la angiogénesis. En algunos estudios se han relacionado pacientes diabéticos con retinopatía o problemas oculares con niveles más altos de leptina. Esto parece ser por el hecho de que la leptina estimula la angiogénesis. Existe una posible implicación de la leptina en la regulación de la presión arterial. Parece que en los obesos el aumento de leptina a consecuencia de una mayor masa de tejido graso está relacionado con la aparición de la hipertensión a través de la estimulación simpática y efectos renales (18).

La leptina está relacionada con el metabolismo lipídico y glucídico. Estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis a nivel de hígado y tejido adiposo. Inhibe y antagoniza la acción de la insulina y estimula la gluconeogénesis y glucogenolisis (17).

A nivel de tiroides disminuye la producción de tiroxina regulando la termogénesis. En el estómago ejerce una acción citoprotectora sobre la mucosa gástrica y

aumenta la secreción de bicarbonato. En el eje corticoadrenal inhibe la secreción de cortisol y hormona liberadora de corticotropina (CRH). Asimismo, modula la secreción de la hormona de crecimiento (17).

La leptina modula el desarrollo, la proliferación, la apoptosis, la maduración y la activación de prácticamente todas las células involucradas en la inmunología celular, regulando la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. De hecho, se han encontrado receptores de leptina en neutrófilos, monocitos y linfocitos, y el receptor de leptina pertenece a la familia de receptores de citoquinas de tipo I. Más aún, la leptina activa señales parecidas a las reclutadas por otros miembros de la familia. La leptina activa células proinflamatorias, promoviendo una respuesta de tipo Th1, y media la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF α , IL2 o IL6. El receptor de leptina también se regula estimulándose por señales proinflamatorias. Así, la leptina es un mediador de la respuesta inflamatoria, y podría tener un papel permisivo en el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes (19).

Es así también como la leptina participa en múltiples procesos fisiológicos lo mismo ocurre en los procesos patológicos tal es el caso de diversos tipos de cáncer, enfermedades psiquiátricas, hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente, trastornos reproductivos, insuficiencia placentaria, inmunodeficiencias y osteoartritis (16).

La leptina puede tener un efecto indirecto sobre el metabolismo óseo vía su regulación por el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal y subsiguiente producción estrogénica, pero también pueden tener un efecto directo. Los receptores de

leptina han sido encontrados en osteoblastos primarios, y la leptina se ha mostrado eficaz en aumentar el área superficial ósea en ratón ob/ob, indicando un efecto de la leptina sobre la deposición ósea priosteal (15).

LEPTINA Y OBESIDAD

Tal y como en numerosas investigaciones se ha puesto de manifiesto, no existe alteración del gen ob en la mayoría de situaciones de obesidad humana. Sólo se han recogido un número pequeño de casos donde existan mutaciones que conllevan la anulación de la expresión del gen ob y son responsables de la obesidad. De hecho, un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa, sin embargo, una relativa insensibilidad a esta leptina endógena. Por esto, la administración de leptina podría ser eficaz en menos del 5% de los obesos, según los pronósticos más optimistas. La leptina pasa al SNC a través de un sistema transportador saturable mediado por una de las isoformas de Ob-R. Como se ha mencionado anteriormente, en individuos delgados existe una adecuada relación entre los niveles de leptina del LCR y sanguíneos, pero en el caso de los obesos parece ser que la mayor concentración de leptina sérica circulante no se corresponde con un aumento de esta a nivel del líquido cefalorraquídeo (4).

La leptina actúa sobre dos neurotransmisores: el neuropeptido Y (NPY), con acción catabólica que reduce la termogénesis en los receptores NPY, y la melanocortina, con acción catabólica y anorexígena en los receptores MC4.

Inyecciones de leptina inhiben la síntesis y la liberación del NPY, quizá el principal mediador de su efecto sobre el apetito. La leptina ejerce un gran efecto supresor en los neuropeptidos, siendo una señal humoral del tejido adiposo que actúa en el sistema nervioso simpático (SNS), controlando la ingesta energética. La hormona provee una señal al hipotálamo que resulta en aumento de la palatabilidad de los alimentos (20).

Sin embargo el estudio de los niveles séricos de leptina en relación a la adiposidad demuestran que la obesidad no es causada por deficiencia de leptina si no por la hiperleptinemia, de hecho los niveles de leptina en pacientes obesos son altos. En general la resistencia a la leptina incluye desregulación en la síntesis o secreción de leptina, alteraciones del transporte en el cerebro y anomalías en receptores o señalización postreceptor. Se ha sugerido que el dominio de unión de incrementadores CCAT de tipo alfa que se encarga del desarrollo y regulación metabólica de adipocito, es un sitio blanco para desregulación en la expresión de leptina. Una mutación realizada en el gen de leptina fue descrita por primera vez en 1950: el ratón obeso OBLOB que carece de la producción de leptina. Esta mutación causa obesidad, hiperfagia, hipotermia, resistencia a la insulina e infertilidad, en humanos se ha encontrado una mutación similar en dos niños, teniendo las mismas consecuencias descritas; la mutación resultó ser el cambio de una guanina en el codón 133. Otras variantes del gen humano de leptina han sido reportadas: una rara mutación en el codón F17L, otra mutación en el codón V110M y un polimorfismo C(-188), así como en la región promotora, sin embargo, todos estos casos son aislados y la probabilidad de que sucedan es muy baja por

lo que la resistencia a la leptina influida por la carga genética es la verdadera carga generadora de complicaciones en la obesidad. Tanto el receptor de leptina defectuoso como la propia leptina, son suficientes factores para producir obesidad de origen genético, sin embargo, los blancos más comunes de la obesidad nos son los defectos genéticos de leptina o sus receptores pero dependen de factores medio ambientales y contenido de grasa, la cual genera que los niveles de leptina aumenten rápidamente (21).

LEPTINA Y DIETA

La expresión del gen *ob* está sujeta a regulación nutricional. Así, un exceso de ingesta provoca un aumento en los niveles de RNAm *ob* mientras que el ayuno produce una disminución, sin cambios notables en el tejido adiposo. Cuando ambas situaciones se normalizan, la leptina alcanza niveles basales. Según datos propios, la cuantificación de los niveles de leptina en ratas normales y con sobrepeso dietético indicó que tras 24 horas de ayuno se produce una reducción notable de la leptina circulante, que afectó a ambos grupos experimentales, independientemente del porcentaje de grasa corporal. En cuanto a la composición en nutrientes de la dieta, existe controversia aunque estudios propios³⁰ pusieron de manifiesto que, en situación de restricción energética, la composición de la dieta no modifica los niveles de leptina y, por tanto, la concentración sérica aparece más estrechamente relacionada con otros factores como el porcentaje de grasa corporal o el déficit energético (4).

Como nos se observa los niveles de leptina se ven regulados por la ingesta de alimentos y sus niveles circundantes y potencial de acción se encuentran asociados con el contenido de macronutrientes de la dieta y la composición corporal del individuo. Se ha demostrado que tanto la alta como la baja ingesta de alimentos pueden influir en la secreción de leptina, independiente del efecto de la adiposidad. Además, la grasa de la dieta presenta efecto importante en la secreción y acción de la leptina. También la deficiencia de zinc ha sido asociada con los niveles reducidos de leptina. Es cierto también que varios estudios experimentales se han realizado con la función de evaluar el efecto de la administración de leptina en el tratamiento de la obesidad, sea por medio de inyecciones, inhalaciones, o formas de leptina mas activas sin embargo aun son poco concluyentes ya que no se presentan en humanos (20).

Dietas ricas en lípidos proporcionan aumento significativo en la concentración de leptina sérica, comparadas con las dietas pobres en lípidos, existiendo fuerte correlación entre la leptina y el porcentaje de ingesta lipídica, pero la misma no se correlaciona con la energía total o con la ingesta de proteína. Según Havel y cols. (1996), no fue encontrado efecto de la reducción de los lípidos de la dieta en los niveles de leptina o insulina séricas, cuando el peso corporal fue mantenido. Por lo tanto, según los autores, los niveles de leptina no son alterados en la ausencia de la pérdida de peso. Se observó la reducción de la leptina sérica y de la GCT, después de la pérdida de peso, en mujeres obesas, lo que no ocurrió en las mujeres no obesas. La reducción de un 10% en la adiposidad, en mujeres obesas, llevó a la caída de un 34% en la leptina sérica, siendo que una reducción

semejante en la adiposidad en mujeres normales promovió una caída de sólo un 13% en los niveles de leptina. Esta reducción de la leptina, después de la pérdida de peso, puede contribuir para la fuerte tendencia de la recuperación del peso corporal. Además de este hecho, la caída en los niveles de leptina se encuentran asociada con la reducción en la GCT, gasto energético de reposo e insulina de ayuno (20).

En cuanto al tratamiento dietético se han propuesto muchas estrategias, por lo que existe una gran variedad de dietas, con características muy diferentes: altas en proteína y grasas, y baja en carbohidratos; altas en proteínas y grasas, etc. Sin embargo, en general podemos considerar con sustento científico tres dentro de las más usuales:

I hipoprotéicas.

II ricas en fibra.

III hipocalóricas (22).

En todas estas se pretende conseguir un balance energético negativo.

En la Universidad de Pensilvania, Allison D. y col. Demostraron que las dietas hipocalóricas producen pérdidas de peso más importantes que las dietas convencionales en 6 meses de seguimiento, pero las diferencias no son significativas a un año de seguimiento (23).

Larry E. Miller y cols, en el 2009 determinó que los niveles de leptina en 25 pacientes divididos en dos grupos uno constituido por 13 los cuales llevaban un régimen alimenticio bajo en carbohidratos y alto en proteínas y un segundo grupo conformado por 13 pacientes con régimen alimentario alto en carbohidratos y bajo

en lípidos durante un periodo de 12 semanas detectándose un decremento de 41.8% para el primer grupo y un decremento de 44.3% para el segundo grupo (24).

Considine et al., encontraron que la leptina disminuyeron un 53% en los sujetos obesos que han perdido aproximadamente el 10% del peso corporal inicial en 8-12 semanas por el consumo de un 800 kcal / día de leptina fue menor no sólo con reducciones a largo plazo del peso corporal (y grasa), pero También es la respuesta a corto plazo la disminución de la ingesta de energía. Dos estudios realizados en humanos de ayuno, una de las 36 horas y el otro de 52 horas, encontraron que la leptina disminuyó un 35 y un 72%, respectivamente. Estas reducciones tienden a ser asociadas con una serie de eventos neurohormonales que en última instancia, aumentan la conducta del apetito y disminuye el gasto energético en un esfuerzo para restablecer el equilibrio de la energía. Los niveles de leptina aumentan rápidamente cuando la restricción calórica se termina. Así descensos de leptina en plasma notablemente durante el ayuno total a corto plazo, no es proporcional a la pérdida de la masa grasa y vuelve a los valores basales con realimentación. Además, después de un ayuno, una dieta proporciona realimentación con consumo de energía muy por debajo de los requisitos necesarios para el aumento de las concentraciones de leptina y el gasto energético, incluso con la movilización de la grasa en curso (5).

LEPTINA Y EJERCICIO

El efecto del ejercicio sobre la secreción de leptina del tejido adiposo. Aunque los mecanismos exactos que subyacen en la secreción de leptina no se entienden completamente, un vínculo con un balance energético negativo, la activación simpática, otras hormonas y metabólicos se han observado. La fisiológica tensión del ejercicio es un regulador claro potencial de la secreción de leptina en el tejido adiposo. Los cambios concomitantes en el flujo de combustible, las concentraciones sistémicas de hormonas y el gasto de energía pueden influir en la concentración de leptina en plasma y su acción. Hay muchas investigaciones que han examinado los efectos del ejercicio sobre la leptina. Hay varias razones por las respuestas y adaptaciones al ejercicio que puede tener consecuencias importantes: el ejercicio es conocido por reducir de manera efectiva la obesidad (masa grasa), por lo tanto, si los niveles de leptina se ven afectados, esto puede proporcionar una explicación de cómo el ejercicio afecta la obesidad (5).

Por otra parte, la actividad física de tipo aguda y crónica afecta a la composición corporal, metabolismo de carbohidratos y lípidos. Por tanto, tras evaluar los efectos del ejercicio físico y la formación en los niveles de leptina. Indicaron que la concentración de leptina no se modifica después de hacer ejercicio a corto plazo (<60 minutos) o el ejercicio que genera un gasto de energía inferior a 800 kcal. Los niveles de leptina disminuyen después de un ejercicio a largo plazo (≥ 60 min) que estimula la liberación de ácidos grasos libres, o después del ejercicio que genera el gasto de energía superior a 800 kcal (25).

La capacitación a corto plazo (<12 semanas) y la formación a largo plazo (≥ 12 semanas) presentan resultados contrastantes en relación con la leptina. La

mayoría de los estudios de formación que mejoren los niveles de aptitud y afectan a la composición del cuerpo, puede disminuir las concentraciones de leptina (25).

Elias *et al* reportaron una disminución en las concentraciones de leptina en los hombres (edad 18-55) después de una prueba de esfuerzo en tapiz rodante hasta el agotamiento gradual [Essig *et al* declaró bajas concentraciones de leptina en hombres entrenados después de 2 pruebas de esfuerzo por separado, 800 y 1500 kcal ejecutadas en cinta. Estos autores concluyeron que la disminución de las concentraciones de leptina en plasma después de 48 horas fue precedida por una disminución en las concentraciones de insulina. Kreamer *et al.* han demostrado que 30 minutos de ejercicio al 80% del VO₂ máx se asocia con disminución de la concentración de leptina en mujeres posmenopáusicas, independientemente de si están dentro o fuera de la terapia de reemplazo hormonal, pero las reducciones se debieron a que el ritmo circadiano de la leptina determinado por el control de muestras de prueba de los mismos temas. Nueve hombres entrenados completaron 60 minutos de carrera al 70% del VO₂ máx (gasto de energía 882,7 ± 14,4 kcal). Se demostró que las concentraciones de leptina fueron significativamente más bajas inmediatamente después del ejercicio, 24 y 48 horas durante la recuperación. Las respuestas no parecen estar relacionados con cambios en la concentración de insulina o glucosa. Las muestras de sangre fueron recogidas también por los mismos sujetos después de un corto plazo de prueba de esfuerzo máximo (gasto de energía 197,5 ± 11,5 kcal) y los niveles de leptina no sólo no disminuyeron inmediatamente después o al 24 o 48 horas posterior al ejercicio (5).

El efecto del ejercicio aeróbico controlado sobre variables antropométricas y metabólicas de personas obesas ha sido objeto de muchos estudios. Es claro que un programa adecuado de ejercicio tiene efectos positivos sobre estas variables del organismo. El grado de efecto es individual y depende de la duración e intensidad del programa. También se sabe que el efecto del ejercicio sobre el peso corporal y variables metabólicas no es tan fuerte y rápido como se desea en el tratamiento de las personas obesas, ya que depende de la edad de la persona, su experiencia en el ejercicio, su estado de salud y el factor genético. El ejercicio físico es un factor importante en el gasto de energía. Se recomienda realizar cambios en las rutinas diarias. El tipo de ejercicio debe considerar las preferencias, experiencias de los pacientes, el acceso de las instalaciones deportivas y las limitaciones ortopédicas de cada individuo (26).

El objetivo del ejercicio para la pérdida de peso es perder una cierta cantidad de calorías totales por semana, más que alcanzar un cierto umbral de actividad física intensa. Esto se puede lograr realizando ejercicio en sesiones cortas pero de manera frecuente, sobre todo en aquellos pacientes en los que las condiciones físicas limitan la realización de ejercicios por tiempo prolongado (22).

Otros estudios sugieren que las mujeres obesas responden de manera similar que las mujeres de peso normal, que la pérdida de peso no es necesaria para mejorar la condición física y que las mujeres obesas no tienen menos condición física que las de peso normal pero que la puntuación de acondicionamiento físico para las obesas es simplemente el reflejo de puntuaciones absolutas que son devaluadas porque son proporcionales al peso corporal. Con respecto a la intensidad del

ejercicio hay estudios en los cuales se observó que la pérdida de peso se produjo en los grupos que realizaron dieta sola o dieta más ejercicio, sin que se produjeran grandes cambios en el grupo que realizó solo ejercicio (27).

LEPTINA DIETA Y EJERCICIO

Una dieta adecuada, ejercicio y una modificación de la conducta son la base para el tratamiento de la Obesidad. Es necesario un déficit calórico con dieta adecuada tomando en cuenta las preferencias de cada persona, además de una restricción de alimentos con elevada fuente calórica (26).

Blair y cols .ha observado que la actividad física y una dieta adecuada incorporando hábitos alimenticios sanos causan en efecto positivo en la pérdida de peso; se encontraron diferencias significativas a favor de la combinación de la dieta más ejercicio (28).

Otras evidencias demeritan los beneficios del ejercicio para una pérdida de peso a largo plazo, resultado obtenido a través de un análisis de correlación, en el que se observó el ejercicio máximo como la mejor manera de perder peso (28).

Añadir 30 a 60 minutos de actividad física tres veces por semana a un programa de restricción calórica, incrementa la cantidad de peso perdido en cerca de 2 kg. Kanaley propone un estudio donde examina la oxidación de sustratos en ejercicios de corta duración y alta intensidad (30 minutos diarios de ejercicio durante 16 semanas). Se encontraron más cambios en la composición corporal en las

mujeres obesas que en las mujeres delgadas. Con el ejercicio no hubo cambios en la oxidación de grasas pero si un incremento en oxidación de carbohidratos (29).

Todd A. Hagobian y cols. en el 2009 realizaron un estudio en 18 pacientes 9 hombres y 9 mujeres obesos y sedentarios los cuales se les expuso a cuatro sesiones de actividad física con dieta normocaloria y cuatro sesiones con dieta restrictiva detectándose disminución de los niveles de leptina, así como en un inicio presencia de disminución del apetito pero posteriormente incremento del mismo (30).

En cuanto al efecto del mismo sobre la leptina Bouassida A, en el 2008 determinó que los niveles de leptina disminuyen cuando la actividad física excede los 60 min o las 800kcal de pérdida, así como por periodos mayores a 12 semanas ya que en pacientes que presentaron la actividad por menos de 12 semanas presentaron resultados contradictorios (31).

Este tipo de estudios no han sido realizados en población mexicana por lo tanto el propósito del estudio es valorar el efecto de la restricción calórica y actividad física controlada en los niveles de leptina nuestra población.

JUSTIFICACION

En Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de Nutrición del 2006 (ENUSAT, 2006) hecha a 33 624 sujetos mayores de 20 años y ambos sexos, se encontró una prevalencia para sobrepeso en hombres de 42.5% contra 37.4%, sin embargo para obesidad (en sus tres tipos), las mujeres tienen un 34.5% contra un 24.2% en hombres. Eso significa que alrededor de 25 millones de mujeres del país tienen sobrepeso u obesidad y 16 millones en hombres. La suma total nos da un resultado aproximado de 41 millones, casi la mitad de mexicanos. La OMS propone criterios para establecer la prevalencia de la suma de sobrepeso y obesidad. En 1988 había un 3^a 4.5 a un 61% en el 99, y un 63.3% en el 2006. Para rangos de edad comparando hombres mayores de 20 años entre la ENSA 2000 y la ENSANUT 2006, aumentó la prevalencia de sobrepeso y obesidad de 59.7% en el 2000 a 66.7% en el 2006 (6).

El costo directo estimado que representa la atención médica de las enfermedades atribuibles al sobrepeso y la obesidad (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensión, algunos cánceres, atención de diabetes mellitus tipo 2) se incrementó en un 61% en el periodo 2000-2008 (valor presente), al pasar de 26,283 millones de pesos a por lo menos 42,246 millones de pesos. Para el 2017 se estima que dicho gasto alcance los 77,919 millones (en pesos de 2008). El costo para 2008 representó el 33.2% del gasto público federal en servicios de salud a la persona, presupuestado en ese ejercicio fiscal. El costo indirecto por la pérdida de productividad por muerte prematura atribuible al sobrepeso y la

obesidad ha aumentado de 9,146 millones de pesos en el 2000 (valor presente) a 25,099 millones de pesos en el 2008. Esto implica una tasa de crecimiento promedio anual de 13.51%. La obesidad no solo es un problema de salud, si no también es un problema económico dado que los tratamientos de las patologías provocadas por este mal son muy costosos, directamente o indirectamente. El sobrepeso y la obesidad son causa de empobrecimiento porque disminuyen la productividad laboral y provoca gastos catastróficos en salud relacionados con enfermedades crónicas. Por ejemplo, actualmente 12% de la población que vive en pobreza tiene diabetes y 90% de esos casos se pueden atribuir a sobrepeso y obesidad (32).

El paciente obeso según el informe de la Internacional Obesity Task Force, puede padecer diversas patologías, que conllevan problemáticas laborales a su vez: Varios estudios muestran como la prevalencia de morbilidad en el obeso es similar a las personas con peso normal. No obstante, en pacientes con obesidad mórbida que buscan tratamiento, hay un incremento en la prevalencia (40-60%) de morbilidad psiquiátrica como depresión, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de personalidad, fármaco dependencia (21).

HIPOTESIS

Es posible que un régimen de ejercicio aeróbico de 16 semanas y un régimen de dieta hipocalórica reduzcan los niveles de leptina secundario a la reducción del tejido adiposo y esto a su vez propiciara una alteración del balance energético favoreciendo la reducción de peso en mujeres mayores de 19 años.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Disminuir los niveles de leptina en pacientes con obesidad simple sometidos a dieta hipocalórica y ejercicio aeróbico controlado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las modificaciones en los niveles de leptina en pacientes sometidas a dieta hipocalórica.
- Determinar las modificaciones en los niveles de leptina en pacientes sometidas a dieta hipocalórica y actividad física controlada.
- Comparar los valores obtenidos en los niveles de leptina en pacientes con obesidad simple, tomadas al inicio y al final de estudio
- Determinar las modificaciones en el IMC en pacientes sometidas a dieta hipocalórica y ejercicio físico controlado.
- Determinar las modificaciones en el porcentaje de grasa de pacientes sometidas a dieta hipocalórica y ejercicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: se realizó estudio de intervención deliberado aleatorizado, longitudinal.

POBLACION Y MUESTRA: el total de la muestra es de 32 pacientes femeninas. Se conformaron 2 grupos de 16 pacientes cada uno, con obesidad simple, el primer grupo con intervención de restricción calórica del 20% de la ingesta diaria total y el segundo grupo con el mismo tipo de restricción calórica y además un programa de ejercicio de tipo aeróbico con duración de 30 minutos de moderada intensidad durante 12 semanas

Criterios de Selección

Criterios De Inclusión:

- Sexo femenino.
- Edad: entre 20 – 60 años.
- Obesidad simple con IMC entre 28 y 48.

Criterios De Exclusión.

Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas o enfermedades metabólicas asociadas tales como:

- Hipertensión arterial sistémica.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Trastornos de circulación.
- Trastornos de personalidad, depresivos, ansiedad u alimentarios.
- Pacientes que no presenten apego al tratamiento.

- Pacientes que estén sujetas a cualquier tratamiento para bajar de peso: llámese: cualquier tipo de dieta, fármacos, suplementos vitamínicos o herba life.
- Que presenten cualquier anomalía en el electrocardiograma tales como (hipertrofias ventriculares, bloqueos de rama, QT largo, extrasístoles).

Criterios De Eliminación

- Presentar efectos adversos que pongan en peligro la seguridad física y/o psicológica de las pacientes.
- No cumplir estrictamente las indicaciones de dieta y actividad física.
- No completar el tiempo mínimo de duración del tratamiento (dieta y ejercicio).

PROCEDIMIENTOS:

- 1.- CONVOCATORIA: Se elaboró una convocatoria para reclutar pacientes con las características del estudio: mujeres entre 30 y 60 años de edad, con Obesidad; esto con el fin de que asistieran durante el mes de Enero en un horario de 7:00 – 15:00 hrs en la sección de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina en el Instituto Politécnico Nacional.
- 2.- JUNTA INFORMATIVA: Conforme acudieron a las instalaciones, en el edificio de posgrado; se organizaron juntas con las pacientes que poco a poco acudieron al llamado. Médicos y secretaria explicaron detalladamente el procedimiento, de la investigación.

- 3.- HOJA CONSENTIMIENTO INFORMADO: Una vez que las pacientes entendieron los fines y procedimientos de la investigación se dio a conocer la Hoja de Consentimiento informado, en donde se les explico con claridad “en el momento que deseen abandonar la investigación lo podrán hacer sin ninguna objeción; entre otros puntos sobre las intervenciones y procedimientos del protocolo de la investigación.
- 4.- ASIGNACIÓN DE CITAS: Las personas que firmaron dicho Consentimiento; posteriormente con ayuda de una Secretaria encargada se les asignaron sus citas subsecuentes para la elaboración de Historias Clínicas, estas citas se otorgaron cada tercer día exceptuando sábados y domingos en horario de 8:00 a.m. – 15:00 p.m.
- 5.- HISTORIA CLINICA: Se realizo una Historia clínica detallada a cada paciente, esta consto de apartados tales como: antecedentes heredo-familiares, antecedentes personales patológicos, antecedentes no patológicos, padecimiento actual, exploración física, elaboración de diagnósticos, etc. Esto se realizo en consultorios asignados específicamente dentro del área del proyecto de Obesidad en el edificio de graduados en la Escuela Superior de Medicina, contando con temperatura +/- 20°C, con iluminación adecuada así como su área de exploración física y específica para cada consultorio.
- 6.- PRUEBAS DE LABORATORIO; A todas las pacientes se realizaron pruebas clínicas de laboratorio como: glucosa en ayunas, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos en plasma; determinación de Examen General de

Orina, dentro de medidas estrictamente estériles mediante uso de tubos vacutainer específicos sin anticoagulante para la toma de la muestra sanguínea, así como equipo específico para la toma de muestra con vacutainer, torundas con alcohol, etc.

- 7.- DEPURACIÓN: Se Busco dentro de la Historia Clínica y Resultados de Laboratorio eliminar aquellas que presenten antecedentes personales patológicos de Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, problemas cardiovasculares, así como problemas de circulación venosa periférica.
- 8.- HISTORIA CLINICA NUTRICIONAL: Se realizó una Historia clínica Nutricional a cada paciente, esto con el fin de detectar pacientes que estuvieran bajo alguna medida terapéutica para disminuir de peso:
 - Dieta, fármacos, suplementos vitamínicos o herba life.
 - Así como también se identificaron sus hábitos alimenticios. Todo esto con la participación de personal capacitado (Licenciada en Nutrición), programando una cita individual con cada paciente.
- 9.- ENCUESTA PSICOLÓGICA: A todas nuestras pacientes en proceso de selección, se les convocó a una reunión en el auditorio del Edificio de Graduados, para que realizaran una encuesta Psicológica; esta prueba se realizo con el fin de conocer su apego a tratamiento psicológico con la finalidad de detectar a todas aquellas pacientes que durante la investigación probablemente no sigan adecuadamente las indicaciones del tratamiento o lo abandonarán antes de concluir el proyecto, todo esto con la participación de un Psicólogo y un médico.

- 10.- ANTROPOMETRÍA CLÍNICA; Siguiendo con este proceso de Selección se les asignaron sus citas consecutivas para la obtención de medidas antropométricas de la siguiente manera:
 - Se obtuvo la talla mediante un estadímetro fijo.
 - El peso mediante: TANITA (feed) Body Composition, Analyzer, Modelo TBF-300^a. Se peso la paciente en báscula sin zapatos y con el mínimo de ropa posible (short y top).
 - Determinación del Índice de Masa Corporal y la selección de pacientes con Obesidad con IMC entre 30 y 40.
 - Todo esto con la participación de la Lic. En Nutrición, un médico como escrutador y un Pasante en medicina general como apuntador.
- Para la toma de la Composición Corporal mediante la TANITA se solicitaron ciertas indicaciones:
 - No estar en periodo menstrual.
 - Estar 5 días antes de la mitad de ciclo, esto es entre los días 10,11 aproximadamente.
 - No haber ingerido alimentos en por lo menos 4-6 horas antes del estudio.
- Esto con la finalidad que la retención de líquidos no sesgaran los resultados de las mediciones en esas circunstancias.
- Todas aquellas pacientes que no cumplieron con las indicaciones señaladas; se re programaron sus citas, cuando sus condiciones alimentarias y fisiológicas fueron las adecuadas.

- Estos estudios se realizaron en los consultorios específicos para la investigación con adecuadas condiciones de iluminación, temperatura y equipo.
- 11.- TOMA DE ELECTROCARDIOGRAMA; Se procedió a realizar la programación de las citas para la toma de electrocardiograma con un aparato marca CARDIOLINE, Monitor Electrocardiográfico, Delta VIS.
- Se excluyeron del estudio las pacientes que resultaron con alguna anomalía en el trazo electrocardiográfico llámese: bloqueo de rama, hipertrofias ventriculares, QT largo, extrasístoles, etc.
- 12.- PRUEBA DE TOLERANCIA AL EJERCICIO: Se realizó una prueba tolerante al ejercicio. Ruffier Dickson, en Caminadoras de Banda ancha marca Willys Modelo B315.
- La prueba consistió en realizar actividad física 30 minutos, a una inclinación de 1° en donde se obtuvieron cifras de frecuencia cardíaca: 5 minutos antes del inicio de la actividad física, inicio de la actividad física y de 2-5 minutos en reposo después de la actividad física.
- 13.- FORMACION DE GRUPOS; Se formaron 2 grupos compuesto por 16 pacientes cada uno que cubriendo los criterios de inclusión/exclusión tendrá estricta supervisión de la ingesta;
- El primer grupo tuvo como intervención la asignación de dieta hipocalórica, esta fue será asignada de forma individualizada y de acuerdo a las preferencias individuales de cada paciente, con una restricción calórica del 20% del la ingesta calórica diaria.

- El segundo grupo siguió al igual que el grupo previo un plan único de dieta hipocalórica asignado de forma individualizada con un 20% de restricción calórica diaria y además un programa de actividad física de moderada intensidad (60-70%) en un tiempo de 30 minutos.
- En donde se obtuvieron cifras de frecuencia cardiaca, tensión arterial al inicio y al final de la actividad física se obtuvieron mediciones de: frecuencia cardiaca, tensión arterial, distancia recorrida y calorías.
- Esta actividad física se realizó durante 3 meses cada tercer día (12 sesiones). En caminadoras de Banda ancha Marca Willys, a una intensidad sub máx. de 60-70% de FC, inclinación 1º) y fue estrictamente supervisada por el personal médico que forma parte del grupo interdisciplinario que desarrolla la investigación.
- 14. TOMA SANGUÍNEA INICIAL; Se realizó toma de muestra sanguínea inicial para determinar nivel de leptina previo a la dieta hipocalórica y ejercicio controlado.
- 15. DETERMINACION DE LEPTINA; Se realizó determinación de leptina en suero de la siguiente manera:
- 16. LECTURA; mediante el lector de elisa y Ascent software for multiskan ascent a 450nm
- 17. TOMA SANGUÍNEA FINAL; Se realizó toma de muestra sanguínea final para determinar nivel de leptina posterior a dieta hipocalórica y ejercicio físico controlado.
- 18. Se realizó determinación de leptina en suero.

- 19. Se procedió al análisis de resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se capturaron en el programa estadístico para ciencias sociales (SPSS) versión 15 para Windows, se utilizaron medidas de estadística descriptiva y se calcularon medidas de tendencia central (promedio, media y desviación estándar).

Para el análisis intragrupos se utilizó prueba U de Mann-Whitney y para el análisis intergrupos se utilizó análisis de covarianza.

RESULTADOS

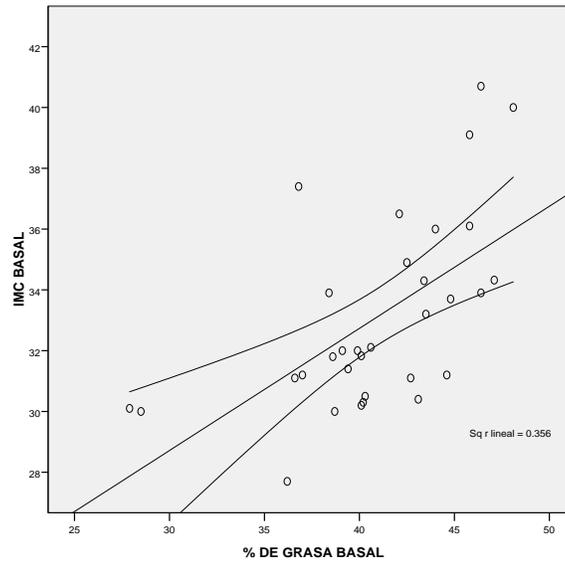
El grupo reclutado ($n = 32$) tuvo una edad promedio de 42.3 ± 9.3 años (intervalo 21-55). En el estado basal el peso promedio fue de 83.6 k, el IMC de 33.0, el porcentaje de grasa corporal de 40.9% y los niveles de leptina 3,936.5 pg/ml (tabla 2). Analizados en conjunto, todas las variables tenían una distribución normal de acuerdo al estadístico de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla 2 Estadístico Descriptivo De Los Valores Basales.

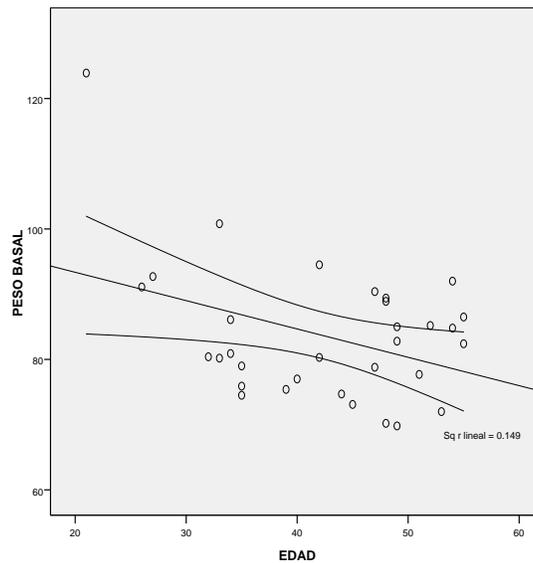
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO BASAL	32	70	124	83.64	10.542
IMC BASAL	32	28	41	33.09	3.158
% DE GRASA BASAL	32	28	48	40.90	4.693
LEPTINA pg/ml BASAL	32	1450	9800	3936.56	2111.74

En el estado basal había una correlación significativa entre IMC y porcentaje de grasa corporal con un coeficiente $r = 0.597$ ($p = 0.0001$) de manera que a mayor porcentaje de grasa correspondía un mayor IMC; la edad correlacionaba negativamente con el peso con un coeficiente $r = - 0.386$ ($p = 0.02$) puesto que a mayor edad menor era el peso (Grafica 1 y 2).

Grafica 5 Correlación % Grasa Basal Con IMC Basal



Grafica 6 Correlación Edad Con Peso Basal



Al realizarse la formación de los grupos éstos fueron comparables en todas las variables (tabla 3), excepto en el peso basal ($p = 0.03$) pues el grupo de dieta hipocalórica tenía una diferencia promedio de 7 kilos mayor que el correspondiente a ejercicio + dieta. Analizadas las variables por grupo, sólo la

edad continuó con una clara distribución normal y, en el resto, en uno u otro grupo las distribuciones fueron no normales de acuerdo al estadístico de Shapiro-Wilk.

Tabla 3 Comparabilidad De Los Grupos En El Estado Basal

	GRUPO	N	Media	Desviación n típ.	P
EDAD	EJERCICIO O + DIETA HIPO	16	40.94	7.443	0.27
	DIETA HIPO	16	43.81	11.004	
PESO BASAL	EJERCICIO O + DIETA HIPO	16	80.11	8.656	0.03
	DIETA HIPO	16	87.16	11.324	
IMC BASAL	EJERCICIO O + DIETA HIPO	16	32.65	2.739	0.51
	DIETA HIPO	16	33.53	3.562	
% DE GRASA BASAL	EJERCICIO O + DIETA	16	40.69	4.240	0.80

	HIPO				
	DIETA HIPO	16	41.10	5.240	
LEPTINA pg/ml BASAL	EJERCICI O + DIETA HIPO	16	3979.38	1820.353	0.44
	DIETA HIPO	16	3893.75	2428.709	

ANÁLISIS INTRA-GRUPOS:

En los análisis intra-grupos los cambios fueron muy significativos en todas las variables de desenlace (tablas 4 y 5). Con disminuciones importantes mas en el caso de la leptina que disminuyo de 3979.38 pg/ml a 1429.06 pg/ml ($p=0.0001$)

Tabla 4 Cambios Basal-Final En El Grupo Tratado Con Ejercicio +Dieta Hipocalórica

		Media	N	Desviació n típ.	P
Par 1	PESO BASAL	80.11	16	8.656	0.001
	PESO FINAL	77.23	16	8.611	
Par 2	IMC BASAL	32.65	16	2.739	0.001
	IMC FINAL	31.47	16	2.873	
Par 3	% DE GRASA BASAL	40.69	16	4.240	0.001
	% DE GRASA FINAL	39.15	16	4.189	
Par 4	LEPTINA pg/ml BASAL	3979.38	16	1820.353	0.0001
	LEPTINA pg/ml FINAL	1429.06	16	1078.518	

Tabla 5 CAMBIOS BASAL-FINAL EN EL GRUPO TRATADO SOLO CON DIETA HIPOCALORICA

		Media	N	Desviació n típ.	P
Par 1	PESO BASAL	87.16	16	11.324	0.0001
	PESO FINAL	80.75	16	6.865	
Par 2	IMC BASAL	33.53	16	3.562	0.001
	IMC FINAL	31.44	16	3.099	
Par 3	% DE GRASA BASAL	41.10	16	5.240	0.0001
	% DE GRASA FINAL	37.42	16	5.861	
Par 4	LEPTINA pg/ml BASAL	3893.75	16	2428.709	0.0001
	LEPTINA pg/ml FINAL	1480.94	16	942.455	

ANÁLISIS INTER-GRUPOS:

Al efectuarse el análisis de COVARIANZA no se observan diferencias significativas en el cambio de peso entre los grupos de tratamiento ($p = 0.30$) como se anota en la tabla 6.

**Tabla 6 ESTIMACIONES DEL ANALISIS DE COVARIANZA SOBRE CAMBIOS
EN EL PESO SEGÚN TRATAMIENTO**

Variable dependiente: PESO FINAL

GRUPO	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
EJERCICIO + DIETA	79.674(a)	.895	77.844	81.504
HIPO DIETA	78.301(a)	.895	76.471	80.131

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguientes valores:

PESO BASAL = 83.64.

Tampoco fue apreciable una diferencia significativa en el cambio del IMC ($p = 0.15$), no obstante que en forma general el grupo tratado sólo con dieta tuvo un mejor resultado (tabla 7).

**Tabla 7 ESTIMACIONES DEL ANALISI DE COVARIANZA SOBRE EL CAMBIO
EN EL IMC SEGÚN TRATAMIENTO**

Variable dependiente: IMC FINAL

GRUPO	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
EJERCICIO + DIETA HIPO	31.836(a)	.366	31.086	32.585
DIETA HIPO	31.075(a)	.366	30.326	31.825

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores:

$$\text{IMC BASAL} = 33.09.$$

El efecto sobre el porcentaje de grasa fue significativamente mayor en el grupo tratado con dieta ($p = 0.003$) que finalizó con un porcentaje de cambio del 11.3% vs sólo 2.9% del grupo tratado con ejercicio + dieta (tabla 8).

Tabla 8 ESTIMACION DEL ANALISIS DE COVARIANZA SOBRE EL CAMBIO EN EL PORCENTAJE DE GRASA SEGÚN TRATAMIENTO.

Variable dependiente: % DE GRASA FINAL

GRUPO	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
EJERCICIO + DIETA HIPO	39.344(a)	.578	38.163	40.526
DIETA HIPO	37.224(a)	.578	36.043	38.406

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores:

% DE GRASA BASAL = 40.90.

Finalmente, los efectos en la leptina fueron similares ($p = 0.80$) con porcentajes de cambio hacia la baja con 55.7% en promedio para el grupo tratado con ejercicio + dieta vs 54.2% del grupo de comparación (tabla 9).

**Tabla 9 ESTIMACION DEL ANALISIS DE COVARIANZA SOBRE EL CAMBIO
EN LA LEPTINA SEGÚN TRATAMIENTO.**

Variable dependiente: LEPTINA pg/ml FINAL

GRUPO	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
EJERCICIO + DIETA HIPO	1417.698(a)	212.9 42	982.184	1853.21 3
DIETA HIPO	1492.302(a)	212.9 42	1056.787	1927.81 6

a Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores:

LEPTINA pg/ml BASAL = 3936.56.

No obstante, al estratificar los casos de acuerdo a la edad en tres subgrupos (21-32 años, 33-44 años y 45-55 años) se observaron interacciones significativas entre subgrupos de edad y tratamientos, tanto para los porcentajes de cambio en grasa corporal como para leptina.

De acuerdo con los datos de la tabla 10, es fácil advertir que en conjunto el promedio del porcentaje de cambio de la leptina fue de 55.7% en el grupo tratado

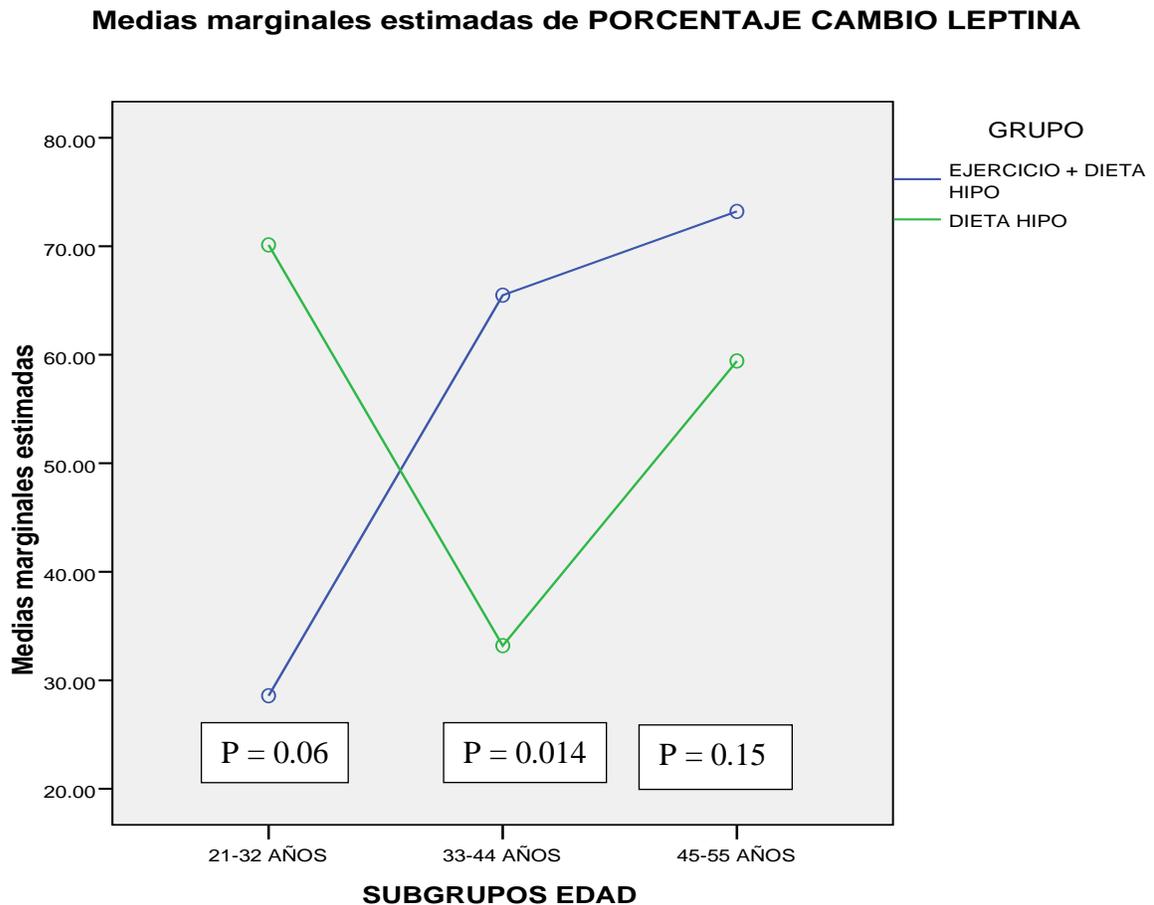
con ejercicio+dieta vs 54.2% sólo con dieta ($p = 0.80$); sin embargo, observando los porcentajes desglosados por subgrupo de edad la impresión es muy distinta a la general. Véase que en la paciente del subgrupo 21-32 años tratada con ejercicio+dieta el efecto sobre la leptina apenas fue de una disminución del 28.5% pero en el mismo subgrupo tratado sólo con dieta el efecto fue de -70.1% ($p = 0.06$); empero, dentro del subgrupo de 33-44 años de edad tratado sólo con dieta el efecto sobre la leptina alcanzó una disminución del 33.1% y, en contraste, las tratadas con ejercicio+dieta el efecto fue del 65.4% ($p = 0.014$). Por último, en el subgrupo de 45-55 años la dieta sola disminuyó la leptina basal en 59.4% vs -73.2% lograda con ejercicio+dieta ($p = 0.15$).

**Tabla 10 PORCENTAJE DE CAMBIO EN EL % DE LEPTINA BASAL-FINAL
SEGÚN SUBGRUPOS DE EDAD Y TRATAMIENTO.**

Grupo	Edad (n)	Medición		% cambio
		Basal	Final	
Ejercicio+dieta	21-32 (n =1)	6020.0	4300.0	- 28.5
	33-44 (n = 9)	3844.4	1294.4	- 65.4
	45-55 (n= 6)	3841.6	1152.5	- 73.2
Dieta	21-32 (n =3)	2066.6	555.0	- 70.1
	33-44 (n = 3)	3333.3	2200.0	- 33.1
	45-55 (n= 10)	4610.0	1543.0	- 59.4

Véase (Grafica 3) la interacción significativa edad*tratamiento ($p = 0.02$), nótese que con ejercicio + dieta conforme aumenta la edad mayor es el efecto en la disminución de la leptina mientras que con dieta sola es al contrario excepto en el subgrupo de 45-55 años.

GRAFICA 7 Interacción Edad Por Grupo De Tratamiento Sobre Los Porcentajes De Cambio En El Porcentaje De Leptina



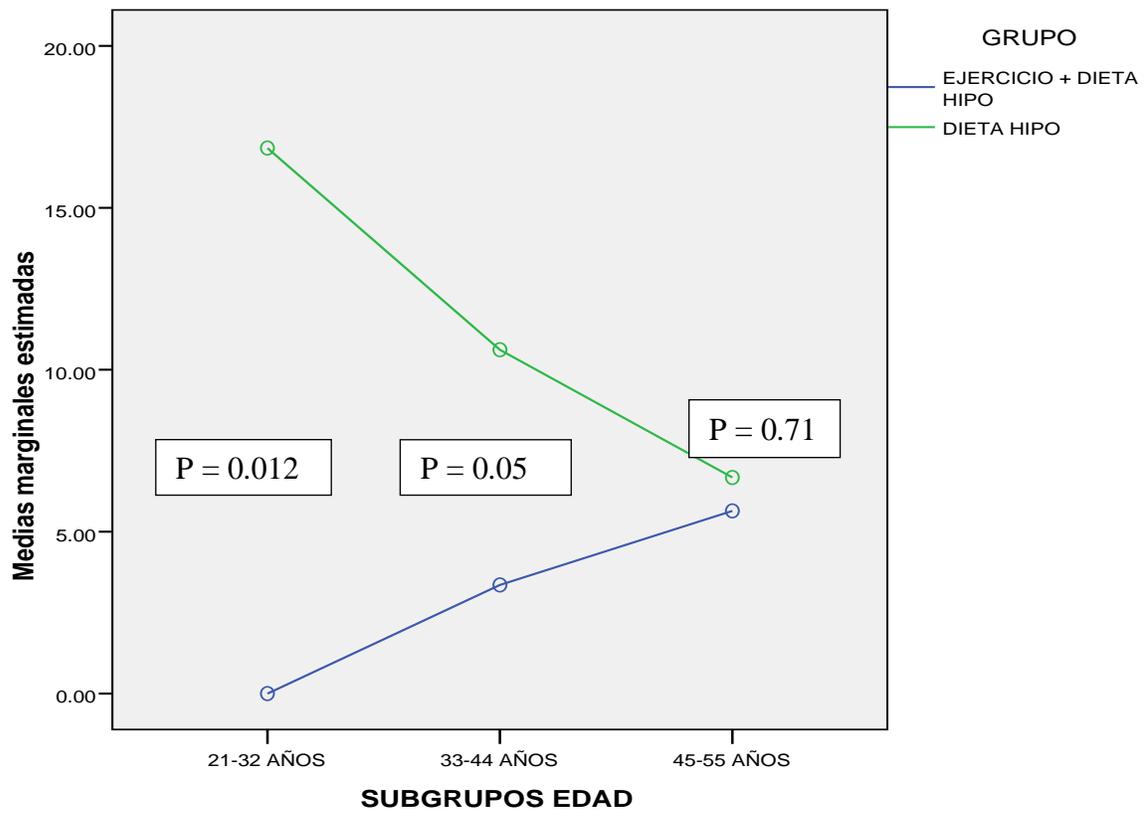
Véase ahora (tabla 11) que el porcentaje de disminución de la grasa corporal ascendió correlativamente al aumentar la edad dentro del grupo tratado con ejercicio + dieta; en contraste, dentro del grupo sólo con dieta el efecto sobre la disminución de la grasa fue menor conforme se incrementó la edad ($p = 0.06$ para la interacción). Desde luego es notable que los efectos fueron más grandes en el grupo sólo con dieta, pero ello sólo fue significativo al comparar los subgrupos de 21-32 años ($p = 0.012$) y de 33-44 años ($p = 0.05$) y no en los de 45-55 años ($p = 0.71$), ver Grafica 4.

Tabla 11 PORCENTAJES DE CAMBIO EN EL % DE GRASA CORPORAL BASAL-FINAL SEGÚN SUBGRUPOS DE EDAD Y TRATAMIENTO.

Grupo	Edad (n)	Medición		% cambio
		Basal	Final	
Ejercicio+dieta	21-32 (n =1)	42.5	42.5	0.0
	33-44 (n = 9)	39.5	38.2	- 3.3
	45-55 (n= 6)	42.0	39.9	- 5.6
Dieta	21-32 (n =3)	38.7	32.1	- 16.8
	33-44 (n = 3)	40.4	36.0	- 10.6
	45-55 (n= 10)	42.1	39.1	- 6.6

GRAFICA 8 Interacción Edad Por Grupo De Edad Por Grupo De Tratamiento Sobre Los Porcentajes De Cambio En El Porcentaje De Grasa Corporal

Medias marginales estimadas de PORCENTAJE CAMBIO GRASA CORPORAL



DISCUSION

Este es un estudio de intervención, deliberada longitudinal, en paralelo prospectivo para conocer la relación que existe entre los niveles de leptina y su correlación con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa en pacientes con un régimen de restricción calórica y una combinación del mismo régimen con un programa de actividad física aeróbica.

Como se describe en el capítulo correspondiente a los resultados, las variables utilizadas en el presente trabajo fueron: peso, niveles de leptina, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, restricción calórica y actividad física controlada.

En cuanto al género todas las pacientes son del sexo femenino. Con una edad promedio de 42.3+/- 9.3 años. Todas con obesidad con un IMC promedio 33.0 detectándose un correlación directamente proporcional con el % de grasas corporal, como es lo esperado.

De acuerdo a Constantine et al (5) también se apreció una modificación el IMC con disminución de la misma esto ya que depende directamente del peso y del porcentaje de grasa, con lo cual al disminuir debido a las dos intervenciones este se modificaría.

Tal es el caso de los niveles de leptina los cuales se vieron reducidos en ambos grupos siendo significativas las reducciones. Con un porcentaje de cambio hacia la baja con 55.7% en promedio para el grupo tratado con ejercicio mas dieta contra 54.2% del grupo con dieta. Esto de acuerdo a lo descrito por Larry E. Miller y cols

(24) y Todd A. Hagobian y col (30) en 2009 ya que al implementar una estrategia doble es lo esperado que la reducción sea mayor.

Es también algo de notar que por grupo de edad el porcentaje de mayor cambio en el grupo tratado con dieta + ejercicio fue del 73.2% de 45-55 años, en comparación con el grupo de dieta que se presentó en edades entre 21-32 años.

Es importante destacar que se presentó un error tipo B esto en base al número de la muestra. Por lo que el estudio solo es válido para la población estudiada.

De acuerdo a lo obtenido se cumplió lo esperado ya que la secreción de leptina se ve influenciada por muchos factores no solo por la reducción de peso o porcentaje de grasa, sino muchos factores más como lo es la edad.

CONCLUSIONES

Una vez expuestos y analizados los resultados concluimos que:

Se comprobó la hipótesis establecida ya que se presentó disminución de los niveles de leptina así como reducción del IMC y el porcentaje de grasa.

También se pudo apreciar que una disminución mayor en los niveles de leptina en el grupo con doble intervención que en el de intervención única.

Otro dato a destacar es el hecho de su correlación con la edad ya que el porcentaje de disminución de la grasa corporal ascendió correlativamente al aumentar la edad dentro del grupo tratado con dieta + ejercicio en contraste con el otro grupo.

También se detectó que en el grupo de dieta +ejercicio conforme aumenta la edad mayor es el efecto en la disminución de la leptina mientras que con la dieta sola es al contrario exceptuando al subgrupo de 45-55 años.

RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS

Aunque muchos estudios han sido publicados sobre los efectos del ejercicio y la dieta sobre la leptina, muchas preguntas siguen sin respuesta. Hay una necesidad de definir mejor la relación de la obesidad en a las respuestas de la leptina y adaptaciones al ejercicio. Con el fin de determinar la verdadera dinámica de las respuestas inducidas por el ejercicio de leptina, otros estudios deberían examinar las concentraciones de leptina durante mucho más tiempo después del ejercicio. Estos estudios deben incluir estrictos controles de balance de energía y un muestreo más frecuente. Hay una necesidad de más estudios para comparar los efectos del ejercicio aeróbico en comparación con la resistencia, con o sin régimen de la dieta sobre los factores endocrinos leptina y otras que puedan incidir sobre la regulación de la leptina. Es importante señalar la relación entre los cambios de la leptina y la evolución de algunos factores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria en individuos obesos.

Por tal motivo los estudios actuales deben enfocarse como factor de prevención en personas susceptibles a la ganancia de peso o riesgo de obesidad para evitar la incidencia de todos los factores de riesgo que la acompañan.

La obesidad tiene una base biológica que gracias al descubrimiento y caracterización de la leptina, podrá seguirse investigando y con seguridad revelará muchas sorpresas mientras tienen lugar más avances en la biología molecular que conduzcan esclarecer por completo todos los mecanismos implicados en la regulación de la ingestión, el equilibrio energético y la conducta ingestiva; así será

factible la prevención de la obesidad y por tanto la reducción de los padecimientos relacionados con ella. Es necesario realizar estudios a más largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. **Barbany, M y Foz, M.** (2002) *Obesidad, clasificacion y diagnostico.* : Anales sistema sanitario de salud, , Anales Sistema Sanitario de Navarra, España Vol. 25.
2. **Javier., Castellanos.** (2001) *NORMA OFICIAL MEXICANA 174.*: Instituto Nacional De Salud Publica, MEXICO .
3. **Insua, M Fernanda y Karina, Fuks.** (2007) *RESTRICCION CALORICA: UNA REVISION.*,: NutrilInfo, , NUTRINFO, Mexico Vol. 1, págs. 1-7.
4. **E. Simon, A.S. del barrio.** (2002) *LEPTINA Y OBESIDAD.*: Anales Del Sistema Sanitario de Salud De Navarra, , Anales del sistema Sanitario de Navarra, España Vol. 25, págs. (25)53-64.
5. **F, Rahmani Nia, Z, Hojjat y B, Rahnama N and Soltani.** (2009) *Leptin, heart diseases and exercise.* 1, Iran : World Journal Sport Science, , Wordl Journal Sport Science, Vol. 2, págs. 13-20.
6. **Juan, Rivera, Lucia, Cuevas y Teresa, Shamah.** (2006) *Encuesta Nacional De Salud.*: Instituto Nacional De Salud Publica, MEXICO .
7. **Mahabir, Somdat, Daniel, Baer y Laura, Johnson.** (2007) *Body mas Index, Percent Body Fat and Regional Body Fat Distribution In Relation To Leptin Concentrations In Healthy, Non Smoking postmenopausal Women in a Feeding Study.*: Nutricional Journal, USA , Vol. 63.
8. **Organizacion Panamericana de la Salud.** (2002) *REV PANAM DE SALUD PUBLICA.*, WASHINGTON : REVISTA PANAMERICANA DE SALD PUBLICA, , Vol. 12.

9. **S, Barquera F.** *OBESIDAD EN EL ADULTO.* (2003) Instituto Nacional de Salud Publica, , INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA, Mexico Vol. 1, págs. 37-46.
10. **T.L.S., Visscher.** (2008) *The Role Of Prevention In Counteracting The Obesity Consequienses.* Obesity Facts, Reino Unido, Vol. 1. 205
11. **S, Svacina.** (2008) *Obesity Treatment and Dardiovascular Risks of Obese Patients.,* : Obesity Facts, Republica Checa, Vol. 1. 203
12. **C., Sanchez-Castilo.** (2004) *Epidemiologia de la Obesidad.* Anales del Sistema Sanitario de Salud de Navarra, España Vol. 25, pág.4.
13. **Tsoigos Constantine, Hainer Vojtech Basdevant Arnaud.** (2008) *Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guideline.,* Europa : Obesity Facts, , Nutricion clinica, Vol. 1, págs. 37-46.
14. **Bes-Rastrollo Maira, Sanchez-Villegas Almudena.** (2006). *Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort.,*: American Journal Of Clinical Nutricion, American Journal Clinical Nutricion, USA Vol. 1, págs. 83:362-70.
15. **Frigolet Ma E, Vaquez Vela.** (2006). *Señalización de la Leptina.* ,: Revista De Educacion Bioquimica, , Revista de Educacion Bioquimica, Mexico Vol. 25, pág. 25;2.
16. **Cesar, Sanches M Julio.** (2005) *Perfil Fisiologico de la Leptina.:* Colombia Medic, Colombia Med, Colombia, Vol. 36, págs. 36;50-59.
17. **Miguel, B Calvo San, N, Alonso y R, Iglesias.** (2005) *Leptina; implicaciones clinicas.:* Hospital Universitario Rio Hortega, , Hospital Universitario Rio Ortega Valladolid, España Vol. 1, pág. 12.

- 18.. **Gisel, Ovies, Olga, Verdeja y Felipe, Santaana.** (1999) *Leptina y Reproduccion*,: Revista Cubana De Endocrinologia, Cuba , Vol. 10.
19. **Sachez-Margalet Victor, Fernandez Riegos Patricia.** (2006), *Leptina y sistema inmune.* Revista española de obesidad, España; pág. 4(4);221:230.
20. **L. Rosado, J.B. Monteiro, R. Iglesias.** (2006) , *Efecto de la Leptina en el Tratamiento de la Obesidad e influencia de la Dieta en la Secrecion y accion de la Hormona.* Nuricion Hospitalaria, Mexico; Vol. 21, págs. 21(6):686-693.
21. **C., Almanza Perez J., y otros.** (2008) *Leptina y Su Relacion Con La Obesidad y La Diabetes Mellitus Tipo 2.*: Gaceta Medica De Mexico, Gaceta Medica Mexicana, Mexico Vol. 144, págs. 535-542.
22. **S, Kolok y Drent, jakobsdotri M.L** (2007) *The Role of Leptin and Ghrelin in The Regulation Of Food Intake And Body Weight In Humans: A Reviw.*: Obesity Review, Obesity facts, USA Vol. 8, págs. 106-116.
23. **I., Caterson.** (2003) *Obesity an earling problem.* Obesity Facts, Diabetes, obesity and metabolism, USA Vol. 5, pág. 5:237.
24. **Larry, E. Miller y Joanne, J. Volpe.** (2009) *Antropometric And Leptin Changes In Women Following Different Dietary Approaches To Weight Lost.* Obesity, obesity USA , Vol. 17, pág. 17:1.
25. **Mireya, Zavala Laya.** (2008) *Fisiologia De La Leptina En El Control De La Ingesta y Homeostasis Energetica Como Enfoque Hacia La Prevencion De la Obesidad.*: Medicrit , Medicrt , Mexico Vol. 5, págs. 5(2):74-81.

26. **Villa, Antonio R.** (2004) *Estimacion y Proyeccion De La Prevalencia De Obesidad En Mexico A Traves De La Mortalidad Por Enfermedades Asociadas.* Gaceta Medica, , Gaceta medica, Mexico Vol. 2, págs. 2:21-25.
27. **P., Schrauwen.** (2000) *The Rol Of The High Fat Diets And Physical Activity In The Regulation Of Body Weight.*,: Journal Of Nutrition, , Jpurnal of nutricion, USA Vol. 4, págs. 417-423.
28. **J., Prentice A.** (2005) *Obesity In Britain: Gluttany Or Sloth.* British Medical Journal, , British medical journal, Londres, Vol. 31, págs. 31:347-439.
29. **D, Allison.** (2004), *Obesity in North America an Overview.*, Clinic Medical Of North America, Medical clinic of North america, USA :Vol. 84, págs. 84:305-332.
30. **A, Hagobian Todd, G, Sharoff Carrie y Stephens., Brooke R.** (2009), *Efects Of Exercices An Energy Regulation Hormones And Appetite In Men And Women.* American Journal of Physiology, American Journal physiologi regulation, Usa : Vol. 2, págs. (2) 233-242.
31. **Bousadia A, Chamari K, Zaouali M.** (2008) *Review On Leptin And Adiponectin Responses And Adaptations To Acute And Chronic Exercise.* British Journal Sport Medicine, British Journal sport, London :Vol. 1, págs. 12-22.
32. **Salud, Secretaria De.** *Acuerdo Nacional Para La Salud Alimentaria.* Mexico : Secretaria de Salud, 2010.

ANEXOS

DETERMINACION DE LEPTINA HUMANA

- Checar hoja de registro para ver el No de muestras a procesar.
- Pipetear 100 μ l de amortiguador de ensayo en el pozo S0 estandar)
- Pipetear 100 μ l de estándar de leptina en los pozos No 1 al No 7 de acuerdo a las concentraciones (12500, 6250, 3125, 1562, 781, 391, 195 pg/ml, respectivamente a cada pozo)
- Pipetear 100 μ l de las muestras en los pozos consecutivos.
- Golpear ligeramente la placa para mezclar el contenido.
- Sellar la placa e incubar a 37°C 1 hr.
- Vacie el contenido de los pozos y lavar con 400 μ l de amortiguador de lavado a cada pozo, repetir el lavado a 6 veces. Después del lavado final, escurrir la placa sobre una servilleta.
- Pipetear 100 μ l de anticuerpo marcado en cada pozo menos el blanco.
- Sellar la placa e incubar a 4°C por 30 minutos.
- Vaciar el contenido y lavar con 400 μ l de amortiguador de lavar 9 veces y escurrir sobre un servilleta.
- Adicione el TMB sustrato a cada pozo.
- Incubar por 30 min a temperatura ambiente en la oscuridad.
- Adicione 100 μ l de solución paro a cada pozo.

TABLA 12 DETERMINACION DE NIVELES DE LEPTINA.

PLACA LEPTINA						
Nº pte	NOMBRE PACIENTE	POZO	FILTRO 450NM	promedio	(-DO) H2O	pg/ml
	BLANCO (AGUA)	1A	0.045	0.045	0.045	
	BLANCO (AGUA)	1B	0.045			
	CALIBRAR (BUFFER)	1C				
	CALIBRAR (BUFFER)	1D				
	CONTROL 1 (12,500 pg/ml)	1E				
	CONTROL1a (12,500 pg/ml)	1F				
	CONTROL 2 (6,250pg/ml)	1G				
	CONTROL 2a (6,250pg/ml)	1H				
	CONTROL 3 (3,125pg/ml)	2A				
	CONTROL 3a (3,125pg/ml)	2B				
	CONTROL 4 (1,562 pg/ml)	2C				
	CONTROL 4a (1,562 pg/ml)	2D				
	CONTROL 5 (781 pg/ml)	2E				
	CONTROL 5a (781 pg/ml)	2F				
	CONTROL 6 (391 pg/ml)	2G				
	CONTROL 6a (391 pg/ml)	2H				
	CONTROL 7 (195 pg/ml)	3A				
	CONTROL 7a (195 pg/ml)	3B				
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						