



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**LEPTINA, POSIBLES RELACIONES CON LA HIPERTENSIÓN Y EL
SINDROME METABÓLICO**

**POTENTIAL RELATIONS BETWEEN LEPTIN, ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC
SYNDROME**

Autor

DAVID BERDÚN HERNÁNDEZ

Director

MANUEL GUERRA SÁNCHEZ

Codirectora

PILAR LASALA CALLEJA

ABREVIATURAS

AACE: American asociation of clinical endocrinologists

AMPA: Automedida de la presión arterial

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II

ATPIII: Adult treatment panel III

BB: Betabloqueante

cHDL: High density lipoprotein colesterol

cLDL: Low density lipoprotein cholesterol

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EEUU: Estados Unidos

EGIR: European group for the study of the insulin resistance

ESH/ESC: Sociedad Europea Hipertensión/ Cardiología

FA: Fibrilación auricular

HOMA: Homeostasis model assessment

HTA: Hipertensión Arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IDF: International diabetes federation

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IRC: Insuficiencia renal crónica

LADA: Latens autoimmune diabetes on adult

MAPA: Medida automática de la presión arterial

MODY: Maturity onset diabetes of the young

OB: Obese Gene

OMS: Organización mundial de la salud

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

PAS: Presión arterial sistólica

SM: Síndrome metabólico

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

RESUMEN

La leptina es una hormona que después de descubrirse en 1994 ha sido base de multitud de estudios en los que analizar las posibles aplicaciones que podría tener en la medicina moderna debido a la gran cantidad de funciones que realiza en el organismo.

Este trabajo se ha centrado en analizar las posibles relaciones que existen entre esta hormona y patologías tan prevalentes en nuestro medio como la hipertensión, el síndrome metabólico o la diabetes.

Se ha utilizado una muestra de 745 pacientes recogida de la Unidad de Hipertensión del Hospital Universitario Lozano Blesa, los cuales tenían determinaciones de leptina (como variable principal) entre otras en su primera visita a la unidad.

Después de la utilización de los métodos de Pearson, Chi cuadrado y t de student, se han obtenido relaciones estadísticamente significativas entre la leptina y el patrón dipper sistólico ($p < 0.0002$), entre la leptina y el HOMA (siendo más potente en mujeres) y entre la toma de diversos fármacos antihipertensores y el patrón dipper.

Por todo ello concluimos que existen relaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas, lo que nos llevaría a recomendar la realización de más estudios que analicen los mecanismos de acción que subyacen a estas posibles relaciones.

PALABRAS CLAVE

Leptina. Hipertensión arterial. Diabetes. Síndrome metabólico. Colesterol. Glucemia. HDL. Riesgo cardiovascular. HOMA. Sulfonamidas. ARA-II. Antagonistas del calcio. Beta bloqueantes. IECAs. Tiazidas.

ABSTRACT

After the discovery of leptin in 1994, there has been a lot of studies looking for the possibilities that leptin could have when applied to modern medicine, due to the big amount of functions that leptin does in the organism.

This study is focused in the analysis of the potential relations that could exist between leptin and important pathologies in our environment like arterial hypertension, metabolic syndrome and diabetes.

A sample of 745 patients from the hypertension unit of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, has been used in the study. All the patients had leptin (as the prime factor) as well as other determinations, analyzed in their first visit to the unit.

After using Pearson, Chi-square and t-student methods, we found significant relations between leptin and dipper pattern in systolic pressure ($p < 0.0002$), also between leptin and HOMA (being stronger on females). And finally between the administration of some antihypertensive drugs and dipper pattern.

All being said, we conclude that significant relations between the studied factors has been proved, so we would recommend that other studies are needed to analyse the mechanisms which originate those relations.

KEY WORDS

Leptin. Arterial hypertension. Diabetes. Metabolic syndrome. Cholesterol. Glucose. HDL. Cardiovascular risk. HOMA. Sulphonamides. Angiotensin receptor antagonist II. Calcium antagonists. Beta blockers. Inhibitor of angiotensin-converting enzyme. Thiazides.

INDICE

I-Introducción.....	7
<u><i>I.1-Hipertensión Arterial</i></u>	7
<i>I.1.1-Concepto HTA</i>	7
<i>I.1.2-Epidemiología</i>	7
<i>I.1.3-Etiología</i>	10
<i>I.1.4-Clínica</i>	11
<i>I.1.5-Diagnóstico</i>	11
<i>I.1.6-Tratamiento</i>	12
<u><i>I.2-Síndrome Metabólico</i></u>	15
<i>I.2.1-Concepto</i>	15
<i>I.2.2-Epidemiología</i>	15
<i>I.2.3-Diagnóstico</i>	15
<i>I.2.4-Efectos del Síndrome Metabólicos en el organismo</i>	16
<u><i>I.3-Diabetes</i></u>	17
<i>I.3.1-Concepto</i>	17
<i>I.3.2-Epidemiología</i>	17
<i>I.3.3-HOMA</i>	17
<u><i>I.4-Leptina</i></u>	18
<i>I.4.1-Concepto</i>	18
<i>I.4.2-Fisiología</i>	18
<i>I.4.3-Aplicaciones de la leptina</i>	19
II-Objetivos.....	20
III-Material y Métodos.....	21
IV-Resultados.....	21
<u><i>IV.1-Estudio Descriptivo</i></u>	21

<i>IV.2-Estudio de Asociación</i>	24
<i>IV.2.1-Correlación Lineal de Pearson</i>	24
<i>IV.2.2-Chi cuadrado</i>	25
<i>IV.2.3-Prueba t de student para dos muestras</i>	28
V-Discusión.....	33
VI-Conclusiones.....	35
VII-Bibliografía.....	36

I-Introducción

1-Hipertensión Arterial

1.1-Concepto HTA

La hipertensión arterial (HTA) se define como el aumento de los niveles de la presión arterial de forma constante, por encima de unos valores preestablecidos, los cuales son idénticos para jóvenes, adultos y ancianos, únicamente variando en los niños. Estos valores se sitúan actualmente en (1):

- **Mayores de 140 mmHg** para la presión arterial sistólica
- **Mayores de 90 mmHg** para la presión arterial diastólica

Hoy en día existen, además, categorías en las que podemos clasificar esta HTA para una definición más específica (2):

- Normal → PAS < 120 y PAD < 80
- Elevada → PAS 120-129 y PAD < 80
- HTA Estadio 1 → PAS 130-139 y PAD 80-89
- HTA Estadio 2 → PAS ≥ 140 y PAD ≥ 90

1.2-Epidemiología

La HTA es una patología extremadamente prevalente en la población general, como se puede comprobar en los datos observados en países como EEUU, donde el 46% de la población padece HTA (3), o incluso en España, llegando hasta el 42.6% (4) los mayores de 18 años afectados por esta patología.

En la tabla 1 se observan diversos factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de HTA.

Tabla 1: Factores de riesgo de la HTA (5).

Factores de riesgo
<i>Sexo masculino</i>
<i>Edad (varones, ≥ 55 años; mujeres, ≥ 65 años)</i>
<i>Tabaquismo</i>
<i>Dislipemias</i>
<i>Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl), y/o</i>
<i>cLDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl), y/o</i>
<i>cHDL: varones, $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl); mujeres, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl), y/o</i>
<i>Triglicéridos $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)</i>
<i>Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)</i>
<i>Prueba de tolerancia a la glucosa, alterada</i>
<i>Obesidad (IMC ≥ 30)</i>
<i>Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal: varones, ≥ 102 cm; mujeres, ≥ 88 cm)</i>
<i>Historia familiar de ECV prematura (varones, < 55 años; mujeres, < 65 años)</i>

Estos factores de riesgo son realmente importantes dada la relación directa que tiene la HTA con el riesgo cardiovascular y el Síndrome Metabólico (6). A parte de los más significativos ya nombrados en la Tabla 1, existen otros factores como la dieta o el estilo de vida que pueden afectar a la HTA. Esto se demuestra por las diferencias significativas que se encuentran en la prevalencia de la HTA en diferentes países (6).

1.3-Etiología

Las causas se pueden clasificar en dos grandes grupos (7):

- HTA esencial o idiopática: Constituye entre el 80-95% de los diagnósticos de HTA. Tiende a ser de carácter familiar y posiblemente se dé por la interacción de factores ambientales y genéticos. La prevalencia de la misma aumenta con el envejecimiento.
- HTA secundaria: Se trata de las HTA que vienen precedidas por un trastorno de otra localización, como muestra la tabla 2.

Tabla 2: Causas secundarias de hipertensión arterial y sistólica (7).

Renales	Enfermedades de parénquima (quistes renales) que incluyen la nefropatía poliquística, tumores renales (que incluyen los secretores de renina); uropatía obstructiva
Renovasculares Suprarrenales	Displasia fibromuscular arterioesclerótica Aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, deficiencia de; 17 α -hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa, deshidrogenasa de 11-dihidroxiesteroide (por regaliz) y feocromocitoma
Coartación aórtica Apnea hipnica obstructiva Preeclampsia/eclampsia Neurógenas	Psicógenas, síndrome diencefálico, disautonomía familiar, polineuritis (porfiria aguda, saturnismo); hipertensión intracraneal aguda, sección aguda de médula espinal
Endocrinas diversas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, acromegalia
Fármacos	Estrógenos en dosis altas, corticoesteroides, descongestivos, anorexígenos, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminoxidasa, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos y cocaína

1.4-Clínica

En términos generales la HTA es asintomática, pero puede ocasionar diversas complicaciones tanto a corto como a largo plazo. Por ello es importante un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado a cada paciente (3).

- A corto plazo: Cefaléas, Ictus, Amaurosis fugax, Ceguera, etc.
- A largo plazo: Alteraciones cardíacas (HVI), insuficiencia cardíaca, aneurismas, IRC, isquemia, etc (8).

1.5-Diagnóstico

El diagnóstico de la HTA se realiza mediante el uso único o conjunto de las siguientes técnicas:

- **Medida de la tensión in situ:** La mayor parte de los diagnósticos se realizan en mediante el uso de esfigmomanómetros semiautomáticos (deben de estar validados según los protocolos estandarizados) en la consulta de atención primaria (5). Para un buen diagnóstico serán necesarias dos tensiones elevadas tomadas en consultas separadas por varias semanas (2 o más).
- **Medida de la tensión fuera de la consulta o ambulatoria:** La utilidad de este tipo de medida radica principalmente en la separación del ambiente médico

con la toma de la tensión, intentando evitar así la HTA de bata blanca (provocada por el nerviosismo que le produce al paciente estar frente a un médico). En este tipo de toma de tensión los niveles de corte pasan a ser PAS>135 mmHg y PAD>85 mmHg. Se pueden utilizar dos métodos (9):

- AMPA: Se le dan al paciente una serie de indicaciones para que se tome la tensión de forma autónoma en su domicilio (ambiente familiar), 3 veces al días, en días alternos hasta la próxima consulta.
- MAPA: Se le coloca al paciente un Holter de presión de 24 horas en la consulta que tomará la PA cada cierto tiempo permitiéndonos conocer las variaciones de la misma durante el día y la noche (10).

La colocación del Holter de presión (MAPA) permite valorar el patrón circadiano de la presión arterial. Si el descenso de la PA durante el descanso con respecto al período de actividad, es superior al 10%, se dice que tiene un patrón de descenso (dipper). Si no se presenta descenso se dice que sigue un patrón no dipper.

La clasificación dipper de los hipertensos es muy importante porque tiene valor pronóstico. El Patrón no dipper tiene peor pronóstico que el dipper, en cuanto a morbilidad y mortalidad vascular. Se ha descrito una mayor frecuencia de un patrón circadiano anormal en determinados subgrupos de hipertensos entre otros los asociados diabetes y a Síndrome metabólico. La ausencia del patrón dipper puede afectar al 40-60% de los hipertensos, junto con su implicación pronóstica conlleva la posibilidad de individualizar el tratamiento antihipertensivo y restablecer el perfil circadiano fisiológico y la posibilidad de mejorar el pronóstico más allá del control de la PA en clínica (10).

Para que la toma de la tensión refleje valores verdaderos se deberán seguir una serie de indicaciones que se detallan en la tabla 3:

Tabla 3: Indicaciones para la medición de la presión arterial en la consulta (5).

Medición de la presión arterial en consulta

Cuando se mida la PA en la consulta, se tomarán las siguientes precauciones:

- Permitir que el paciente se siente durante 3-5 min antes de comenzar a tomar las mediciones de la PA
- Tomar como mínimo dos mediciones de PA, con el paciente sentado, dejando 1-2 min entre las mediciones; si los valores son muy diferentes, se toman mediciones adicionales. Considerar el cálculo del valor promedio de la PA si se cree necesario
- Tomar mediciones repetidas de la PA para mejorar la precisión en pacientes con arritmias, como la FA
- Utilizar un manguito de presión de tamaño estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo), pero disponer de uno grande y otro pequeño para brazos gruesos (circunferencia de brazo > 32 cm) y delgados
- Colocar el puño al nivel del corazón sea cual sea la posición del paciente
- Si se emplea el método auscultatorio, utilizar los ruidos de Korotkoff de fase I y V (desaparición) para identificar la PA sistólica y diastólica, respectivamente
- Medir la PA en ambos brazos en la primera consulta para detectar posibles diferencias. En tal caso, tomar como referencia el brazo con el valor más alto
- En la primera consulta, medir la PA 1 y 3 min después de que el paciente asuma la bipedestación, en caso de ancianos, diabéticos y con otras entidades en que la hipotensión ortostática sea frecuente o se sospeche

1.6-Tratamiento

El tratamiento de la HTA se puede dividir en dos grandes grupos (2):

- **No farmacológico:** Este tipo de tratamiento se consigue mediante estrategias de comportamiento dirigidas a realizar cambios en los hábitos de la vida diaria del paciente (dieta, sedentarismo). Este tipo de tratamiento va dirigido a pacientes con riesgo elevado de desarrollar una hipertensión o a aquellos que tienen una hipertensión diagnosticada de carácter leve (cuyo objetivo sería reducir ligeramente los niveles de PA) (11). Dentro de las recomendaciones más importantes que podemos dar dentro de este grupo tendríamos:
 - Pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad (Recomendación IA) (12).
 - Reducción de la cantidad de sodio en la dieta (Recomendación IA) (13)
 - Incremento de la actividad física de forma estructurada (Recomendación IA) (14,15)
- **Farmacológico:** Existen diversos fármacos que se pueden utilizar para el control de la hipertensión arterial:
 - Betabloqueantes
 - Antagonistas del Calcio: Que a su vez pueden ser dihidropiridínicos o no dihidropiridínicos.
 - Diuréticos
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
 - Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)
 - Antialdosterónicos

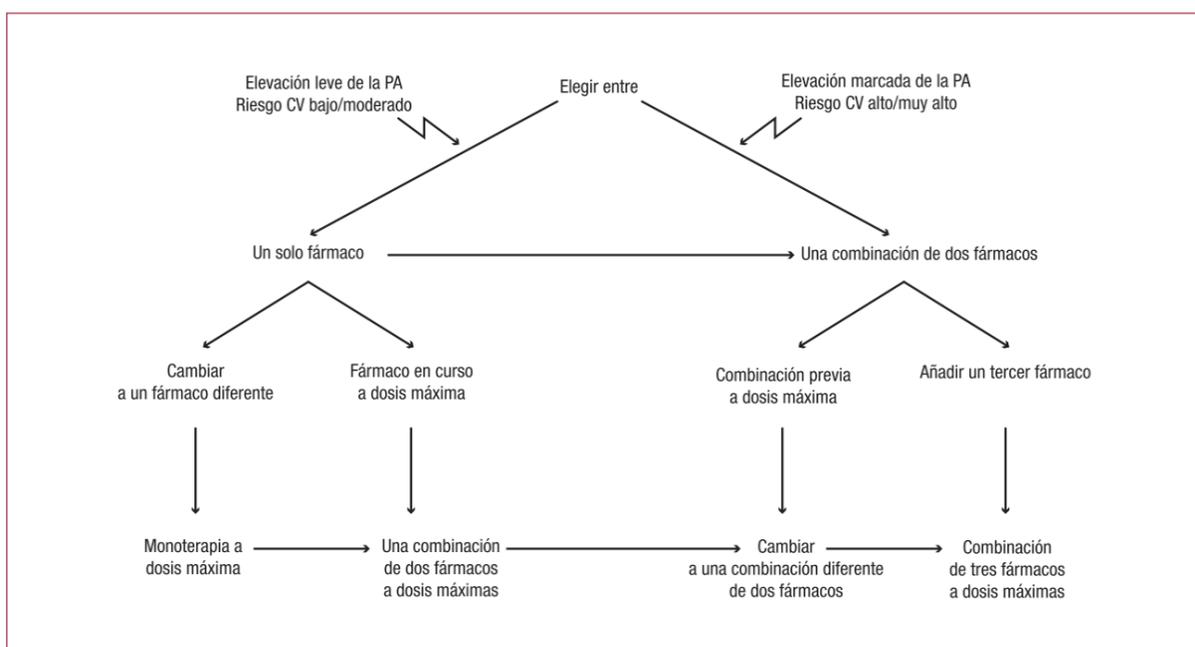


Figura 1: Algoritmo de elección de fármacos para el tratamiento de la HTA según la EHC/ESC 2013 (5).

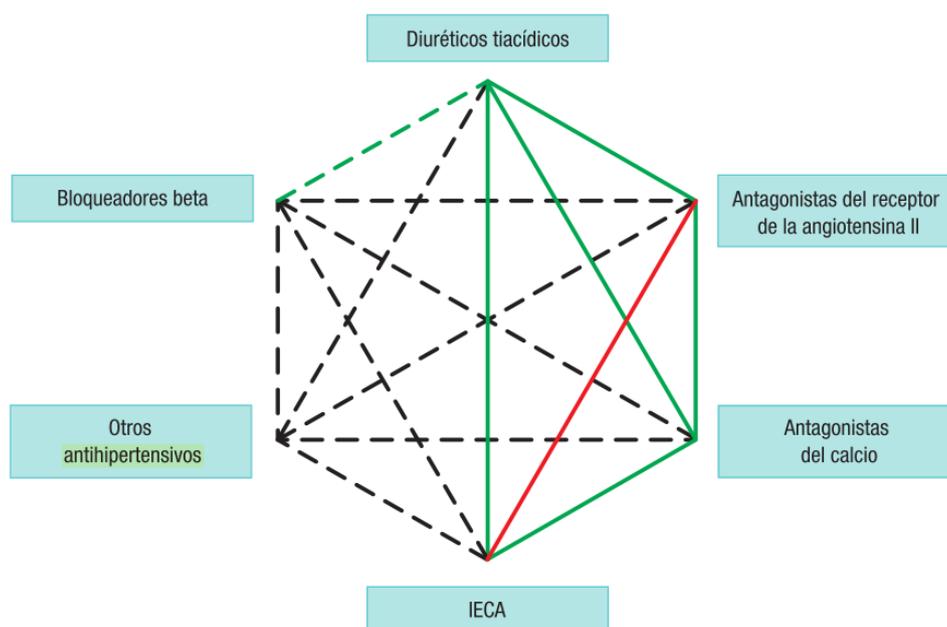


Figura 2: Combinaciones posibles de clases de fármacos antihipertensivos. Líneas verdes continuas: combinaciones preferidas; línea verde discontinua: combinación útil (con algunas limitaciones); líneas negras discontinuas: combinaciones posibles pero menos probadas; línea roja continua: combinación no recomendada. (5)

2-Síndrome Metabólico

2.1-Concepto

El Síndrome metabólico no posee una definición estándar, ya que nunca se ha llegado a un acuerdo unánime sobre la misma. Por ello lo podemos definir con conceptos amplios que se concretan según los diferentes consensos o guías a las que podemos acudir. Es por tanto, una agrupación o interconexión de factores fisiológicos, metabólicos, químicos y clínicos (16) que incrementan de forma directa el riesgo cardiovascular y la mortalidad asociada a él (17).

2.2- Epidemiología

La prevalencia del Síndrome Metabólico en España es del 31% (18), siendo ligeramente superior en los varones (32%), que en las mujeres (29%). Es por ello, un síndrome importante dentro de nuestra población, más si cabe al considerar los riesgos que puede conllevar para la salud.

2.3-Diagnóstico

Al principio, el síndrome metabólico existía más como un concepto que como un diagnóstico como tal (19). Fue más adelante cuando se crearon las distintas guías y consensos que

tenemos hoy. El síndrome metabólico empezó a ser visto como un diagnóstico objetivo siguiendo unos parámetros, en las tablas 4 a 8 se muestra como los parámetros que se utilizan para el diagnóstico del síndrome metabólico varían en dependencia de la guía a usar (20):

Tabla 4: Criterios diagnósticos de la OMS (21).

<p>Presencia de diabetes mellitus, glucemia basal alterada, intolerancia glucídica o insulinoresistencia (captación de glucosa < 25% tras <i>clamp</i> euglucémico-hiperinsulinémico) Además, 2 o más de estos factores: Índice masa corporal > 30 y/o índice cintura-cadera > 0,9 (varones) o > 0,85 (mujeres) Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o cHDL < 35 mg/dl (varones) o < 39 mg/dl (mujeres) Presión arterial ≥ 140/90 mmHg Microalbuminuria ≥ 20 µg/min o albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g</p>
--

Tabla 5: Criterios diagnósticos según el EGIR (22).

6:	<p>Presencia de insulinoresistencia (insulinemia basal > percentil 75), en población no diabética Además, 2 o más de estos factores: Perímetro de cintura ≥ 94 cm (varones) o ≥ 80 cm (mujeres) Triglicéridos ≥ 175 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl o tratamiento específico Presión arterial ≥ 140 /90 mmHg o tratamiento específico Glucemia basal ≥ 110 mg/dl (no diabetes)</p>	Tabla Criterios
----	--	--------------------

diagnósticos de la ATPIII (23).

7:	<p>Presencia de 3 o más de estos factores: Perímetro de cintura > 102 cm (varones) o > 88 cm (mujeres) Triglicéridos ≥ 150 mg/dl cHDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres) Presión arterial ≥ 130/85 mmHg Glucemia basal ≥ 110 mg/dl</p>	Tabla
dela	<p>arterial, ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico o acantosis <i>nigricans</i> Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular Historia de diabetes gestacional o intolerancia glucídica Etnia no caucásica Estilo de vida sedentaria Edad > 40 años Parámetros alterados: Índice de masa corporal ≥ 25 y/o cintura > 102 cm (varones) u 88 cm (mujeres) Triglicéridos > 150 mg/dl cHDL < 40 mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres) Presión arterial > 130/85 mmHg Glucemia basal: 110-125 mg/dl o glucemia a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa: 140-200 mg/dl (se excluye diabetes)</p>	Tabla Criterios diagnósticos AACE(24).

Tabla 8: Criterios diagnósticos según IDF (25).

<p>Obesidad central (definida por perímetro de cintura ≥ 94 cm para varones europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas)* Además, 2 o más de los siguientes factores: Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico de esta alteración lipídica cHDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento específico para esta alteración lipídica Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente Glucemia basal ≥ 100 mg /dl o diabetes tipo 2 diagnosticada previamente</p>

2.4-Efectos del Síndrome Metabólico en el organismo

Como se había comentado anteriormente, el síndrome metabólico es un conjunto de factores que al aparecer en conjunto multiplican exponencialmente el riesgo cardiovascular. Cada uno de estos factores a su vez, es un factor de riesgo de forma independiente a los demás. Centrándonos en la obesidad (cintura abdominal), el aumento crónico de peso puede ocasionar alteraciones neurohormonales o en el circuito circulatorio (26). Estas alteraciones incluyen la activación del SRAA (27), niveles alterados de adipocitoquinas (28) (entre ellas la leptina) y de otras citoquinas proinflamatorias, así como la activación del sistema nervioso simpático. Esta última a su vez puede contribuir a aumentar la frecuencia cardíaca, la retención de sodio a nivel renal, el volumen sanguíneo o la precarga.

Por otra parte, aunque la resistencia a la insulina ha sido descartada dentro de la definición clínica del síndrome metabólico, su influencia en muchos de los factores del SM no puede ser obviada (29).

3-Diabetes

3.1-Concepto

La diabetes se define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia, causada por defectos en la secreción de insulina, en su acción o por ambas (30).

Por ello, dependiendo de los factores que produzcan esa diabetes, del tiempo de aparición, o de otros factores relacionados, podemos dividirla en distintos tipos:

- Diabetes Mellitus 1: Se caracteriza por una destrucción de las células β del páncreas, lo que conduce a una deficiencia absoluta de insulina. El 5-10% de los diagnósticos de diabetes son DM1. Su tratamiento principal es la insulina (31)
- Diabetes Mellitus 2: Puede ir desde una predominancia en la resistencia insulínica con una relativa deficiencia en su producción, hasta el caso contrario con una predominancia en la secreción de insulina. El 90-95% de los diagnósticos de diabetes son DM2. Los tratamientos pueden variar según el grado de la diabetes (yendo desde dieta hasta insulina, pasando por los antidiabéticos orales) (31)
- Otros: Dentro de este grupo se engloban otros tipos más específicos de diabetes y menos frecuentes como pueden ser la MODY con todas sus subclases, la diabetes gestacional o la diabetes tipo LADA.

3.2-Epidemiología

La prevalencia en España de la diabetes varía entre el 4.8-18.6% (32,33), siendo también una patología importante dentro de nuestra población.

3.3-HOMA

El HOMA (Homeostatic model assessment) es un método utilizado para calcular la función de las células β del páncreas y la resistencia a la insulina basándose en la glucosa basal, la insulina o las concentraciones de péptido C (34).

La relación entre la glucosa y la insulina en el estado basal refleja el balance que existe entre la salida de glucosa hepática y la secreción de insulina, que se mantiene mediante la retroalimentación entre el hígado y las células β (35).

Aunque no existe un nivel de corte generalizado para declarar un HOMA elevado, la correlación entre el HOMA y la resistencia a la insulina ha sido probada en diversas ocasiones convirtiéndolo en una herramienta muy útil a nivel clínico y epidemiológico.

4-Leptina

4.1-Concepto

En 1994 se descubrió el gen OB, el cual produce la leptina (36). La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo la cual regula varios procesos fisiológicos, entre los que se incluyen el apetito (ingesta de alimentos), el peso, funciones neuroendocrinas e incluso la glucemia (37). Este gen OB se encuentra localizado en el cromosoma 7 (7q31.3) y está compuesto por tres exones y dos intrones.

4.2- Fisiología

Los efectos de la leptina están mediados por la acción en los receptores de la leptina (LEPRs) expresados en el sistema nervioso central. Dentro de las muchas variantes del gen LEPR, se piensa que la isoforma LEPRB es la encargada de mediar todas las acciones de la leptina activando múltiples tipos de señalización intracelular (38).

El LEPR es un receptor tipo 1 de citoquinas el cual señala mediante una tirosin quinasa asociada, la Janus Kinase 2 (JAK2). La unión de la leptina al LEPR activa la JAK2, la cual fosforila tres residuos conservados de tirosina (Y985, Y1077 y Y1138) en el dominio intracelular del LEPR. Al fosforilarse, estos tres residuos se unen a diferentes proteínas señalizadoras, proceso mediante el cual comenzarán a darse todas las funciones antes mencionadas. (39)

Por ejemplo, las acciones de la leptina en el peso están mediadas principalmente por las neuronas gabaérgicas (aunque su localización aún no se ha concretado) y su rol en la pubertad lo realizan las neuronas que se encuentran en el núcleo ventral del hipotálamo. Por otra parte, los potentes efectos de la leptina en la homeostasis de la glucosa (dentro del contexto de obesidad y resistencia a la insulina) son predominantemente mediados por neuronas que expresan proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo (37).

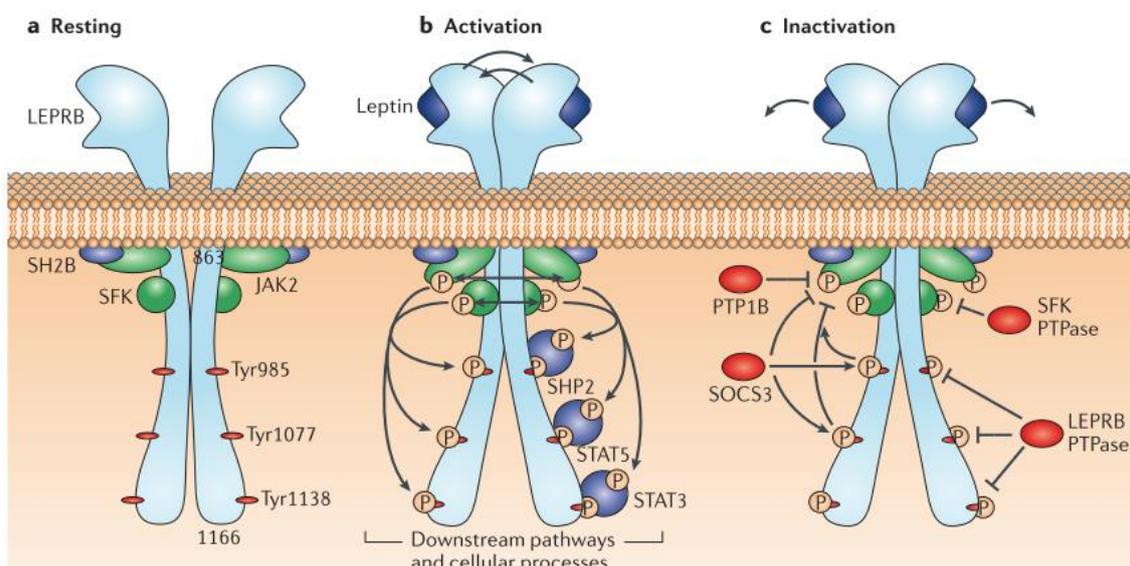


Figura 3: Activación y desactivación neuronal del receptor de la leptina (37).

4.3- Aplicaciones de la leptina

Desde el descubrimiento de la leptina, se han realizado múltiples estudios que nos han permitido conocer sus características y posibles usos. Comenzando con las diferencias en los niveles séricos en varones y mujeres (40), en pacientes con obesidad y peso normal (41) o en diabéticos (42), hasta llegar a estudios más recientes en los cuales ya se introduce la leptina como tratamiento a estudio de diversas enfermedades:

- En la lipodistrofia se ha comprobado que la terapia de reemplazo con leptina mejoró el control glucémico y disminuyó los niveles de triglicéridos en pacientes con esta enfermedad. A su vez se compensó la deficiencia en los niveles de leptina que contribuían al aumento de la resistencia insulínica y otras anormalidades metabólicas asociadas con la lipodistrofia severa (43).
- En el control de la resistencia insulínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya que la hiperleptinemia refleja resistencia a la leptina, que tiene un importante papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina observada en pacientes obesos con DM2 (44).
- En el tratamiento de la amenorrea de origen hipotalámico, la terapia con Metreleptin resultó en la recuperación de la menstruación y corrigió las anormalidades gonadales y tiroideas entre otras (45).
- Por último se ha observado en diversos estudios la relación entre la leptina y distintas patologías de ámbito psiquiátrico, como el aumento de la misma en el síndrome de estrés post-traumático o su disregulación en la depresión mayor con rasgos atípicos en pacientes obesos (43, 44). Estos hallazgos pueden llevar en un futuro al descubrimiento de nuevos tratamientos que puedan ayudar en la resolución de estas patologías.

II-OBJETIVOS

Estudiar en la base de datos creada en la unidad de Hipertensión del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en los pacientes hipertensos a los que se les solicito determinación de leptina en su primera visita los siguientes parámetros:

1. Prevalencia de Síndrome Metabólico
2. Prevalencia de Patrón dipper sistólico y de la PAM
3. Prevalencia de los fármacos más utilizados en la consulta de la Unidad de Hipertensión
4. Relación entre los niveles de leptina y los niveles de las distintas variables cuantitativas estudiadas.
5. Relación entre las medias de los niveles de leptina general y de ambos sexos con las medias de las distintas variables cuantitativas estudiadas.
6. Relación entre las distintas variables cualitativas estudiadas.

III-Material y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal en pacientes de la unidad de hipertensión a los que se les había determinado los niveles de leptina, tras un cribado inicial de 1056, presentaban datos completos un total 745 pacientes de ambos sexos. Estos datos fueron aportados por la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, se obtuvieron de forma retrospectiva, analizando historias clínicas, con inclusiones en la base de datos desde el año 2003 hasta marzo de 2018.

Para el análisis de las diferentes variables, se ha utilizado Microsoft Excel y el programa estadístico R-comander. Además de la estadística descriptiva, para la correlación entre los datos obtenidos se utilizó el método χ^2 y la correlación lineal de Pearson. Se asumió una distribución normal dado el volumen de la muestra.

Diseño del estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados desde la consulta ambulatoria de la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, sin límite de edad superior y que tenían recogidos los datos de todas las variables a estudio, estas se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Variables del estudio.

Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC	Glucosa
HDL	Triglicéridos	Media HTA Día	Media HTA Noche	Patrón Dipper Sistólica	Patrón dipper PAM
Cintura Abdominal	Síndrome Metabólico	Leptina	HOMA	ARA-II	Sulfonamidas
Calcioantagonistas	Insulina	Tiazidas	Beta-Bloq	IECAS	

Análisis de Variables

Los procedimientos analíticos se efectuaron en los laboratorios del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

La medición de la presión arterial se realizó usando un Holter de presión de 24 horas, obteniendo cifras de presión sistólica y diastólica de todo el día. Se utilizó un aparato electrónico validado (MAPA). El diagnóstico de HTA se realizó siguiendo los criterios del MAPA, siendo estos:

- Media PAS día: 135 mmHg
- Media PAD día: 85 mmHg
- Media PAS noche: 120 mmHg
- Media PAD noche: 70 mmHg

El diagnóstico del Síndrome Metabólico se realizó mediante los criterios de la NCEP ATP-III (48)

Los niveles de leptina se consideraron aumentados siguiendo los criterios proporcionados por el laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, se usaron estos valores:

- >5.6 en caso de hombres
- >11 en caso de mujeres

IV-Resultados

Se extrajo una cohorte de 1056 de la base de datos de la Unidad de Hipertensión Arterial, los cuales tenían determinación de leptina en su primera visita. Se incluyeron pacientes desde el 9 de abril de 2003 hasta el 15 de marzo de 2018. Del total de pacientes extraídos se excluyeron aquellos cuyos datos no eran suficientemente completos para el estudio quedando un grupo de 745 pacientes como se ve en la figura 4.



Figura 4: diagrama de selección de pacientes.

Estudio descriptivo

Se realizó primero un estudio descriptivo de los pacientes según sus variables y los fármacos que recibían, los resultados se muestran en las tablas 10, 11 y 12 y en las figuras 5 y 6.

Tabla 10: Media y desviación estándar de toda las variables cuantitativas del estudio.

	Hombres (n=385)	Mujeres (n=360)	Total (n=745)
Edad (años)	52,34±14,06	59,28±13,22	55,69±14,08
Peso (Kg)	87,10±14,75	72,88±12,99	80,26±15,63
Talla (m)	1,56±0,06	1,70±0,078	1,63±0,10
IMC (Kg/m ²)	29,82±4,45	29,90±5,34	29,86±4,89
Glucosa	105,05±30,93	103,50±25,73	104,30±28,52
HDL	48,27±12,74	58±14,02	52,97±14,22
Triglicéridos	131,76±73,86	120,54±60,88	126,34±68,09
Cintura Abdominal (cm)	102,15±11,21	95,14±12,20	98,76±12,21
Leptina	9,37±7,81	26±15,66	17,41±14,80
HOMA	4,60±11,71	3,65±5,32	4,14±9,20
PAM Diurna (mmhg)	105,18±11,63	101,80±12,38	103,55±12,11
PAM Nocturna (mmhg)	90,92±12,20	87,93±12,10	89,47±12,23

El 57.71% de los pacientes estudiados tenían patrón Dipper sistólico, frente al 68.85% que tenían patrón Dipper si utilizáramos la PAM para el cálculo, véase figura 5.

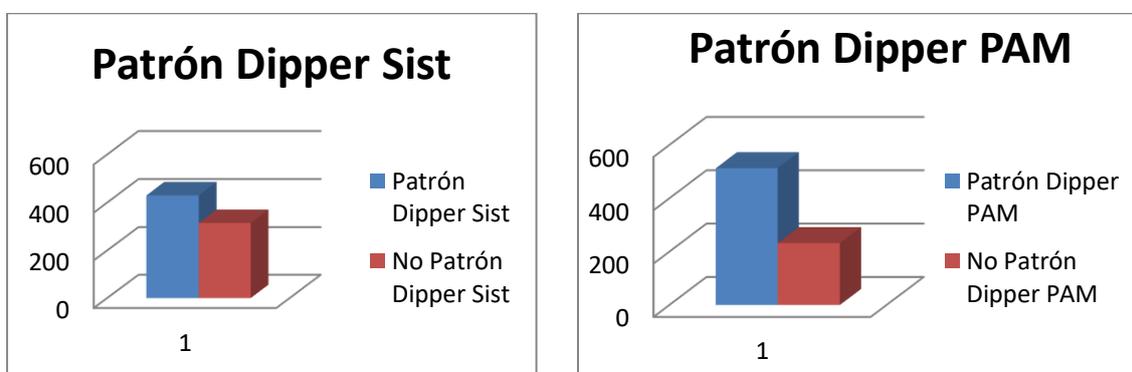


Figura 5: Muestra la cantidad de pacientes con patrón dipper según la presión utilizada.

Se clasificó a los pacientes según su rango de leptina (siguiendo los rangos proporcionados por el Laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa) en “Aumentada”, “Normal” y “Disminuida”. La figura 6 muestra la prevalencia de leptina aumentada fue del 75.30%, la de leptina disminuida del 2.81% y la de leptina en rangos normales del 21.87%.

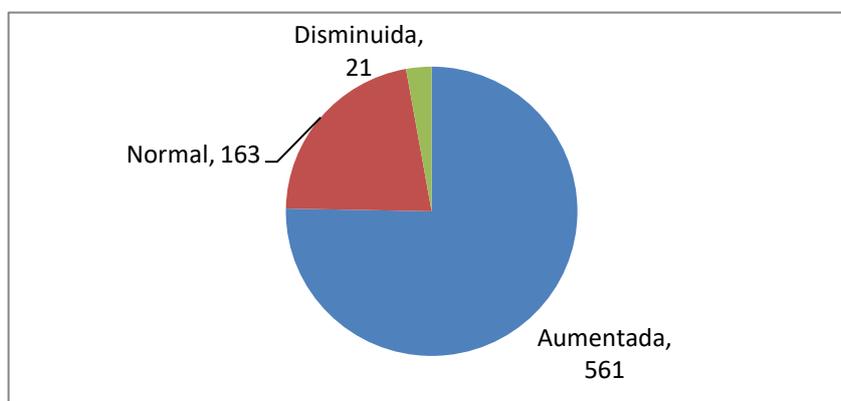


Figura 6: División de los pacientes según el nivel de leptina.

La prevalencia de leptina aumentada en mujeres fue del 86.38%, mientras que la prevalencia en hombres fue del 64.93%

La prevalencia de Síndrome Metabólico fue del 22.28% con un total de 166 pacientes afectados. La clasificación de los pacientes en Síndrome Metabólico "SI" o "NO", se realizó siguiendo los criterios ATPIII como muestra la tabla 11.

Tabla 11: Distribución de pacientes según criterios de la ATPIII.

	Hipertrigliceridemia (>150)	Glucosa(>110)	HDL(<40)	HTA	Cintura Abdominal*
Si	195	199	114	354	446
No	550	546	631	391	299

*Se calculó usando los siguientes rangos: >102cm en hombres/>88cm en mujeres.

La tabla 12 muestra los datos de prevalencia de los fármacos más usados en la Unidad de Hipertensión, de donde se extrajo la muestra.

Tabla 12: Prevalencia de los fármacos más utilizados en la Unidad de Hipertensión.

	Sulfonamidas	ARA-II	IECAS	BB	Calcioantagonistas	Insulina	Tiazidas
Si	53	253	140	149	169	7	170
No	692	492	605	596	576	738	575
Prevalencia	7,11%	33,96%	18,79%	20%	22,68%	0,94%	22,82%

Como se puede observar en la tabla 12, el fármaco más prevalente en la muestra utilizada fueron los ARA-II con un 33.96%.

Estudios de asociación

Tras el estudio descriptivo se realizaron varios estudios de asociación con el objetivo de comprobar las relaciones entre las distintas variables. Los test utilizados para dichos estudios fueron los siguientes:

1-Correlación lineal de Pearson

Para calcular la correlación entre las distintas variables cuantitativas se utilizó el test de Pearson. Los resultados del análisis de datos significativamente estadísticos obtenidos mediante la utilización de dicho test aparecen en las tablas 13 y 14.

Tabla 13: Correlación lineal entre el nivel de leptina y el HOMA según sexos.

Mujeres

	HOMA	p
Leptina	0,8079	<,0001

Hombres

	HOMA	p
Leptina	0,5514	<,0001

Se encontró una relación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los niveles de leptina y el HOMA en ambos sexos siendo:

- Correlación positiva alta (0.7-0.89) en mujeres.
- Correlación positiva moderada (0.4-0.69) en hombres.

Tabla 14: Correlación lineal entre el nivel de leptina y el de insulina según sexos.

Mujeres

	Nivel Insulina	p
Leptina	0,7975	<,0001

Hombres

	Nivel Insulina	p
Leptina	0,6254	<,0001

Se encontró una relación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los niveles de leptina y los niveles de insulina en ambos sexos siendo:

- Correlación positiva alta (0.7-0.89) en mujeres.
- Correlación positiva moderada (0.4-0.69) en hombres.

2-Chi-cuadrado

Se realizaron varios estudios mediante el uso del test Chi-cuadrado, con el objetivo de calcular la relación entre las diversas variables cualitativas del estudio. Para el cálculo de los datos se utilizó la aplicación R-Comander con un nivel de significación < 0.05 .

2.1-Variabes generales

Se realizó un estudio de dependencia entre todas las variables cualitativas: niveles de leptina (normal, aumentada, disminuida), patrón dipper sistólico, patrón dipper de presión arterial media, sexo, síndrome metabólico y cada uno de los fármacos.

Solo se mostraran las tablas de los resultados estadísticamente significativos.

2.1.1-Niveles de leptina

Presentan resultados significativos los niveles de leptina respecto al patrón dipper sistólico, sexo y patrón dipper de presión arterial media (PAM) como muestran las tablas 15, 16 y 17.

Tabla 15: Relación entre los niveles de leptina y el patrón dipper sistólico.

Frecuencias		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	112	305	13	430
Dipper	NO	49	257	9	315
Total		161	562	22	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 12.014, df = 2, p-value = 0.002462

Porcentajes		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	15,0	40,9	1,7	57,7
Dipper	NO	6,6	34,5	1,2	42,3
Total		21,6	75,4	3,0	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Leptina N/A/D según Patrón Dipper Sistolica

Tabla 16: Relación entre los niveles de leptina y el sexo

Frecuencias		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Sexo	Masculino	120	250	15	385
	Femenino	41	312	7	360
Total		161	562	22	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 47.728, df = 2, p-value = 4.326e-11

Porcentajes		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Sexo	Masculino	16,1	33,6	2,0	51,7
	Femenino	5,5	41,9	0,9	48,3
Total		21,6	75,4	3,0	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Leptina N/A/D según Sexo

Tabla 17: Relación entre los niveles de leptina y el patrón dipper PAM

Frecuencias		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	124	371	18	513
Dipper PAM	NO	37	191	4	232
Total		161	562	22	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 8.8429, df = 2, p-value = 0.01202

Porcentajes		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	16,6	49,8	2,4	68,9
Dipper PAM	NO	5,0	25,6	0,5	31,1
Total		21,6	75,4	3,0	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Leptina N/A/D según Patrón Dipper PAM

2.1.2-Patrón Dipper

Los resultados se ven en la tabla 18 que muestra una mayor asociación del patrón no dipper con el sexo femenino

Tabla 18: Relación entre el patrón dipper sistólico y el sexo

Frecuencias		Patrón Dipper Sistólica		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	238	147	385
	Femenino	192	168	360
Total		430	315	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 5.4882, df = 1, p-value = 0.01915

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Patrón Dipper Sistólica según Sexo

Porcentajes		Patrón Dipper Sistólica		Total
		SI	NO	
Sexo	SI	31,9	19,7	51,7
	NO	25,8	22,6	48,3
Total		57,7	42,3	100,0

2.1.3- Fármacos

Indican: una relación de dependencia entre la toma de diuréticos tipo sulfonamida y el sexo la tabla 19. Entre la toma de calcioantagonistas y el patrón no dipper la tabla 20. La toma de betabloqueantes con el patrón no dipper de PAM, así como con el sexo tablas 21 y 22.

Tabla 19: Relación entre la toma de sulfonamidas y el sexo

Frecuencias		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	16	369	385
	Femenino	37	323	360
Total		53	692	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 10.552, df = 1, p-value = 0.001161

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Toma Sulfonamidas según Sexo

Porcentajes		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	2,1	49,5	51,7
	Femenino	5,0	43,4	48,3
Total		7,1	92,9	100,0

Tabla 20: Relación entre la toma de calcioantagonistas y el patrón dipper sistólico

Frecuencias		Calcioantagonistas		Total
		SI	NO	
Patrón Dipper	SI	81	349	430
	NO	88	227	315
Total		169	576	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 8.5831, df = 1, p-value = 0.003393

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Calcioantagonistas según Patrón Dipper Sistólica

Porcentajes		Calcioantagonistas		Total
		SI	NO	
Patrón Dipper	SI	10,9	46,8	57,7
	NO	11,8	30,5	42,3
Total		22,7	77,3	100,0

Tabla 21: Relación entre la toma de beta-bloqueantes y el patrón dipper PAM

Frecuencias		Beta-Bloq		Total
		SI	NO	
Patrón	SI	113	400	513
Dipper PAM	NO	36	196	232
Total		149	596	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 4.2315, df = 1, p-value = 0.03968

Porcentajes		Beta-Bloq		Total
		SI	NO	
Patrón	SI	15,2	53,7	68,9
Dipper PAM	NO	4,8	26,3	31,1
Total		20	80	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Beta-Bloq según Patrón Dipper PAM

Tabla 22: Relación entre la toma de beta-bloqueantes y el sexo

Frecuencias		Beta-Bloq		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	90	295	385
	Femenino	59	301	360
Total		149	596	745

Total pacientes
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 5.6775, df = 1, p-value = 0.01718

Porcentajes		Beta-Bloq		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	12,1	39,6	51,7
	Femenino	7,9	40,4	48,3
Total		20,0	80,0	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Beta-Bloq según Sexo

2.2-Pacientes hombres

Si solo se analizan los pacientes masculinos, se observa que es menos frecuente tener alteraciones en el patrón dipper cuando los valores de leptina son normales que cuando están alterados como puede observarse en la tabla 23.

Tabla 23: Relación entre los niveles de leptina en hombres y el patrón dipper sistólico

Frecuencias		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	86	143	9	238
Dipper	NO	34	107	6	147
Total		120	250	15	385

Total hombres
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 7.2111, df = 2, p-value = 0.02717

Porcentajes		Leptina N/A/D			Total
		Normal	Aumentada	Disminuida	
Patrón	SI	22,3	37,1	2,3	61,8
Dipper	NO	8,8	27,8	1,6	38,2
Total		31,2	64,9	3,9	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Leptina N/A/D según Patrón Dipper Sistólica

2.3-Pacientes mujeres

No existen diferencias significativas cuando se estudia únicamente a las mujeres.

2.4-Pacientes con leptina aumentada

Al analizar los pacientes con leptina elevada hay diferencias significativas según el sexo con el síndrome metabólico y con la toma de diuréticos tipo sulfonamidas véanse tablas 24 y 25.

Tabla 24: Relación entre pacientes con leptina aumentada y que padecen SDM, y el sexo

Frecuencias		Síndrome Metabólico		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	75	175	250
	Femenino	65	247	312
Total		140	422	562

Pacientes con Leptina aumentada
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 6.2347, df = 1, p-value = 0.01253

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Síndrome Metabólico según Sexo

Porcentajes		Síndrome Metabólico		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	13,3	31,1	44,5
	Femenino	11,6	44,0	55,5
Total		24,9	75,1	100,0

Tabla 25: Relación entre pacientes con leptina aumentada y toma de sulfonamidas, y el sexo

Frecuencias		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	13	237	250
	Femenino	33	279	312
Total		46	516	562

Pacientes con Leptina aumentada
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 5.3394, df = 1, p-value = 0.02085

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Toma Sulfonamidas según Sexo

Porcentajes		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Sexo	Masculino	2,3	42,2	44,5
	Femenino	5,9	49,6	55,5
Total		8,2	91,8	100,0

2.5-Pacientes hombres con leptina aumentada

No existen diferencias significativas cuando se estudia únicamente a hombre con niveles aumentados de leptina.

2.6-Pacientes mujeres con leptina aumentada

La Tabla 26 muestra que en las mujeres con leptina aumentada hay una relación de dependencia entre la ausencia del patrón dipper y la toma de diuréticos tipo sulfonamidas.

Tabla 26: Relación entre pacientes mujeres con leptina aumentada que toman sulfonamidas y patrón dipper sistólico

Frecuencias		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Patrón	SI	11	151	162
Dipper	NO	22	128	150
Total		33	279	312

Leptina aumentada mujeres
Pearson's Chi-squared test
X-squared = 5.1087, df = 1, p-value = 0.02381

Porcentajes		Toma Sulfonamidas		Total
		SI	NO	
Patrón	SI	3,5	48,4	51,9
Dipper	NO	7,1	41,0	48,1
Total		10,6	89,4	100,0

p-valor<0,05
Sí hay diferencias significativas en Toma Sulfonamidas según Patrón Dipper Sistolica

3. Prueba t de student para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

Se utilizó la prueba t de student para calcular si existían diferencias significativas entre las medias de las distintas variables cuantitativas incluidas en el estudio. Se estableció que la hipótesis nula (H0) fuera la no existencia de diferencias entre las medias de las variables a estudio. Los resultados obtenidos en el análisis de datos mediante dicha prueba se pueden ver en las tablas incluidas en el anexo 1. A continuación se incluirán únicamente los resultados finales estadísticamente significativos:

3.1-Leptina/Edad

- General: Se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media de edad en los pacientes con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de edad en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media de edad en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.2-Leptina/C.Abdominal

- General: Se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media de cintura abdominal en los pacientes con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de cintura abdominal en los pacientes masculinos con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de cintura abdominal en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.

3.3-Leptina/HOMA

- General: Se rechaza la H0. Sí se puede afirmar que la media de HOMA en los pacientes con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que en los pacientes con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de HOMA en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.4-Leptina/PAM Diurna

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de PAM diurna en los pacientes con leptina disminuida o normal sea mayor que en los pacientes con leptina aumentada
- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.5-Leptina/PAM Nocturna

- General: Se acepta H0.
- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.6-Leptina/PAS Día

- General: Se acepta H0.
- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.7-Leptina/PAD Día

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de HTA diastólica durante el día en los pacientes con leptina disminuida o normal sea mayor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.8-Leptina/PAS Noche

- General: Se acepta H0.

- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.9-Leptina/PAD Noche

- General: Se acepta H0.
- Hombres: Se acepta H0.
- Mujeres: Se acepta H0.

3.10-Leptina/Nº Fármacos

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de Nº de fármacos en los pacientes con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media e Nº de fármacos en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de Nº de fármacos en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.11-Leptina/Triglicéridos

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de triglicéridos en los pacientes con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de triglicéridos en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de triglicéridos en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.12-Leptina/HDL

- General: Se acepta H0.
- Hombres: se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media de HDL en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea mayor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de HDL en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea mayor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.13-Leptina/Glucosa

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de glucosa en los pacientes con leptina disminuida o normal sea menor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de glucosa en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media de glucosa en los pacientes femeninos con leptina normal o disminuida sea menor que en los pacientes femeninos con leptina aumentada.

3.14-Leptina/Patrón dipper Sist

- General: Se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media del patrón dipper sistólico en pacientes con leptina disminuida o normal sea mayor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media del patrón dipper sistólico en pacientes masculinos con leptina disminuida o normal sea mayor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se acepta H0

3.15-Leptina/Patrón Dipper PAM

- General: Se rechaza H0. Sí se puede afirmar que la media del patrón dipper PAM en los pacientes con leptina disminuida o normal sea mayor que en los pacientes con leptina aumentada.
- Hombres: Se rechaza H0. Si se puede afirmar que la media patrón dipper PAM en los pacientes masculinos con leptina normal o disminuida sea mayor que en los pacientes masculinos con leptina aumentada.
- Mujeres: Se acepta H0.

Discusión

La leptina es una hormona cuyas funciones se extienden a múltiples localizaciones del organismo, por todo ello, desde su descubrimiento ha sido estudiada multitud de veces con el objetivo de que a partir de ella se pudiera conseguir mejorar el tratamiento de diversas patologías (49). En el caso concreto de la diabetes se ha demostrado en múltiples ocasiones la relación que guardan los niveles de leptina con la resistencia a la insulina (50).

En este estudio se ha demostrado de nuevo la correlación lineal estadísticamente significativa que existe tanto entre los niveles de leptina y los niveles de resistencia a la insulina (HOMA), como entre la leptina y el nivel de insulina, como se puede observar en las tablas 13 y 14,

($p < .0001$ en ambos casos). A su vez, se ha demostrado también que esta correlación existente es mayor en el caso de las mujeres.

Por otra parte, dentro del diagnóstico de la HTA, es muy importante la identificación del patrón dipper, que asocia diversos riesgos si no se encuentra presente (10, 48, 49). Estudiando dicho patrón en nuestra muestra se han podido demostrar varias relaciones:

En primer lugar se ha demostrado la relación estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y la pérdida del patrón de caída de la presión arterial, lo que nos indicaría que los niveles de leptina tienen cierta influencia sobre los ritmos circadianos de la HTA. Este relación se observa para el patrón dipper sistólico en la tabla 15 ($p = 0,002$) y para el patrón dipper de PAM en la tabla 17 ($p = 0,012$).

También se ha encontrado una relación entre la pérdida del patrón dipper de la PAS con la toma de calcioantagonistas. Según los datos obtenidos (tabla 20) podemos observar que la mayor parte de pacientes con patrón dipper sistólico no toman calcioantagonista. Esto se podría explicar de manera que siendo el patrón dipper fisiológico, el no tenerlo condicionaría una anomalía de la HTA, que conllevaría otras alteraciones de la misma, y por tanto la toma de fármacos. Siguiendo la misma dinámica, podemos observar el mismo efecto en la relación entre los beta-bloqueantes y el patrón dipper calculado con la PAM (tabla 21).

También es importante conocer, que como se ha demostrado en diversos estudios (40,53), los niveles de leptina fisiológicos circulantes no son iguales en ambos sexos en este estudio también, hay diferencias entre los niveles de leptina y el sexo (tabla 16). La relación que encontramos entre la toma de sulfonamidas y la aparición del patrón no dipper cuando estudiamos únicamente el grupo de mujeres con leptina aumentada (tabla 26) podría ser atribuida a esta diferencia, aunque también otros efectos secundarios de las sulfonamidas, como el aumento del calcio plasmático podrían explicarlo.

Así como la leptina posee múltiples funciones, el síndrome metabólico está compuesto por muchos factores, cada cual con un riesgo cardiovascular independiente (54), que aumenta de forma exponencial al juntarse. Es por tanto fácil pensar que puede existir una relación directa entre los niveles de leptina y la aparición de síndrome metabólico.

En este trabajo no se ha podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y el síndrome metabólico.

En cambio, si obviamos el síndrome metabólico como conjunto y nos centramos en cada uno de sus factores individualmente, sí que podemos observar relaciones estadísticamente significativas.

Por ejemplo con los resultados obtenidos podemos afirmar que de media en los pacientes con leptina disminuida o normal, la cintura abdominal es menor que en aquellos que los niveles de leptina están aumentados (Resultados página 27). De similar manera ocurre con otros factores

individuales como los niveles de glucosa, o los triglicéridos. Por el contrario en el colesterol HDL hay una relación inversa a más leptina menos HDL.

Por tanto aunque de forma directa se ha podido demostrar la relación entre la leptina y el síndrome metabólico, sí que se puede observar una relación indirecta mediada por los factores que lo componen (55–57).

En definitiva, el campo de estudio que engloba la leptina, el síndrome metabólico y los fármacos antihipertensivos se objetiva prometedor en cuanto a resultados en un futuro no muy lejano.

Conclusiones

1-La prevalencia de Síndrome metabólico en nuestra muestra fue del 22.68%, calculada gracias a los criterios de la guía ATPIII.

2-La prevalencia del Patrón dipper en nuestra muestra fue del 57.71% si utilizamos la PAS para el cálculo y del 68.85% si utilizamos la PAM para el cálculo.

3-El porcentaje de pacientes de nuestra muestra con niveles aumentados de leptina (utilizando los criterios del Laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa) fue del 75.30%, con niveles normales fue del 21.87% y con niveles disminuidos del 2.81%

4-La prevalencia de los fármacos que tomaban los pacientes de nuestra muestra fue la siguiente: los ARA-II fueron los más prevalentes con un 33.96%, seguidos por tiazidas (22.82%), calcioantagonistas (22.68%), beta-bloqueantes (20%), IECAS (18.79%), sulfonamidas (7.11%) y por último la insulina (0.94%).

5-Existe una correlación lineal positiva alta entre los niveles de leptina y el HOMA en el caso de las mujeres y moderada en el caso de los hombres.

6-De igual manera existe una correlación lineal positiva alta entre los niveles de leptina y los niveles de insulina en el caso de las mujeres y moderada en el caso de los hombres.

7-Existe una relación estadísticamente significativa entre los niveles de leptina y el patrón dipper tanto sistólico como calculado mediante la PAM, así como con el sexo.

8-Existe una relación estadísticamente significativa entre el patrón dipper y el sexo.

9-Existe una relación estadísticamente significativa entre la toma de calcioantagonistas y beta-bloqueantes con el patrón no dipper. Al mismo tiempo también existe una relación entre las sulfamidas y el patrón no dipper cuando estudiamos únicamente el grupo de mujeres con niveles de leptina aumentados.

10-Pese a no existir una relación directa estadísticamente significativa entre la leptina y el síndrome metabólico, sí que existe dicha relación entre la leptina y los factores individuales que lo componen (glucosa, HDL, cintura abdominal).

11-Finalmente, en base a todos los datos obtenidos, concluimos que serían necesarios otros estudios dirigidos a la búsqueda del mecanismo de acción que subyace a las relaciones demostradas en este estudio.

VII-BIBLIOGRAFÍA

1. Ahluwalia M, Bangalore S. Management of hypertension in 2017: Targets and therapies. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(4):413–21.
2. Whelton PK, Robert Carey CM, Chair Wilbert Aronow VS, Ovbiagele B, Donald Casey FE, Sidney Smith FC, et al. Whelton PK, et al. 2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American Col. [cited 2018 Apr 25]; Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/hypertensionaha/early/2017/11/10/HYP.0000000000000065.full.pdf>

3. Bakris G, Sorrentino M. Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb 8 [cited 2018 Apr 25];378(6):497–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1716193>
4. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2018 May 2];69(6):572–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030089321600035X>
5. Giuseppe Mancia (Coordinador) (Italia)*, Robert Fagard (Coordinador) (Bélgica)*, Krzysztof Narkiewicz (Coordinador de Sección) (Polonia), Josep Redon (Coordinador de Sección) (España), Alberto Zanchetti (Coordinador de Sección) (Italia), Michael Böhm (Ale BW (Suiza) y FZ (Francia)). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(10):880.e1-880e64.
6. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2018 May 8];134(6):441–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502908>
7. Kasper LH, Peter F, Gordon F, Nutman TB, Adela, Child JS, et al. Bioterrorismo y medicina clínica 230. 1343. *Harrison principios Medicina interna*. 2012;2.
8. Nhlbi. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). [cited 2018 May 21]; Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/jnc7full.pdf>
9. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiol Int* [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2018 May 8];32(10):1329–42. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2015.1113804>
10. VALORACIÓN DE LA MAPA Antonio Pose Reino IY, Calvo Gómez C, Hermida R, Pena Seijo M, Rodríguez Fernández José Luis Díaz Díaz M. GUIAS CLÍNICAS DE LA SOCIEDAD GALLEGA DE MEDICINA INTERNA Indicaciones y valoración de la MAPA. [cited 2018 May 21]; Available from: <https://meiga.info/guias/indicacionesmapa.pdf>
11. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control. *JAMA* [Internet]. 2003 Apr 23 [cited 2018 May 21];289(16):2083–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709466>
12. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2018 May 21];42(5):878–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975389>
13. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*

- [Internet]. 2013 Apr 3 [cited 2018 May 21];346:f1325. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558162>
14. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric Exercise Training for Blood Pressure Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 May 21];89(3):327–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582191>
 15. Valle M del, Manonelles P, Teresa C de, Franco L, Luengo E. Prescripción de ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte (SEMED-FEMEDE). *Arch Med del Deport*. 2015;281–314.
 16. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 23];2014:943162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711954>
 17. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2018 May 2];112(20):3066–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275870>
 18. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2018 Apr 25];65(3):241–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893211008840>
 19. Shaw JE, Chisholm DJ. 1: Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust* [Internet]. 2003 Oct 6 [cited 2018 May 23];179(7):379–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14503906>
 20. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas A, Masana L, Millan J, et al. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 May 23];18(6):244–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021491680673697X>
 21. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998 Jul [cited 2018 May 23];15(7):539–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>
 22. Balkau B, Charles M-A, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* [Internet]. 2002 Nov [cited 2018 May 23];28(5):364–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461473>
 23. Nhlbi. ATP III Report on High Blood Cholesterol. [cited 2018 May 23]; Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf>
 24. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance

- Syndrome*. *Endocr Pract Endocr Pr* [Internet]. 2003 [cited 2018 May 31];99(3):236–52. Available from: <https://www.aace.com/files/american-college-of-endocrinology-position-statement-on-the-insulin-resistance-syndrome.pdf>
25. IdF T. Metabolic. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>. <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome>
 26. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 May 24];56(4):369–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438728>
 27. Whaley-Connell A, Pavey BS, Chaudhary K, Saab G, Sowers JR. Review: Renin-angiotensin-aldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 May 24];1(1):27–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124393>
 28. Collins S. A heart–adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 Mar 3 [cited 2018 May 24];10(3):157–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296515>
 29. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 May 23];183:57–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130064>
 30. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 May 2];33 Suppl 1(Suppl 1):S62–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042775>
 31. Blair M. Diabetes Mellitus Review. *Urol Nurs* [Internet]. [cited 2018 May 31];36(1):27–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27093761>
 32. Goday A, Delgado E, Cardóniga D, Pablos P, Vazquez A, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2002;49(4):113–26. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-epidemiologia-diabetes-tipo-2-espana-S1575092202744410>
 33. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2018 May 2];20:15–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021391110671562X>
 34. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2018 May 24];27(6):1487–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161807>
 35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* [Internet]. 1985 Jul [cited 2018 May 24];28(7):412–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>

36. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and Expression Cloning of a Leptin Receptor, OB-R. *Cell* [Internet]. 1995 [cited 2018 Apr 26];83:1263–71. Available from: https://ac.els-cdn.com/0092867495901515/1-s2.0-0092867495901515-main.pdf?_tid=812ca0fc-c724-4b75-989d-b54b3bfbfcd6&acdnat=1524742293_04d494b931aee5cb1afd7b384c7eebeb
37. Coppari R, Bjørbæk C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Apr 25];11(9):692–708. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrd3757>
38. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Mar 26];8(1):21–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212793>
39. Pan WW, Myers MG. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2018 Apr 12];19(2):95–105. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn.2017.168>
40. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine R V., McCammon MR, Tyndall GL, et al. Gender Differences in Serum Leptin Levels in Humans. *Biochem Mol Med* [Internet]. 1996 Oct [cited 2018 Apr 26];59(1):1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1077315096900563>
41. Considine R V., Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Feb 20 [cited 2018 Apr 23];334(5):292–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199602013340503>
42. Tatti P, Masselli L, Buonanno A, Mauro P Di, Strollo F. Leptin Levels in Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Endocrine* [Internet]. 2001 [cited 2018 Apr 25];15(3):305–8. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1385%2FENDO%3A15%3A3%3A305.pdf>
43. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 21 [cited 2018 Apr 24];346(8):570–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012437>
44. Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, Sivaa R, Sivakumar P, Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl basic Med Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 26];7(3):176–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28904917>
45. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Apr 19 [cited 2018 Apr 25];108(16):6585–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464293>
46. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BWJH. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017 [cited

- 2018 Apr 26];81:807–14. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.023>
47. Liao S-C, Lee M-B, Lee Y-J, Huang T-S. Hyperleptinemia in Subjects With Persistent Partial Posttraumatic Stress Disorder After a Major Earthquake. *Psychosom Med* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Apr 26];66(1):23–8. Available from:
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-200401000-00005>
 48. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 23];13(1):25–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816492>
 49. Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS, et al. Leptin Predicts a Worsening of the Features of the Metabolic Syndrome Independently of Obesity. *Obes Res* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2018 Apr 25];13(8):1476–84. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2005.178>
 50. Lee Y, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2018 Apr 25];60(12):1664–72. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049511001119?via%3Dihub>
 51. Tilea I, Petra D, Ardeleanu E, Hutanu A, Varga A. Clinical Conditions and Predictive Markers of Non-Dipper Profile in Hypertensive Patients. *Acta Medica Marisiensis* [Internet]. 2018;64(1):10–6. Available from:
<http://www.degruyter.com/view/j/amma.2018.64.issue-1/amma-2018-0006/amma-2018-0006.xml>
 52. Yan B, Yan H, Sun L, Yan X, Peng L, Wang Y, et al. Novel Association Between the Reverse-Dipper Pattern of Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Metabolic Syndrome in Men But Not in Women. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Apr 26];94(47):e2115. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632731>
 53. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med* [Internet]. 2000 Apr [cited 2018 May 24];247(4):457–62. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792559>
 54. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA* [Internet]. 2002 Dec 4 [cited 2018 Apr 24];288(21):2709. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.288.21.2709>
 55. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 25];2(2):163–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319461>
 56. Hodge A, Boyko E, de Courten M, Zimmet P, Chitson P, Tuomilehto J, et al. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius—a factor analysis. *Int J Obes* [Internet]. 2001 Jan 25 [cited 2018 Apr 25];25(1):126–31. Available from:

<http://www.nature.com/articles/0801522>

57. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens.* 2006;24(5):789–801.