

Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española

Autores:

Teresa Gijón-Conde^{1,2}, Auxiliadora Graciani², Pilar Guallar-Castillón,² M. Teresa Aguilera³, Fernando Rodríguez-Artalejo², José R. Banegas²

1-Centro de Salud Universitario Cerro del Aire. Majadahonda. Madrid. España.

2-Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPaz, CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, España.

3- Departamento Médico, Sanofi-Aventis, Barcelona, España.

Financiación. Los datos de este análisis proceden del estudio ENRICA, que fue financiado por Sanofi-Aventis. La financiación específica para este análisis procede de los proyectos FIS PI13/02321 y “Cátedra UAM de Epidemiología y Control del Riesgo Cardiovascular”, Madrid, España. Este estudio está dirigido por un comité científico independiente.

Conflicto de intereses. M. Teresa Aguilera es empleada de Sanofi-Aventis. No obstante, esta empresa no comercializa ningún producto relacionado con leptina u obesidad.

Autor para correspondencia:

Teresa Gijón Conde.

Centro de Salud Universitario Cerro del Aire. Majadahonda. Avda. España 7.

Majadahonda .Madrid 28220.España. Tel 34-91-6342262, móvil 34-629840884;

gijonmt@gmail.com; tgijon@salud.madrid.org

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: Estimar los valores de referencia de leptina y calcular los puntos de corte de leptinemia que identifiquen anormalidad cardiometabólica en España.

Métodos: Estudio transversal realizado de 2008 a 2010 sobre 11.540 individuos representativos de la población española ≥ 18 años. La información se obtuvo mediante examen físico estandarizado y las analíticas se realizaron en un laboratorio central. La leptinemia se midió por inmunoensayo enzimático. Se definió anormalidad cardiometabólica como la presencia de ≥ 2 de las siguientes anormalidades: presión arterial elevada; triglicéridos elevados; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo; valores altos de resistencia a insulina según homeostasis model assessment; proteína C reactiva y glucosa elevada.

Resultados: Los niveles de leptina fueron mayores en mujeres que en varones (media geométrica 21,9 ng/ml y 6,6 ng/ml, respectivamente, $p < 0.001$) y aumentaban con la edad y el índice de masa corporal ($p < 0,001$). La mediana fue 24,5 ng/ml en mujeres (rango intercuartílico P25-P75: 14,1-37,0) y 7,2 ng/ml en varones (P25-P75: 3,3-14,3). La leptinemia fue mayor en sujetos con obesidad general o abdominal, diabetes, hipertensión o síndrome metabólico ($p < 0.001$ en todos los casos). Los valores de leptinemia que identificaron anormalidad cardiometabólica fueron 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva 0,722, 72,3% sensibilidad y 58,7% especificidad), y 6,45 ng/ml en varones (área bajo la curva 0,716, 71,4% sensibilidad y 60,2% especificidad).

Conclusiones: Estos resultados facilitan la interpretación de los valores de leptinemia en estudios clínicos y poblacionales. La leptina tiene sensibilidad y especificidad moderadas para identificar anormalidad cardiometabólica en ambos sexos.

Palabras clave: leptina, obesidad, factores de riesgo cardiovascular, anormalidad cardiometabólica.

ABSTRACT

Background and objective: Estimate the reference values of leptin and establish the cutoff points of leptinemia that identify cardiometabolic abnormality in Spain.

Methods: Cross-sectional study carried out in 2008-2010 on 11,540 patients representative of the Spanish population ≥ 18 years. The information was obtained through a standardized physical examination and analytic measurements were done in a central laboratory. Leptinemia was measured by enzyme-linked immunoassay. Cardiometabolic abnormality was defined by the presence of ≥ 2 of the following abnormalities: high blood pressure; high triglycerides; low high-density lipoprotein cholesterol; high levels of homeostasis model assessment of insulin resistance value; high C reactive protein and fasting glucose level.

Results: The levels of leptin were higher in females than males (geometric mean of 21.9 ng/ml and 6.6 ng/ml respectively ($p < 0.001$) and increased with age and body mass index ($p < 0.001$). The median was 24.5 ng/ml in females (interquartile range P25-P75: 14.1-37.0) and 7.2 ng/ml in males (P25-P75: 3.3-14.3). Leptin was also higher in patients with general or abdominal obesity, diabetes, hypertension or metabolic syndrome ($p < 0.001$ in all cases). The leptinemia values that identified abnormal cardiometabolic were 23.75 ng/ml in females (area under the curve 0.722; sensitivity 72.3%, and specificity 58.7%), and 6.45 ng/ml in men (area under curve 0.716; sensitivity 71.4%, and specificity 60.2%).

Conclusions: These results facilitate the interpretation of values of leptinemia in clinical and population studies. Leptin has moderate sensitivity and specificity to identify cardiometabolic abnormality in both sexes.

Keywords: leptin, obesity, cardiovascular risk factors, cardiometabolic abnormality.

INTRODUCCION

La leptina, péptido descrito en 1994, es sintetizado por los adipocitos y su concentración sérica refleja el grado de depósito energético del organismo.¹ La leptina actúa sobre los receptores hipotalámicos e influye en la expresión de diferentes neuropéptidos que regulan el balance energético, disminuyendo la ingesta e incrementando el gasto energético y el tono simpático en respuesta al aumento de peso en situación normal¹.

Tradicionalmente se ha usado el índice de masa corporal (IMC) para valorar el nivel de obesidad, por ser un indicador simple y reproducible de la cantidad de masa grasa del organismo. Sin embargo, el IMC tiene limitaciones en la detección de adiposidad en sujetos con cifras $<30 \text{ kg/m}^2$;²⁻⁴ estudios recientes han reportado la utilidad de la leptina para mejorar la exactitud del IMC en la valoración del porcentaje de grasa corporal cuando no se dispone de *dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)*, pudiendo representar un marcador futuro de obesidad⁵. También se ha estudiado la asociación de la leptina con la hipertensión arterial (HTA)^{6,7}, habiéndose postulado que podría activar el sistema nervioso simpático y elevar la presión arterial^{8,9} e incluso aumentar el riesgo de HTA¹⁰⁻¹². También se ha encontrado relación de la leptina con factores de riesgo cardiovascular biológicos¹³ y con el desarrollo de enfermedad cardiovascular¹⁴⁻²⁰. Por último, se ha reportado que la ingesta de fibra y vegetales, la actividad física y el tabaquismo se asocian de forma inversa con la leptinemia²¹⁻²⁴.

Existen pocos estudios de base poblacional, sobre todo en muestras de cierto tamaño y en países enteros, sobre los niveles de leptina y su relación con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular^{14-16,25-32}. Esta información podría ser relevante para una estimación más correcta de la masa grasa y su potencial papel mediador de riesgo cardiometabólico en mujeres y varones. Además, no hemos encontrado estudios que exploren la capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica. Por

todo ello, el objetivo de este trabajo fue estimar los valores de referencia de la leptina, y calcular puntos de corte de leptinemia que permitan identificar anormalidad cardiometabólica en mujeres y varones de la población general de España.

PARTICIPANTES Y METODOS

Los datos proceden del Estudio Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, cuya metodología ha sido descrita previamente³³. En breve, el estudio se llevó a cabo de junio de 2008 a octubre de 2010 en 12.948 personas representativas de la población española no institucionalizada de 18 y más años. Los participantes fueron seleccionados por muestreo estratificado por conglomerados. Los datos se recogieron mediante entrevista telefónica sobre variables sociodemográficas y estilos de vida, y mediante dos visitas al domicilio con entrevista personal, examen físico y recogida de muestras de sangre y orina. El personal que recogió la información recibió entrenamiento en los procedimientos del estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario *La Paz* en Madrid y el Hospital *Clinic* de Barcelona.

Variables del estudio

Se utilizaron datos reportados de edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco, y morbilidad diagnosticada. Además se realizó una historia dietética informatizada sobre consumo habitual de alimentos en el año previo. Se calcularon el número de kcal/día y el “Healthy Eating Index -HEI” o índice de dieta saludable (IDS)³⁴. El rango del IDS fue de 0 (mínima adherencia) a 100 (máxima adherencia). Se consideraron los siguientes puntos de corte: dieta pobre (<59,5), correcta (59,5-63,7), buena (63,8-65,5), muy buena (65,6-67,5), excelente (>67,5).

La actividad física se midió con el cuestionario del estudio EPIC que combina actividad física en el trabajo y durante el tiempo libre (índice Cambridge)³⁵. Este índice ha demostrado predecir el riesgo cardiovascular y la mortalidad por todas las causas³⁶. También se valoró el cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud (EU/WHO)³⁷ que consiste en realizar al menos actividad de intensidad moderada $\geq 2,5$ horas/semana o de intensidad vigorosa ≥ 1 hora/semana.

Se realizaron mediciones del peso, la talla y perímetro de cintura de cada individuo con básculas electrónicas (modelo Seca 841; precisión, 0,1 kg), estadiómetros extensibles portátiles (modelo KaWe44 444Seca) y cintas métricas inelásticas flexibles con hebilla, respectivamente. La presión arterial se determinó mediante aparatos automáticos validados (modelo Omron M6) con manguitos de 3 tamaños según la circunferencia del brazo, siguiendo procedimientos estandarizados³⁸.

De cada participante se obtuvo en su domicilio una muestra de sangre y orina en ayuno de 12 horas. Se midieron la glucosa, la proteína c-reactiva, la hemoglobina glicada (HbA1c), la insulina, el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol), y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) que se calculó con la fórmula de Friedewald. La leptina sérica se midió mediante enzimoanálisis con dos anticuerpos monoclonales (DBC, Diagnosis Biochem Canada, Inc), automatizado en un robot BEST2000. La sensibilidad de esta prueba fue de 0.5 ng/ mL, y los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron 7.47% y 9.6%, respectivamente. Las determinaciones analíticas se realizaron con métodos estandarizados en un laboratorio central.

Factores de riesgo cardiovascular

El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la talla (metros), y se clasificó como sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesidad global (≥ 30 kg/m²). Se definió obesidad abdominal si el perímetro de la cintura era >102 cm en varones y >88 cm en mujeres. Se definió hipertensión arterial si la presión sistólica era ≥ 140 mmHg, la diastólica ≥ 90 mmHg o el sujeto tomaba medicación antihipertensiva; diabetes como glucemia casual ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina; hiperlipemia si el LDL-colesterol era ≥ 115 mg/dl o tratamiento farmacológico hipolipemiente; y tabaquismo el fumar cualquier cantidad de tabaco.

De acuerdo a la nueva definición armonizada³⁹, el diagnóstico de Síndrome metabólico requirió cumplir al menos tres de los cinco criterios siguientes: circunferencia de cintura ≥ 102 cm los varones y ≥ 88 cm en mujeres; glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o recibir fármacos antidiabéticos; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg o recibir fármacos antihipertensivos; triglicéridos ≥ 150 mg/dl, y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en suero < 40 mg/dl los varones y < 50 mg/dl las mujeres. La resistencia a la insulina se estimó con modelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-insulin resistance)⁴⁰ según la fórmula: $\text{insulina (mU/mL)} \times (\text{glucosa (mg/dL)}/405)$. Se consideró resistencia a la insulina si HOMA-IR \geq percentil 75 (p75) y leptina alta si era \geq p75 en nuestra población diferenciada por sexo de forma similar a lo considerado en estudios previos²⁰.

Se definió como anormalidad cardiometabólica la presencia de 2 ó más de las siguientes anormalidades: presión arterial elevada (PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg y/o en

tratamiento antihipertensivo); triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dL); HDL-colesterol bajo (< 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento hipolipemiante); glucosa elevada (≥ 100 mg/dL o en tratamiento antidiabético); resistencia a la insulina (HOMA-IR $> 4,05$, percentil 90), y PCR elevada ($> 0,74$ mg/dL, percentil 90)⁴¹.

Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con los 11.540 sujetos con datos completos en todas las variables estudiadas. Se examinó la normalidad de las variables estudiadas, realizándose transformación logarítmica para la leptina, triglicéridos, insulina, PCR y HOMA-IR por tener distribuciones asimétricas.

Los valores de leptina se expresaron como medias geométricas, error estándar de la media y percentiles, estratificando por sexo, edad, tabaco, obesidad general y abdominal, diabetes, hipertensión, hiperlipemia, síndrome metabólico, calidad de dieta (según índice de dieta saludable) y cumplimiento de recomendación de actividad física.

Para las comparaciones de medias se usó la prueba de la t de Student -Fisher y para comparar proporciones la prueba chi cuadrado.

Se realizó igualmente análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple con las variables edad (años), índice de masa corporal (kg/m^2), perímetro de cintura (cm), cifras de presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), glucosa (mg/dl), colesterol (mg/dl), log-Triglicéridos (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), Col LDL (mg/dl), fibrinógeno (mg/dl), log-insulina (mU/L), log-PCR (mg/dl) y Log -HOMA, tabaco, número de Kcal/día, índice de dieta saludable y índice Cambridge de actividad física con base en los resultados del análisis bivariado.

Se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para valorar la capacidad de la leptina para identificar la presencia de anormalidad cardiometabólica

con el cálculo del área bajo la curva y sus intervalos de confianza al 95%; además se reportan los valores de leptina con mayor sensibilidad y especificidad así como sus intervalos de confianza al 95%.

Los análisis se realizaron separadamente en varones y mujeres. Las observaciones individuales fueron ponderadas para reconstruir la población española. Se consideró significación estadística los valores de $p < 0,05$. Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS vs. 19.0.

RESULTADOS

Las principales características demográficas y clínicas de los participantes en el estudio se muestran en la **tabla 1**.

Los niveles de leptina fueron aproximadamente 3 veces mayores en mujeres que en hombres (media geométrica de 21.9 ng/ml y 6,6 ng/ml, respectivamente), y aumentaban con la edad y con el IMC (**Tabla 2**). La mediana fue 24,5 ng/ml en mujeres (rango intercuartílico P25-P75: 14,1-37,0) y 7,2 ng/ml en varones (P25-P75: 3,3-14,3). Las medias de leptina en las varones de acuerdo a niveles de IMC y grupos de edad (18-44, 45-64 y 65 o más años) fueron: en el grupo de 18 a 44 años, 2,5 ng/ml si normopeso, 6,5 si sobrepeso y 15,3 si obesidad; en el grupo de 45 a 64, 3,2 ng/ml si normopeso, 7,5 si sobrepeso y 15,3 si obesidad; y en el grupo de 65 o más años, 3,6 ng/ml si normopeso, 9 si sobrepeso y 17,8 si obesidad. En mujeres la medias de leptina correspondientes fueron: en el grupo de 18 a 44 años, 13,9 ng/ml si normopeso, 27,3 si sobrepeso y 46,7 si obesidad; en el grupo de 45 a 64, 13,6 ng/ml si normopeso, 25,6 si sobrepeso y 44,1 si obesidad; y en el grupo de 65 o más años, 13,78 ng/ml si normopeso, 26,8 si sobrepeso y 45,3 si obesidad.

Se observaron menores niveles de leptina en fumadores que en no fumadores (9,55 ng/ml vs 13,98 ng/ml) (**Tabla 3**). Los individuos con obesidad, tanto general como abdominal, tenían niveles tres veces mayores de leptina que los individuos con normopeso ($p < 0,001$). Los niveles de leptina fueron mayores en los individuos con hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia, y el doble en individuos con síndrome metabólico ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en los niveles de leptina según el índice de calidad de la dieta. La leptinemia fue un 40% inferior en los individuos que seguían recomendaciones sobre actividad física ($p < 0,001$). Las diferencias absolutas por sexo en la leptinemia fueron mayores en presencia de obesidad (general o abdominal), diabetes, hipertensión o síndrome metabólico ($p < 0,001$ en todos los casos) (**Tabla 3**). Los valores medios de leptina en percentil 75 fueron 14,3 ng/ml en varones y 37 ng/ml en mujeres. El valor de HOMA-IR en percentil 75 fue 2,64 (2,8 en varones y 2,5 en mujeres). El valor de PCR en p75 fue 0,34 mg/dl (0,30 mg/dl en varones y 0,37 mg/dl en mujeres).

En la **tabla 4** se presenta el análisis multivariante con regresión lineal múltiple de las variables asociadas significativamente y de forma independiente a la log leptina. Las medidas antropométricas, la insulinemia y la PCR estuvieron directamente asociadas con la leptina mientras que las variables de edad y las derivadas del estilo de vida como el tabaquismo y la actividad física estuvieron asociadas de forma inversa con la leptina como ya describen estudios previos de base poblacional en diferentes ámbitos²⁵⁻²⁸

Existe una tendencia creciente al aumento de la leptina al ir aumentando el IMC, sin embargo hay un 3,6% de varones y 4,3% de mujeres que tiene la leptina alta ($\geq p75$) teniendo IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, en el rango 18.5-24,9 (**Figura 1**). Además, el 80,3% de varones y 74,4% de mujeres con sobrepeso y el 46,2% y 34,4% con obesidad leve (30-34.9 kg/m^2) tienen la leptina baja ($< p75$).

El análisis de curvas ROC mostró que los puntos de corte de leptina que maximizan la sensibilidad y la especificidad en la identificación de anormalidad cardiometabólica fueron 6,45 ng/ml en varones (área bajo la curva de 0,716, 71,4% de sensibilidad (IC95% 70,064 -73,748) y 60,2% de especificidad (IC95% 58,82- 62,32)) y 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva de 0,722, 72,3% de sensibilidad (IC95% 70,404 - 74,413) y 58,7% de especificidad (IC95% 56,96 -60,07)) (**Figura 2**). Al utilizar criterio de HOMA-IR en percentil 75, los niveles de leptina que maximizaron la sensibilidad y la especificidad fueron 23,0 ng/ml en mujeres (área bajo la curva de 0,743, 74 % de sensibilidad y 60 % de especificidad) y 6,2 ng/ml en varones (área bajo la curva de 0,737, 74% de sensibilidad y 62% de especificidad) (datos no mostrados).

Se calcularon también puntos de corte de leptina que maximizan la sensibilidad y la especificidad en la identificación de síndrome metabólico. Estos fueron 8,95 ng/ml en varones (área bajo la curva de 0,768 (IC 0,754-0,781) con 76,7% de sensibilidad y 65,7% de especificidad, y 27,25 ng/ml en mujeres (área bajo la curva 0,748 (IC 0,732-0,765) con 74,7% de sensibilidad y 62,7 % de especificidad .

DISCUSION

Este es el primer estudio poblacional que proporciona datos representativos de un país europeo sobre los niveles de referencia de leptinemia, por lo que facilita la interpretación de los resultados de la leptina en estudios clínicos y poblacionales. Se observan diferencias importantes por género en los niveles de leptina. Además, existe una pequeña proporción de sujetos, algo mayor en mujeres, con peso normal y leptina alta, y un gran porcentaje de sujetos, sobre todo varones, con sobrepeso y obesidad leve con leptina normal. Por último, la leptinemia tiene una sensibilidad y especificidad moderada para identificar la anormalidad cardiometabólica en ambos sexos.

Los únicos estudios de referencia a nivel nacional se han realizado en Estados Unidos (EEUU) a partir del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). En un análisis del NHANES de 1988-1994²⁵ se reportaron valores de leptinemia inferiores a los nuestros, lo que podría explicarse porque los datos norteamericanos son de hace 2 décadas cuando la prevalencia de obesidad era menor que la actual. Igualmente, Sierra-Johnson y cols,²⁰ reportaron cifras de leptina más bajas que las españolas con datos del estudio NHANES III, estableciendo como “leptina alta” la basada en el percentil 75, unas cifras $>7,6$ ng/dl en varones y $23,6$ ng/dl en mujeres, que son igualmente inferiores a las obtenidas en nuestro estudio en el mismo percentil ($14,3$ ng/dl en varones y 37 ng/dl en mujeres).

Estudios más recientes en América del norte (1998-2009)⁵ reportaron medias de leptina más altas que en nuestro estudio, lo cual puede deberse al aumento de la prevalencia de obesidad en EEUU y a que los sujetos estudiados son demandante de servicios sanitarios, no representativos de la población general. Por otra parte, las diferentes cifras pueden estar condicionadas por diferencias étnicas, ya que la leptinemia es mayor en mujeres afroamericanas y menor en las asiáticas^{27-29,31}

Hasta donde sabemos, no hay estudios publicados que exploren la capacidad de la leptina para identificar anormalidad cardiometabólica, y nuestros resultados sugieren que la leptina podría ser útil para ello. Aunque los criterios que hemos utilizado para definir anormalidad cardiometabólica son relativamente laxos por utilizar el percentil 90 para la PCR y la resistencia a la insulina⁴¹, al utilizar niveles de resistencia a la insulina $\geq P75$, que restringe algo más estos criterios, los resultados sólo mejoraron muy ligeramente. La asociación de la leptina y otros marcadores de inflamación con el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad ha sido reportada en estudios recientes en España⁴². La prevalencia de anormalidad cardiometabólica es mayor que la de

síndrome metabólico descrita en España⁴³ lo cual puede deberse a la incorporación de la resistencia a la insulina y la PCR que amplía los criterios en relación con el síndrome metabólico solo.

En cuanto a la relación con la presión arterial, los estudios disponibles reportan que los niveles altos de leptina están asociados al desarrollo de hipertensión y a las cifras de presión arterial^{6, 7, 10-12}. Nosotros encontramos una asociación global con la hipertensión en ambos sexos, que no se mantiene en el análisis multivariado, mientras que otros estudios reportan asociación solo en hombres¹¹ o solo en mujeres⁴⁴. Dichas discrepancias podrían explicarse por la diferente metodología y análisis realizados en los estudios comparados, y por un sobreajuste de los modelos matemáticos que tratan a la obesidad (bien general o abdominal) como un confusor cuando posiblemente se comporte como una variable intermedia en el desarrollo de hipertensión. Algunos autores plantean que únicamente una randomización mendeliana podría mostrar que la leptina es un mediador de hipertensión⁴⁵.

Nuestros resultados sobre la asociación de la leptina con marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como PCR, y metabólicos como colesterol-LDL y la resistencia a la insulina son concordantes con estudios previos sobre el tema^{13, 27, 28}. Cabe destacar que al igual que con la leptina, los niveles de insulino-resistencia son más altos en nuestra población que en poblaciones asiáticas^{27, 28}.

En relación con la dieta, nuestros datos coinciden con el NHANES III⁴⁶, donde no se encontró relación de los patrones de alimentación con la leptina, si bien se observó mayor leptinemia en el grupo con mayor consumo de vegetales, donde se reportó un menor consumo de calorías. Al igual que en este trabajo, otros estudios también han reportado que la leptina se asocia inversamente con el tabaquismo y la actividad física^{24,}

Como otros estudios realizados en población general, este estudio presenta algunas limitaciones. Primero, excluimos un 11% de la muestra al quitar los sujetos sin información completa. Segundo, se puede haber infraestimado los valores medios de leptina, especialmente en población mayor, pues no se incluyó población institucionalizada, que suele tener edad avanzada y leptina elevada. Además, como en otras encuestas poblacionales, no puede excluirse cierto sesgo de selección, ya que la principal razón para no participar en el estudio fue la extracción de sangre. Por otro lado, de existir este sesgo, no es posible conocer su efecto en los resultados del estudio, si bien el porcentaje de respuesta global del estudio se encuentra entre los más altos de las encuestas similares realizadas en Europa⁴⁹. Finalmente, tampoco se puede descartar cierto sesgo de selección al usar encuestas telefónicas, aunque se estima que cerca del 80 % de la población española tenía línea telefónica fija⁵⁰.

En conclusión, este estudio reporta los niveles de referencia de leptina en la población general adulta española, observándose niveles de leptinemia mucho mayores en las mujeres que en los varones y diferentes asociaciones con variables biológicas y de estilos de vida, que podrían ayudar a explicar el diferente comportamiento de la obesidad como mediador de enfermedad cardiovascular y la diferente regulación del balance energético en ambos sexos. Además, la aceptable capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica y síndrome metabólico en ambos sexos podría tener un interés futuro en la práctica clínica como indicador de riesgo cardiovascular global.

REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425–32.
2. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 959-66.
3. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666-78.
4. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet*. 2006; 368:624–5.
5. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index(BMI), percent body fat and leptin. *PLoSOne*. 2012; 7(4):e33308.
6. Grøntved A, Steene-Johannessen J, Kynde I, Franks PW, Helge JW, Froberg K, et al. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. *J Hypertens*. 2011; 29:1093-100.
7. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010; 56:623-8.
8. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002; 39:496-501.

9. Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E491-6.
10. Kramer CK, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73:201-5.
11. Galletti F, D'Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, et al. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3922-6.
12. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens.* 2010; 23:327-33.
13. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, Wallace AM, Sattar N. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007; 191:418-26.
14. Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, Koenig W, Thorand B. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of Coronary Heart Disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002. *Atherosclerosis.* 2010; 209:220-5.
15. Liu J, Butler KR, Buxbaum SG, Sung JH, Campbell BW, Taylor HA. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:32-7.

16. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*.2009; 32:612-6.
17. Söderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, Sjöström LG, Agren A, Johansson L, et al. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *J Intern Med*.2004; 256:128-36.
18. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, Gavrila A, Hu FB, Mantzoros CS. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*.2007; 50:1178-85.
19. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? *J Am Coll Cardiol*.2011; 58:1870-7.
- 20.Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, SertKuniyoshi FH, Wolk R, et al.Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol*.2007; 100:234-9.
21. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, et al. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women.*Nutrition*.2007; 23:461-8.
22. Chu NF, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *Int J Obes Relat Metab Disord*.2001; 25:106-14.
23. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care*.1999; 22:1097-104.

24. Franks PW, Farooqi IS, Luan J, Wong MY, Halsall I, O'Rahilly S, et al. Does physical activity energy expenditure explain the between- individual variation in plasma leptin concentrations after adjusting for differences in body composition? *J Clin Endocrinol Metab.*2003; 88:3258-63.
25. Ruhl CE, Everhart JE, Ding J, Goodpaster BH, Kanaya AM, Simonsick EM, et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. Serum leptin concentrations and body adipose measures in older black and white adults. *Am J Clin Nutr.*2004; 80:576-83.
26. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr.*2001; 74:295-301.
27. Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoSOne.* 2013; 8:e54615.
28. Chiu FH, Chuang CH, Li WC, Weng YM ,Fann WC, Lo HY, et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.*2012; 11-40.
29. Cohen SS, Fowke JH, Cai Q, Buchowski MS, Signorello LB, Hargreaves MK, et al. Differences in the association between serum leptin levels and body mass index in black and white women: a report from the Southern Community Cohort Study. *Ann Nutr Metab.*2012; 60:90-7.
30. Andreasson AN, Undén AL, Elofsson S, Brismar K. Leptin and adiponectin: distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population. *Am J Hum Biol.* 2012; 24:595-601.

31. Khan UI, Wang D, Sowers MR, Mancuso P, Everson-Rose SA, Scherer PE, et al. Race-ethnic differences in adipokine levels: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Metabolism*.2012; 61:1261-9.
32. Magni P, Liuzzi A, Ruscica M, Dozio E, Ferrario S, Bussi I, et al. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2005; 62:189-96.
33. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*.2011; 64:876-82.
34. Kennedy ET, Ohls J, Carlso S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95:1103-8.
35. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr*.2003; 6:407-13.
36. Khaw KT, Jakes R, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N, et al. Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol*.2006; 35:1034-43.
37. EU Working Group "Sport and Health".EU Physical Activity Guidelines. 2008.

- 38- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28):2159-219.
39. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*.2009; 120:1640–5.
40. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*.1985; 28:412–19.
41. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168:1617-24.
42. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, Cabrera de León A, Vila J, Félix-Redondo FJ, et al. Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes in a Mediterranean Population. DARIOS Inflammatory Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.2014 (8):624-31.

43. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67(5):367-73.
44. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, Laramie JM, Yu K, Leiendecker-Foster C, et al. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertension*. 2009; 53:473-79.
45. Jeppesen J, Asferg C. Positive relationship between plasma leptin levels and hypertension from an epidemiological perspective. *Hypertension*. 2010; 56:573-4
46. Ganji V, Kafai MR, McCarthy E. Serum leptin concentrations are not related to dietary patterns but are related to sex, age, body mass index, serum triacylglycerol, serum insulin, and plasma glucose in the US population. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;14:6-3.
47. Saafi MA, Frere-Meunier D, Feasson L, Boutahar N, Denis C. Physical fitness is independently related to blood leptin concentration and insulin sensitivity index in male subjects with central adiposity. *Obes Facts*. 2012; 5:91-103.
48. Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, De Carlo Donahue RA, Collier G, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: the Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol*. 1999; 9:108-13.
49. Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J, Vermeire C; HIS/HES Core Group. Evaluation of health interview surveys and health examination surveys in the European Union. *Eur J Public Health*. 2003; 13(3 Supl):67-72.

50. Encuesta sobre Equipamiento y Uso de Tecnologías de Información y Comunicación en los hogares 2010. Instituto nacional de Estadística (consultado el 30/07/2014). Disponible en http://www.ine.es/inebmenu/mnu_tic.htm.

Leyendas de las Figuras.

Figura 1. Prevalencia de la leptina superior al percentil 75, según categorías del índice de masa corporal (en kg/m^2) y sexo.

P75: percentil 75. IMC: índice de masa corporal.

Figura 2. Curvas ROC de leptina para identificar anomalías cardiometabólicas en varones y mujeres.

El valor de punto de corte de la leptina que maximiza la sensibilidad (S) y especificidad (E) es 6,45 ng/ml para varones (área bajo la curva de 0,716, 71,4% de sensibilidad (IC95% 70,064 -73,748) y 60,2% de especificidad (IC95% 58,82- 62,32), y 23,75 ng/ml para mujeres (área bajo la curva de 0,722, 72,3% de sensibilidad (IC95% 70,404 - 74,413) y 58,7% de especificidad (IC95% 56,96 -60,07) . ABC: área bajo la curva.

Tabla 1. Características generales de la muestra

	Total n=11.540	Mujeres n=5.823	Varones n=5.717
Edad (años)	46,9 (17)	47,9 (17,4)	45,8 (16,8)
18-44 años(%)	50,2	47,7	52,9
45-64 años	29,7	29,7	29,6
>65 años(%)	20,1	22,7	17,4
Estudios universitarios (%)	28,2	27,2	29,3
Ex-Fumador (%)	24,6	18,1	31,1
Fumadores actuales(%)	27,6	24,9	30,3
Nº de cigarrillos/día	14,5	13,1	15,8
Cumplimiento de recomendación de actividad física (%)	57,2	47,9	66,6
Cambridge Index	2,27(1)	2,07(0,9)	2,47(1,1)
Kcalorias/día	2181	1928	2438
Healthy eating index	62,1(12,7)	64,6(12,3)	59,6(12,8)
IMC (kg/m ²)	26,9 (4,7)	26,3 (5,2)	27,4 (4,1)
Perímetro de cintura (cm)	90,8 (13,9)	85,3 (13,4)	96,2 (12,1)
PAS (mmHg)	129,2 (17,9)	124,5 (18,4)	134 (15,9)
PAD (mmHg)	75,8 (10,1)	73,9 (9,5)	77,7 (10,4)
Glucosa (mg/dl)	93,3 (21)	91,8 (19,7)	95 (22)
Colesterol total (mg/dl)	196,2 (38)	198 ,6(37)	194 (38,6)
Triglicéridos (mg/dl)	112,6 (81)	97,3 (58)	126 (95)
Col-HDL (mg/dl)	53 (14,2)	59 (14)	46,8 (11)
Col-LDL (mg/dl)	121,1 (31,7)	120 (31)	122 (32)
PCR (mg/dl)	0,13 (0,02)	0,13 (0,03)	0,12 (0,03)
Insulina (mU/mL)	9,3 (7,5)	8,9 (7)	9,6 (8)
HOMA-IR	2,25	2,13	2,18
Obesidad general (%)	22,6	20,9	24,3
Obesidad abdominal (%)	35,2	38,7	31,7
Diabetes (%)	6,8	5,6	8
Hiperlipemia (%)	50,6	52,5	48,7
Hipertensión (%)	32,9	27,7	38,2
Síndrome metabólico (%)	19,2	16,7	21,7
Anormalidad cardiometabólica (%)	40,5	33,6	47,6

Los valores se expresan como medias (desviación estándar) o porcentajes. IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Col-HDL: high-density lipoprotein cholesterol; Col-LDL: low-density lipoprotein cholesterol; PCR: proteína C-reactiva. HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance.

Tabla 2. Valores de leptina en ng/dl, según edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) en España

	Media geométrica (ES)	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Edad (n)								
Mujeres								
<20 años (148)	20,13 (1,24)	5,10	7,80	13,90	21,22	35,71	44,58	50,65
20-29 años (892)	19,27 (0,61)	4,90	7,20	12,10	20,80	32,00	43,70	50,80
30-39 años (969)	17,58 (0,55)	3,94	6,00	10,60	19,30	31,50	45,20	53,01
40-49 años (1.255)	20,25 (0,54)	5,00	7,80	13,00	22,70	33,60	46,99	54,20
50-59 años (874)	23,25 (0,65)	6,18	9,23	15,51	26,00	38,10	47,91	56,00
60-69 años (923)	26,56 (2,06)	8,31	11,40	12,29	30,37	41,50	51,43	62,26
70-79 años (631)	29,77 (0,97)	7,50	12,00	20,00	32,30	48,30	58,60	100,62
>80 años (131)	25,55 (2,06)	5,20	9,09	17,34	31,17	42,40	57,69	101,17
TOTAL (5.823)	21,9 (0,25)	5,30	8,20	14,10	24,50	37,00	49,50	57,40
Varones								
<20 años (173)	2,94 (0,57)	0,99	0,99	1,00	2,20	7,00	17,20	21,73
20-29 años (997)	4,17 (0,26)	0,99	0,99	1,50	4,10	10,00	18,20	24,31
30-39 años (1032)	5,93 (0,29)	1,00	1,10	3,00	6,50	13,10	21,10	27,19
40-49 años (1283)	6,95 (0,25)	1,00	1,70	4,00	7,10	14,20	22,00	26,60
50-59 años (826)	7,90 (0,32)	1,50	2,30	4,70	8,40	15,22	24,29	28,90
60-69 años (864)	9,14 (0,34)	1,70	2,70	5,50	10,20	17,30	26,00	33,50
70-79 años (430)	9,33 (0,52)	2,00	2,40	5,11	10,33	17,78	27,01	37,47
>80 años (111)	9,73 (1,20)	1,06	2,25	5,00	11,97	22,19	30,23	45,78
TOTAL (5.717)	6,6(0,12)	1	1,3	3,3	7,2	14,3	23	28,4
Índice de masa corporal (n)								
Mujeres								
<18,5 kg/m ² (112)	7,07 (0,72)	1,00	2,00	4,13	8,40	13,27	19,68	22,26
18,5-24,9kg/m ² (2585)	14,09 (0,22)	3,60	5,41	9,70	15,70	23,31	31,00	36,00
25-29,9 kg/m ² (1892)	26,52 (0,33)	10,12	13,82	20,00	28,30	37,00	45,32	50,70
30-34,9 kg/m ² (873)	41,04 (0,69)	21,48	24,60	33,26	41,80	50,90	61,87	100,66
35-39,9 kg/m ² (264)	55,01 (1,59)	31,13	34,15	41,30	50,00	88,00	102,00	104,20
>40 kg/m ² (97)	65,91 (2,79)	35,31	41,94	51,48	55,20	101,88	105,00	106,28
Varones								
<18,5 kg/m ² (36)	1,44 (1,11)	0,99	0,99	0,99	1,00	1,50	8,09	20,61
18,5-24,9 kg/m ² (1592)	2,68 (0,11)	0,99	0,99	1,18	2,60	5,00	8,73	12,90
25-29,9 kg/m ² (2667)	7,26 (0,14)	1,80	2,50	4,50	7,60	12,80	18,70	23,20
30-34,9 kg/m ² (1137)	14,08 (0,28)	4,60	6,00	10,00	15,16	21,20	28,20	35,14
35-39,9 kg/m ² (243)	24,73 (0,85)	10,45	13,00	19,55	25,62	35,00	43,04	47,53
≥40 kg/m ² (42)	35,40 (2,28)	18,31	26,15	27,02	37,45	47,85	49,50	53,97

Tabla 3. Valores de leptina en ng/dl según factores de riesgo cardiovascular, por sexo.

	Total N=11.540	Mujeres n=5.823	Varones n=5.717	p-value
Tabaco				
Fumadores	9,6 (0,26)	18,1(0,44)	5,6 (0,21)	<0,001
Exfumadores	11,9 (0,30)	21,4 (0,61)	8,4 (0,23)	<0,001
No fumador*	14,0 (0,26)	24,4(0,36)	6,1 (0,19)	<0,001
Índice de masa corporal				
Normopeso	7,4 (0,16)	13,8 (0,20)	2,7 (0,10)	<0,001
Sobrepeso	12,5 (0,21)	26,6 (0,33)	7,3 (0,13)	<0,001
Obesidad*	25,9 (0,46)	45,3 (0,67)	15,8 (0,30)	<0,001
Obesidad abdominal				
No	8,4 (0,14)	16,1 (0,21)	4,6 (0,10)	<0,001
Sí*	23,7 (0,33)	35,6 (0,46)	14,3 (0,25)	<0,001
Diabetes				
No	11,8 (0,17)	21,5 (0,26)	6,3 (0,12)	<0,001
Sí*	16,4 (0,65)	29,6 (1,35)	10,7 (0,46)	<0,001
Hipertension				
No	10,7 (0,18)	19,5 (0,26)	5,2 (0,13)	<0,001
Sí*	15,5 (0,33)	29,6 (0,58)	9,6 (0,22)	<0,001
Hipercolesterolemia				
No	10,2 (0,23)	19,7 (0,37)	5,4 (0,17)	<0,001
Sí*	14,3 (0,24)	24,1 (0,36)	8,0 (0,17)	<0,001
Síndrome metabólico				
No	10,6 (0,17)	19,8 (0,25)	5,4 (0,12)	<0,001
Sí*	20,9 (0,46)	36,5 (0,75)	15,5 (0,30)	<0,001
Calidad de la dieta				
Pobre	10,7 (0,26)	22,4 (0,48)	6,4 (0,18)	<0,001
Correcta	11,7 (0,47)	21,7 (0,74)	6,4 (0,33)	<0,001
Buena	11,3 (0,73)	21,8 (1,19)	6,3 (0,51)	<0,001
Muy buena	11,7 (0,76)	20,1 (1,17)	6,2 (0,56)	<0,001
Excelente	14,1 (0,28)	21,9 (0,37)	6,9 (0,23)	<0,001
Actividad física (Recomendación OMS)				
No*	16,0 (0,27)	23,8 (0,37)	8,5 (0,24)	<0,001
Sí	9,8 (0,19)	20 (0,35)	5,7 (0,14)	<0,001

Los valores son medias geométricas (error estándar). *P <0,05.

Tabla 4-Analisis de regresión lineal múltiple con los factores asociados significativa e independientemente a log-leptina en mujeres y varones

Mujeres	Beta	Error estándar	Valor p
Índice masa corporal(kg/m ²)	0,03	0,01	< 0,001
Log-insulina (mU/L)	0,326	0,014	<0,001
Log-PCR(mg/dl)	0,052	0,006	<0,001
Diámetro de cintura(cm)	0,003	0,000	<0,001
Edad(años)	-0,002	0,000	<0,001
Tabaco(no fumar/ fumar)	0,046	0,007	<0,001
Índice de actividad física	-0,19	0,003	<0,001
Colesterol total(mg/dl)	0,001	0,000	<0,001
Creatinina(mg/dl)	0,113	0,023	<0,001
Varones			
Diámetro de cintura(cm)	0,013	0,001	<0,001
Log-insulina(mU/L)	0,42	0,015	<0,001
Índice masa corporal(kg/m ²)	0,024	0,002	<0,001
Índice de actividad física	-0,034	0,004	<0,001
Colesterol total(mg/dl)	0,001	0,000	<0,001
Tabaco(no fumar/fumar)	0,058	0,008	<0,001
Log-PCR(mg/dl)	0,045	0,007	<0,001
Edad(años)	-0,001	0,000	<0,001

$r^2 = 0,53$ en mujeres y $r^2 = 0,61$ en varones