

Relación de la leptina en plasma con el daño oxidativo en poblaciones indígena tepehuana y mestiza de Durango

Dealmy Delgadillo-Guzmán^{1,2}, Martha Angélica Quintanar-Escorza^{3*}, Manuela de la A. Carrera-Gracia³ e Ismael Lares-Aseff¹

¹Instituto Politécnico Nacional, CIIDIR-Unidad Durango; ²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón; ³Cuerpo Académico de Bioquímica y Salud UJED-CA-104, Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Dgo.

Resumen

Introducción: La obesidad es una alteración metabólica multifactorial que incluye los efectos de citocinas como la leptina, la lipoperoxidación (LPX) y la activación de sistemas antioxidantes para contrarrestar los daños celulares. **Objetivo:** Evaluar la asociación de las concentraciones de leptina y estrés oxidativo en poblaciones mestiza e indígena tepehuana de Durango, en México. **Métodos:** Se realizó un estudio clínico y nutricional para confirmar el estado de salud de un grupo de 60 tepehuanos indígenas y 68 sujetos mestizos, de entre 18 y 59 años. Se determinaron las concentraciones de leptina, la capacidad antioxidante (CA) y la LPX en condiciones de ayuno en el plasma de los participantes, comparando los resultados por medio de análisis de la varianza (ANOVA) y prueba de Kruskal-Wallis. Para la correlación de las variables se aplicó la prueba de correlación de Pearson. **Resultados:** Los niveles de leptina fueron inferiores en los indígenas tepehuanos que en los sujetos mestizos, independientemente del índice de masa corporal (IMC). Los sujetos mestizos y tepehuanos con sobrepeso y obesidad (SP/O) mostraron mayor grado de LPX (3.39 ± 0.31 y $2.72 \pm 0.54 \mu\text{mol/l}$ de malondialdehído [MDA], respectivamente; $p < 0.05$); los mestizos SP/O mostraron una mayor activación de su CA (0.37 ± 0.03 miliequivalente [meq] de trolox) que los tepehuanos SP/O (0.32 ± 0.01 meq de trolox) ($p < 0.001$). La correlación entre la CA y la LPX en los mestizos SP/O fue positiva ($R = 0.9$; $p < 0.001$). Existe una correlación entre los niveles de leptina y la CA en los sujetos tepehuanos tanto con normopeso (NP) ($R = 0.40$; $p < 0.05$) como con SP/O ($R = -0.66$; $p < 0.0001$). **Conclusiones:** Los indígenas tepehuanos con SP/O tienen menor daño oxidativo que los mestizos, y en ellos los mecanismos antioxidantes tienen una menor activación que en los mestizos de la misma condición nutricional. Los resultados sugieren que, en los sujetos tepehuanos, la CA está implicada en la regulación de los niveles de leptina.

PALABRAS CLAVE: Obesidad. Etnias. Leptina. Estrés oxidativo.

Abstract

Background: Obesity is a multifactorial metabolic disorder that involves lipid peroxidation (LPX), activating the antioxidant systems to counteract cellular damage. **Objective:** To evaluate the correlation between the antioxidant capacity and LPX levels of leptin, in indigenous Tepehuán and Mestizo populations of the State of Durango. **Methods:** We conducted a nutritional clinical study and lipid profile to confirm the state of health of a group of 60 indigenous Tepehuán of Mezquital and 68 mestizos subjects of Durango city, aged between 18 to 59 years. We determined the concentrations of leptin, antioxidant capacity and LPX in fasting conditions on plasma of participants, comparing averages, minimum, maximum, and

Correspondencia:

*Martha Angélica Quintanar-Escorza
Av. Universidad y Fanny Anitúa, s/n
Zona Centro, C.P. 34000, Durango, Dgo.
E-mail: marthaquintanar@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 04-05-2014
Fecha de aceptación: 29-05-2014

standard deviation through ANOVA and Kruskal-Wallis. For the correlation of variables, Pearson test was applied, getting the *r* value. **Results:** Leptin levels were lower in indigenous Tepehuán than mestizos independent of body mass index. Mestizo subjects and Tepehuán with overweight and obesity (OW/O) or both ethnic groups show a greater degree of LPX (3.39 ± 0.31 , 2.72 ± 0.54 MDA $\mu\text{mol/l}$, respectively; $p < 0.05$); however, OW/O mestizos show more activation of its (0.37 ± 0.03 meq/trolox) than Tepehuán normal weight (NW) and OW/O (0.32 ± 0.01 meq/trolox). The correlation between antioxidant capacity and LPX in mixed OW/O was positive ($r = 0.9$; $p < 0.001$). There is a correlation between levels of leptin and the antioxidant capacity of Tepehuán subjects both NW and OW/O ($r = 0.40$; $p < 0.05$ and $r = -0.66$; $p < 0.0001$, respectively). **Conclusion:** Tepehuán groups with OW/O have less oxidative damage, while antioxidant mechanisms have a smaller activation than the top crosses of the same nutritional condition. The results suggest that antioxidant capacity has an implication on the regulation of leptin levels in Tepehuán subjects. (Gac Med Mex. 2015;151:216-24)

Corresponding author: Martha Angélica Quintanar-Escorza, marthaquintanar@gmail.com

KEY WORDS: Obesity. Ethnic. Leptin. Oxidative stress.

Introducción

La obesidad es una compleja enfermedad metabólica crónica que en México, al igual que en otros países, ha aumentado de forma alarmante. Se estima que 36 millones de mujeres y hombres mayores de 20 años tienen SP/O en nuestro país¹. El grado de obesidad se define por el IMC: es severa si el IMC está entre 35 y 39.9 kg/m² y mórbida si es igual o superior a 40 kg/m². Los pacientes obesos están en riesgo de presentar numerosas complicaciones, como hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, diabetes, apnea del sueño y artrosis, entre otras². Existen tres mecanismos que a nivel del sistema nervioso central regulan el peso corporal: en primer lugar, una proteína mensajera (leptina) que indica al cerebro la cantidad de grasa periférica corporal; la leptina es una proteína producida en el tejido adiposo que participa en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto de energía, por lo que se altera tanto en sujetos desnutridos como en obesos³. El segundo mecanismo es la intercomunicación dentro del cerebro y, finalmente, un sistema ejecutor que incluye, además de la leptina, otras citocinas secretadas por los adipocitos: adiponectina, resistina, interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), inhibidor 1 de la activación del plasminógeno (PAI-1)⁴, angiotensinógeno, adipsina, proteína estimulante de la acilación (ASP) y visfatina. Por otra parte, en el torrente sanguíneo, la leptina circula unida a proteínas que regulan su biodisponibilidad, actividad y degradación⁵. Las acciones de la leptina en el hipotálamo son mediadas a través de la regulación de la expresión y/o actividad de una serie de péptidos orexigénicos y anorexigénicos⁶.

Los niveles séricos de leptina en personas con NP oscilan en el rango de 1 a 15 ng/ml; en cambio, en

individuos con un IMC superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/ml o incluso superiores⁷⁻⁹. La leptina plasmática se correlaciona positivamente con el IMC y con el porcentaje de grasa total en humanos y animales. En la población en general existe una gran variación en la concentración de leptina, lo que sugiere una modulación multifactorial de su secreción. Otro factor que determina los valores de leptina es el sexo: las mujeres presentan niveles más altos que los hombres, incluso después de ajustar los valores de acuerdo con el IMC. La leptina aumenta la síntesis de IL-6 y factor de necrosis tumoral α en los macrófagos, y también los activa¹⁰. Las adipocinas, incluidas la adiponectina, la leptina, la resistina y la grelina, son moléculas circulantes producidas por los adipocitos que afectan al uso y producción de energía, con la consecuente producción de radicales libres^{10,11}, involucrando al proceso de peroxidación lipídica, que es la conversión de oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados a los productos conocidos como MDA, un metabolito utilizado comúnmente para evaluar el daño oxidativo¹². El aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO), incluidos el MDA y los dienos conjugados, es evidente en el tejido adiposo de los individuos obesos¹³. Los radicales libres y otras especies reactivas se producen en el cuerpo principalmente como resultado del consumo de oxígeno. Los antioxidantes (glutatión, vitaminas A, E y C, selenio, cinc, etc.) y las enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) ejercen efectos sinérgicos en los radicales libres. En condiciones fisiológicas, los antioxidantes se producen en exceso o por lo menos en equilibrio con los ERO y los radicales libres¹⁴. Un exceso patológico de antioxidantes se conoce como estrés oxidativo. Estas condiciones son causadas por la mayor producción

de ERO o deficientes antioxidantes¹⁴. Existen evidencias que indican que el estrés oxidativo tiene un rol central en la fisiopatología de la obesidad y sus efectos sistémicos en la salud, incluyendo síndrome metabólico¹⁵, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico y aterosclerosis^{16,17}. La relación entre la leptina y las variables que intervienen en la homeostasis de la glucosa y la obesidad muestra diferencias étnicas. Un estudio reciente que comparó la población indígena de Perú con la población caucásica mostró que los indios tenían niveles de insulina más altos que los caucásicos y niveles de leptina más bajos¹⁸. Del mismo modo, los indios chilenos también tenían niveles de insulina más altos y niveles de leptina más bajos que los caucásicos¹⁹. Por otra parte, los sujetos mexicoamericanos mostraron mayores niveles de leptina al compararlos por edad y sexo, con sujetos de origen anglosajón, no hispanos²⁰. Estos resultados observados en los diferentes grupos étnicos sugieren que la susceptibilidad de padecer enfermedades relacionadas con la producción de ERO está asociada a los niveles de leptina²¹. Estudiando poblaciones o etnias mexicanas, como la tepehuana, es posible entender los posibles mecanismos mitocondriales involucrados en el desarrollo de la obesidad²², en la población mexicana. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el grado de relación entre la concentración plasmática de leptina y los marcadores de estrés oxidativo (CA y LPX) de acuerdo con el IMC en dos poblaciones en México, la mestiza y la indígena tepehuana.

Material y métodos

El estudio fue realizado, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, por personal entrenado en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y el Comité de Armonización Internacional, según las disposiciones de la NOM en materia de investigación²³. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital General de Durango.

Tipo de estudio

Descriptivo, comparativo, transversal y de relación.

Sujetos de estudio

Población de sujetos con NP, SP/O, clínicamente estables y sin enfermedades asociadas, mestizos de

la ciudad de Durango e indígenas tepehuanos del municipio del Mezquital, del Estado de Durango.

Determinación del estado clínico y nutricional

Se determinó el estado clínico y nutricional con el fin de clasificar a los participantes como sujetos con NP o con SP/O de grado I², según su IMC (peso/talla²)²⁴; el NP corresponde a un IMC de entre 19 y 24.9 kg/m², mientras que se considera SP/O un IMC > 25 kg/m². Se elaboró la historia clínica por medio de un interrogatorio, una exploración física y una antropometría. La presión arterial se evaluó con un esfigmomanómetro aneroide debidamente calibrado, previo reposo del paciente durante 10 min para minimizar los errores de registro. Se midió la presión arterial después de diez minutos de reposo en decúbito supino. La presión de pulso (PP) se obtuvo restando la presión arterial diastólica (PAD) de la presión arterial sistólica (PAS). La presión arterial media (PAM) se calculó como la suma de PAD y PP, dividido entre tres. Se registraron todos los datos en un formato de valoración e historial clínico.

Muestras sanguíneas

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas de la vena anterocubital con el participante sentado en posición vertical, en condiciones de ayuno de 8 h, por la mañana, entre las 7:00 y las 9:00 h. La sangre se recolectó en tubos de polipropileno heparinizados (dos gotas de heparina para 10 ml de sangre), se mezcló por inversión y se centrifugó a 3,000 rpm y a 0 °C durante 10 min. El plasma resultante se separó en dos aliquotas similares y se almacenó congelado a -70 °C hasta su análisis.

Cuantificación de la leptina

La leptina sérica se determinó por duplicado utilizando un ensayo espectrofotométrico inmunoenzimático con un kit comercial de leptina humana (ELISA) (Millipore). El ensayo de leptina tenía un intraensayo con un coeficiente de variación de < 4%.

Capacidad antioxidante total en plasma

La CA total se determinó mediante un análisis colorimétrico con un kit de análisis de antioxidantes (Cayman Chemical Company, EE.UU.). El ensayo se basó en la capacidad de los sistemas antioxidantes presentes en el

plasma del paciente para inhibir la oxidación del ácido 2,2'-azino-bis[3-etylbenzotiazolin-6-sulfónico] (ABTS). La cantidad de ABTS⁺ producido puede medirse mediante la lectura de absorbancia de 405-450 nm. La absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de antioxidantes presentes en el plasma del sujeto. La capacidad de los antioxidantes de la sangre para prevenir la oxidación del ABTS⁺ se compara con trolox (un análogo soluble en agua de tocopherol). Los resultados fueron cuantificados como actividad meq de trolox por mililitro de plasma (meq/ml); en general, el plasma humano tiene una CA de 0.5-2.0 mM^{25,26}.

Mediciones de LPX

La determinación de la peroxidación lipídica, o LPX, se basó en el protocolo especificado en el kit de ensayo TBARS (sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico) (Cayman Chemical Company, EE.UU.). Este método cuantifica las especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), que son producidas por la peroxidación lipídica, e incluyen el MDA, que es el más abundante, estable y fácilmente caracterizado. La absorbancia máxima de estas especies fue de 532 nm y se determinó mediante un modelo de espectrofotómetro UV/VIS OD 650 (Bectkman). Los resultados fueron expresados en µmoles equivalentes de MDA por millilitro de plasma. El plasma humano normal tiene típicamente una peroxidación lipídica expresada en MDA de 1.86-3.94 (MDA µmol/l)²⁷.

Análisis estadístico

Los datos de cada parámetro (edad, presión arterial, IMC, leptina, MDA y meq/trolox) se organizaron en una hoja de cálculo Excel y luego se exportaron a la plataforma Gráfico Instat versión 7²⁸ del software para obtener la tendencia central (medias) y las medidas de dispersión (desviación estándar). Luego los datos se presentaron a la prueba de normalidad de Shapiro Wilk para definir la normalidad de cada variable. Después de eso, los datos correspondientes a los cuatro subgrupos se compararon utilizando una prueba paramétrica (prueba t de Student) o no paramétrica (Mann-Whitney), cuando la distribución se consideró normal o no normal, respectivamente. Por último, la distribución, la media, la desviación estándar, la mediana y los valores mínimos y máximos de cada parámetro en ambos grupos tepehuanos y mestizos fueron comparados de acuerdo a su estado de nutrición, con el uso de una prueba paramétrica (ANOVA de una vía o de Kruskal-Wallis) o no paramétrico (Tukey-Kramer).

Por otro lado, se utilizó el análisis de Pearson para evaluar la correlación entre los niveles de leptina y el IMC y los parámetros bioquímicos, en ambos grupos, tepehuanos y mestizos, de acuerdo con el estado nutricional. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Se realizó un análisis de correlación de Pearson para obtener el valor de R. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La población total estudiada estuvo constituida por 128 individuos: 62 sujetos con NP (32 mestizos con un rango de IMC de 19.3-24.8 kg/cm² y 30 tepehuanos con un rango de IMC de 19.48-24.8 kg/cm²) y 66 sujetos con SP/O (28 mestizos con un rango de IMC de 25.03-36.08 kg/cm² y 38 tepehuanos con un rango de IMC de 24.9-31.1 kg/cm²). (Tabla 1).

Al comparar los valores de las concentraciones de leptina plasmática entre los grupos étnicos (ng/ml) se encontraron diferencias estadísticamente significativas: fueron menores en los sujetos tepehuanos que en la población mestiza ($p < 0.02$) (Fig. 1). En la población mestiza, los valores de leptina plasmática fueron significativamente mayores en los individuos con SP/O (mediana: 20.45 ng/ml; rango: 1.4-61.6 ng/ml) al compararlos con los sujetos con NP (mediana: 7.66; rango: 1.04-41.6 ng/ml; $p = 0.0025$; intervalo de confianza [IC 95%]: 4.1-18.3). Del mismo modo, las concentraciones plasmáticas de leptina fueron significativamente mayores en la población indígena tepehuana con SP/O (mediana: 6.5 ng/ml; rango: 0.18-37.1 ng/ml) que en los sujetos con NP (mediana: 2.9 ng/ml; rango: 0.2-17.6 ng/ml; $p = 0.03$; IC 95%: 0.3-6.8). Sin embargo, independientemente del IMC, los niveles de leptina fueron inferiores en los indígenas tepehuanos que en los sujetos mestizos.

Los valores de CA en los grupos estudiados mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$). Los sujetos tepehuanos con SP/O mostraron menor CA (0.32 ± 0.08 meq/trolox) que los mestizos (0.37 ± 0.03 meq/trolox). Sin embargo, entre los sujetos con NP no hubo diferencias con respecto al origen étnico (Fig. 2).

Al analizar los valores obtenidos de daño oxidativo en los lípidos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0.001$). De manera general, los sujetos con SP/O mostraron mayor grado de LPX (mestizos: 3.39 ± 0.39 µmol/l; tepehuanos: 2.72 ± 2.8 µmol/l), mientras que en los

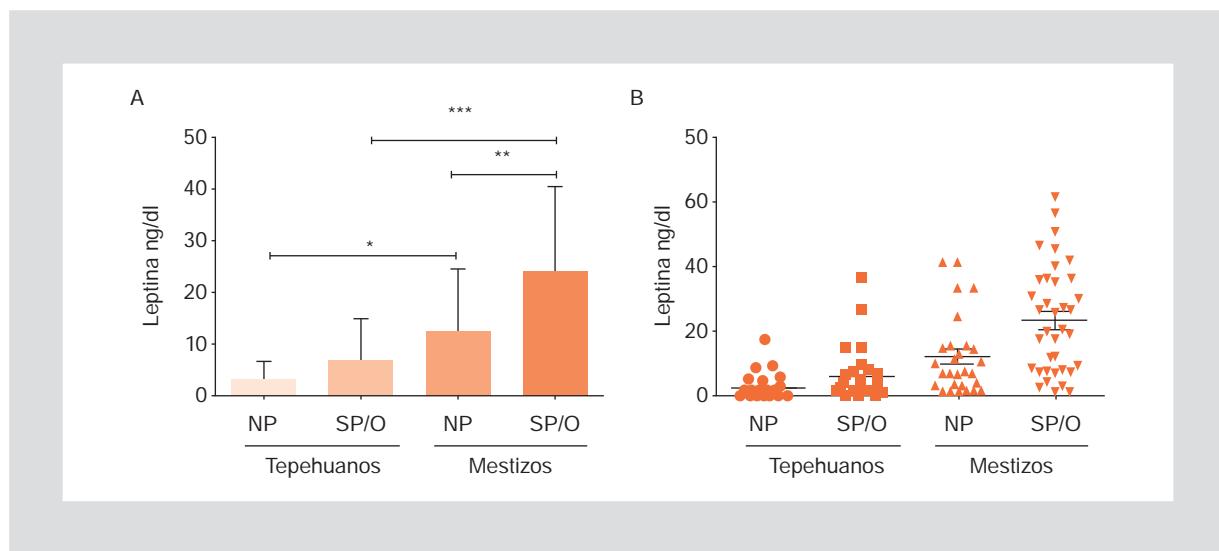


Figura 1. Comparación de los niveles circulantes de leptina en sujetos tepehuanos y mestizos de acuerdo con el estado nutricional. A: gráfica de barras según el ANOVA One-Way y la prueba de comparación de Tukey-Kramer (valor de p : * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001). B: gráfica de dispersión de puntos.

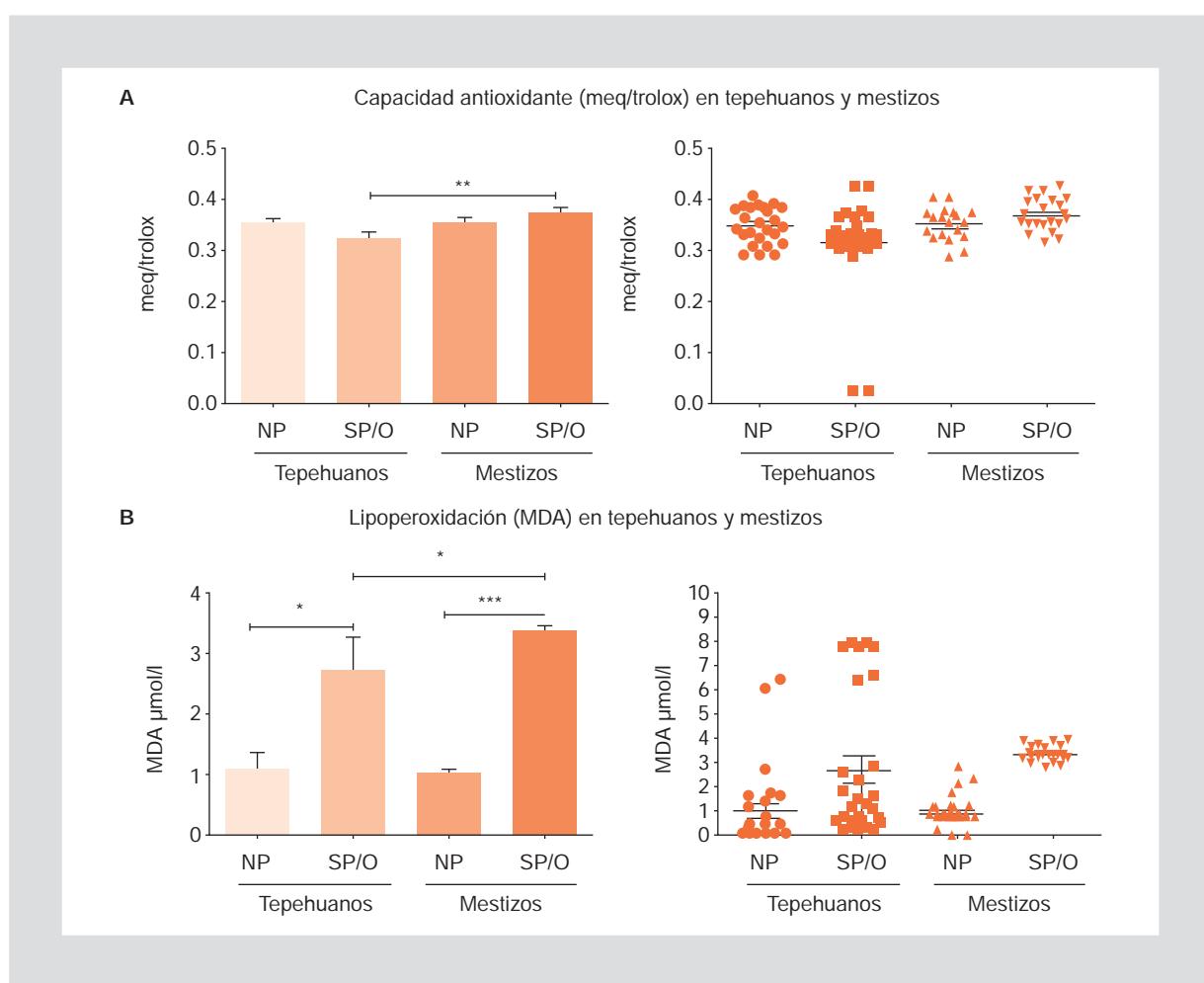


Figura 2. Comparación de la LPX y la CA de sujetos tepehuanos y mestizos de acuerdo con el estado nutricional. A: gráfica de barras según el ANOVA One-Way y prueba de comparación de Tukey-Kramer (valor de p : * < 0.05 , ** < 0.01 , *** < 0.001). B: gráfica de dispersión de puntos.

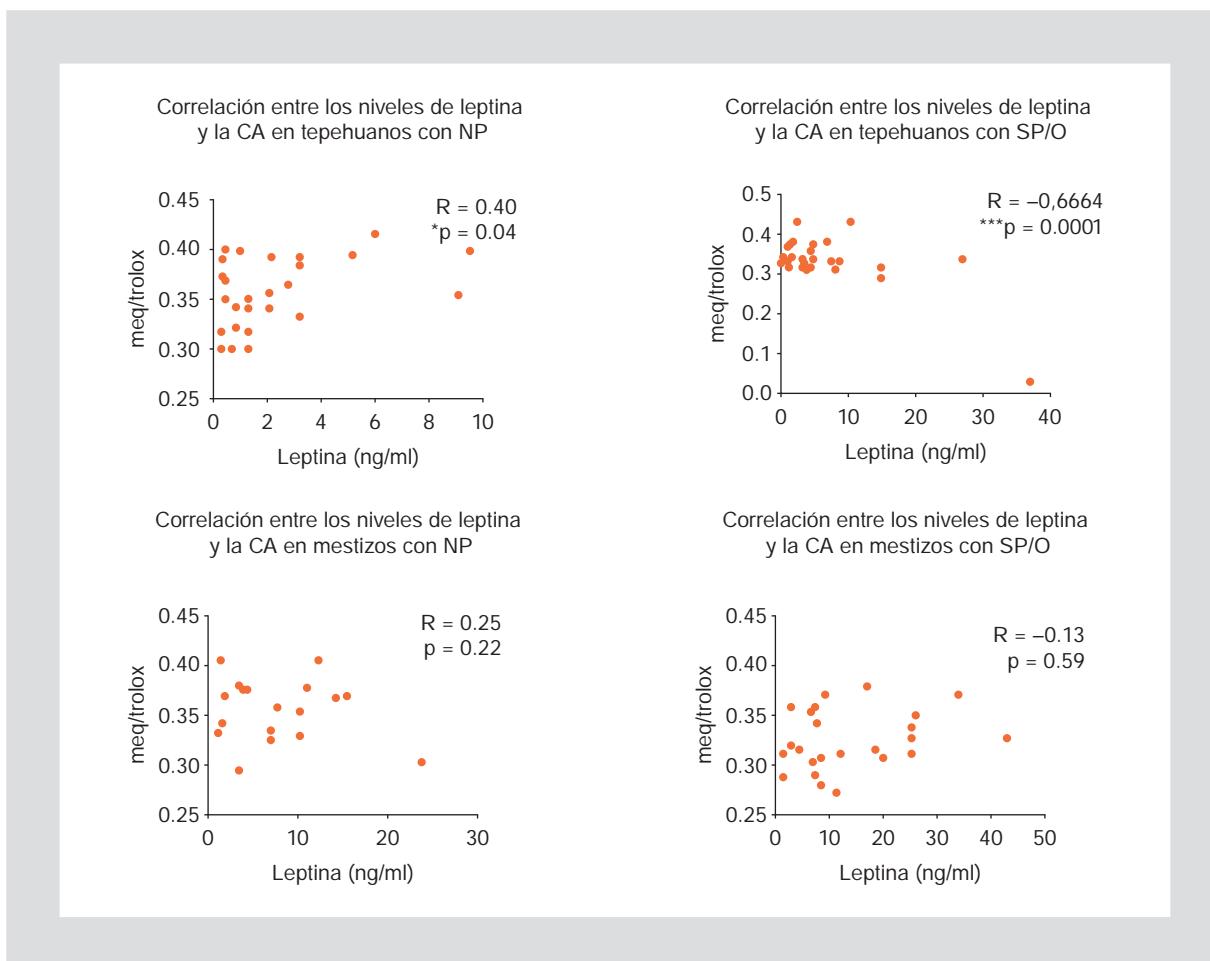


Figura 3. Análisis de correlación entre los niveles de leptina y la CA (meq/trolox) en indígenas tepehuanos y sujetos mestizos*. *R: índice de correlación de Pearson; valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo; * $p < 0.05$, *** $p < 0.0001$.

sujetos con NP no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos étnicos (mestizos: $0.98 \pm 0.4 \mu\text{mol/l}$; tepehuanos: $1.096 \pm 1.5 \mu\text{mol/l}$) (Fig. 2).

Al evaluar la posible relación entre los niveles de leptina y la CA se encontró que en los sujetos tepehuanos con NP hubo una importante correlación positiva ($R = 0.40$; $p = 0.04$), mientras que en los tepehuanos con SP/O la correlación fue negativa ($R = -0.66$; $p = 0.0001$) (Fig. 3). No hubo correlación entre los niveles de leptina y la LPX en los grupos estudiados. Además, la correlación fue positiva y estadísticamente significativa entre la LPX y la CA en los mestizos con SP/O ($R = 0.993$; $p < 0.001$) (Fig. 4).

Discusión

La leptina, producida fundamentalmente por los adipocitos, informa al cerebro sobre el estado de los depósitos grasos del organismo²⁹. En situaciones en

las que la ingesta supera el gasto energético, se produce un aumento de los niveles de leptina, lo cual provoca una inhibición de la ingesta y un aumento del gasto energético. Por el contrario, en situaciones de balance energético negativo, como es el caso del ayuno, se produce una caída de los niveles de leptina, que lleva a un aumento de la ingesta y un descenso del gasto energético como mecanismo compensatorio³⁰. Por tanto, la leptina puede ser la clave para hacer frente a situaciones de estrés cuando hay falta de alimento o hambruna. Se piensa que su papel primario no es evitar la obesidad, sino la muerte en caso de falta de alimento. En nuestros resultados, las desviaciones estándares fueron muy amplias, lo que refleja la gran diversidad de concentraciones de leptina de los sujetos mestizos. Lo mismo ocurrió al comparar los dos grupos de mestizos. En este contexto, los indígenas tepehuanos se encuentran en un estado fisiológico de control del gasto energético que les permite

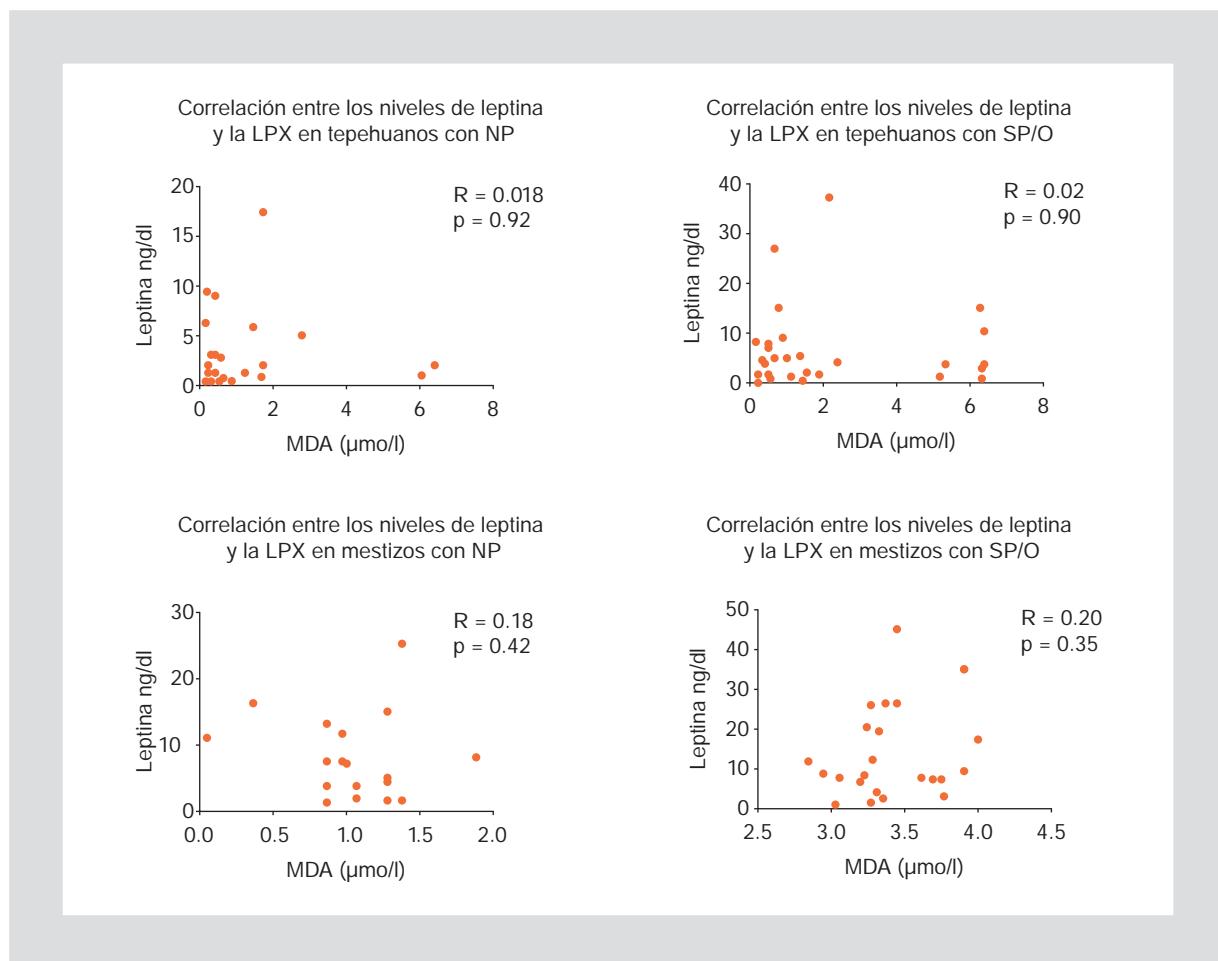


Figura 4. Análisis de correlación entre los niveles de leptina y la LPX (mmol/l de MDA) en indígenas tepehuano y sujetos mestizos. R: índice de correlación de Pearson; valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

mantener niveles de leptina por debajo de los rangos establecidos en otras poblaciones^{7-9,31}, previniendo así un estado inflamatorio patológico que probablemente desencadene enfermedades crónicas. No obstante, la población mestiza con SP/O muestra niveles de leptina mayores al rango normal, lo cual sugiere un estado patológico de equilibrio energético, tendiendo a un estado inflamatorio crónico. Existe un pequeño porcentaje de la población obesa que presenta niveles plasmáticos normales de leptina³² e incluso otro que presenta niveles disminuidos de dicha hormona (deficiencia parcial). Los indígenas tepehuano con NP y con obesidad presentan niveles de leptina menores que los mestizos, lo cual sugiere que la etnia tepehuana tiene una producción de leptina baja pero no ausente.

El aumento de ERO conduce a la desintegración de los ácidos grasos poliinsaturados en la membrana celular y la formación de MDA. Este proceso se denomina

peroxidación lipídica³³. El MDA es un producto natural de la peroxidación lipídica y un marcador directo de estrés oxidativo³⁴. Los valores encontrados de MDA en los sujetos tepehuano fueron marcadamente menores a los de los sujetos mestizos de la misma condición nutricional, por lo que es posible que esta diferencia se debiera a la actividad física, el estilo de vida y la cultura de las diferentes etnias. Según nuestros resultados, en el grupo de mestizos con SP/O hubo un aumento significativo del plasma del MDA, lo que sugiere que existe un estado patológico en los procesos oxidativos y antioxidantes compensatorio, que podría conllevar un aumento de la LPX y una disminución de la actividad enzimática antioxidante.

Boşnak, et. al.³⁵ sugieren que las actividades de las enzimas antioxidantes se agotan como medio compensatorio para proteger contra los efectos peligrosos del aumento de ERO, indicado por el creciente nivel de MDA en niños desnutridos, junto con correlaciones

Tabla 1. ANOVA para comparar las medianas, los mínimos y los máximos de las variables demográficas y los parámetros bioquímicos de los sujetos tepehuanos y mestizos*

Variable	Valores normales		NP (n = 62)		SP/O (n = 66)		Valor de p
	Tepehuanos	Mestizos	Tepehuanos	Mestizos	Tepehuanos	Mestizos	
N (masculino)	32	30	32	28	28	38	
Edad (años)	18-48	20-57	21 (18-59)	> 0.05	40 (21-57)	25 (18 a 58)	> 0.05
IMC (kg/m ²)	19-24.9 (NP)	25-29.9	22.5 (19.48-24.8)	> 0.05	27.7 (24.9-31.1)	28.6 (25.03-36.08)	* < 0.05
Peso (kg)			59 (41.7-70)	> 0.05	76.5 (64.4-90)	85.7 (60.3-124)	*** < 0.001
Talla (cm)			1.64 (1.49-1.69)	> 0.05	1.66 (1.5-1.7)	1.7 (1.5-1.95)	> 0.05
Presión arterial media (mmHg)	70-110	81.66 (70-98)	90 (70-100)	> 0.05	83.3 (70-100)	90 (70-100)	> 0.05
Colesterol (mg/dl)	< 200	146 (107-188)	180 (121-223)	> 0.05	155 (96-232)	165 (70-215)	> 0.05
HDL (mg/dl)	40-60	39 (25-74)	34 (11-57)	> 0.05	139 (25-74)	36 (6-71)	> 0.05
LDL (mg/dl)	70-130	83.5 (44-123)	107 (57-141)	> 0.05	89 (37-139)	97 (44-140)	> 0.05
VLDL (mg/dl)	2-30	20.5 (9-49)	37 (11-56)	> 0.05	38.5 (12-97)	19.5 (8-93)	* < 0.05
Triglicéridos (mg/dl)	10-150	103 (44-243)	185 (60-279)	> 0.05	190 (62-525)	103 (42-464)	< 0.05

HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

*De acuerdo con el ANOVA One-Way y la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación entre grupos. Valor de p estadísticamente significativo: * < 0.05; muy significativo: ** < 0.01, y altamente significativo: *** < 0.001.

negativas entre la actividad de GSH y MDA, entre catalasa y MDA y entre superóxido dismutasa y MDA, mostrando que la magnitud del estrés oxidante inicial es tan alta que ha excedido la capacidad compensatoria de los antioxidantes. En nuestro estudio, los sujetos con SP/O sufrieron mayor daño oxidativo, por lo que la CA activa fue mayor en estos grupos; sin embargo, los mestizos SP/P mostraron mayor activación de la CA que los indígenas tepehuanos con SP/O, lo cual sugiere que, debido a que los tepehuanos con SP/O sufrieron menor daño oxidativo, sus mecanismos antioxidantes se consumieron para evitar los daños generados vía ERO, mientras que los mestizos debieron generar una mayor CA, que no resultó suficiente para evitar el daño oxidativo directo. Estas alteraciones podrían atribuirse a la ingesta insuficiente de micronutrientes (zinc, selenio, cobre, etc.) y vitaminas antioxidantes (vitaminas E, C y A)³⁶. Entre otras posibles razones sociales y económicas, el fenómeno del SP/O llegó después a los tepehuanos que a los mestizos, y posiblemente esto explique una respuesta adaptativa diferente entre estos grupos³⁷. Estos resultados sugieren que, en los indígenas tepehuanos, la CA está implicada en la regulación de los niveles de leptina.

Por todo ello, sugerimos que la expectativa y la calidad de vida de estas poblaciones pueden ser aumentadas disminuyendo el grado de fenómenos oxidantes³⁸. Esto se podría lograr mejorando los hábitos higiénicos dietéticos y aumentando las defensas antioxidantes³⁹⁻⁴⁰.

Bibliografía

- Olaz-Fernández G, Rivera- Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. ENSA-NUT 2006. Cuernavaca, México: INSP; 2006.
- World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for-age: Methods and development. Ginebra, Suiza: WHO; 2006.
- Rosebaum M, Liebel R, Hirsch J. Obesity. *N Eng J Med*. 1997;337(6):396-407.
- Campfield IA, Smith FJ, Guisez J, Deros R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546-9.
- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006;14 Suppl 5:242S-249S.
- Houseknecht KL, Matzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: Modulation with obesity. *Diabetes*. 1996;45(11):1638-43.
- Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signalling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*. 2003;52(4):948-55.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
- Simón E, Del Barrio AS. Leptina y Obesidad. *Anales Sis San Navarra*. 2002;25 Suppl 1:53-64.
- Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol*. 1994;234:279-93.

11. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ. A new method for measuring antioxidant activity. *Biochem Soc Trans.* 1993;21(2):95S.
12. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini NA. Review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):316-28.
13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-61.
14. Catal F, Avci A, Karadag A, Alioglu B, Avci Z. Oxidant and antioxidant status of Turkish marasmic children: a singlecenter study. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21(2):108-12.
15. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(2):136-45.
16. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(1):42-61.
17. Perez Bravo F, Albala C, Santtos JL, et al. Leptin leverls distribution an ethnic background in two populations from Chile: Caucasian and Mapuche groups. *Int J. Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(10):943-8.
18. Francisco Pérez B, José Luis Santos M, Cecilia Albala B, Marcelo Calvillán C, Elena Carrasco P. [Obesity and leptin association in three Chilean aboriginal populations]. *Rev Méd Chile.* 2000;128(1):45-52.
19. Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP. Leptin concentration in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(10):904-8.
20. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(2):136-45.
21. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* (Wash DC). 2003;300(5622):1140-2.
22. [Internet] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rfgmis.html>.
23. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: «Length/Height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for-age: Methods and development». Ginebra, Suiza: WHO; 2006.
24. Rice-Evans C, Miller N. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol.* 1994;234(24):279-93.
25. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ. A new method for measuring antioxidant activity. *Biochem Soc Trans.* 1993;21(2):95S.
26. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol.* 1998;108:101-6.
27. Graph pad Instaversión 7, software package. [Internet] Disponible en: <http://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>.
28. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (London).* 1994;372(6505):425-32.
29. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007;21(12):1443-55.
30. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an edocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(3):293-311.
31. Loffe E, Moon B, Connolly E, Friedman JA. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(20):11852-7.
32. Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;43(3):154-8.
33. Zanella AM, Nakazone MA, Pinhel MA, Souza DR. Lipid profile, apolipoprotein A-I and oxidative stress in professional footballers, sedentary individuals, and their relatives. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011;55(2):121-6.
34. Hoffman JR, Im J, Kang J, et al. Comparison of low- and high-intensity resistance exercise on lipid peroxidation: Role of muscle oxygenation. *J Strength Cond Res.* 2007;21(1):118-22.
35. Boşnak M, Kelekçi S, Yel S, Koçyigit Y, Sen V, Ece A. Oxidative Stress in Marasmic Children:Relationships with Leptin. *Eur J Gen Med.* 2010;7(1):1-8.
36. Squalli Houssaini FZ, Foulon T, Payen N, Iraqi MR, Arnaud J, Groslambert P. Plasma fatty acid status in Moroccan children: increased lipid peroxidation and impaired polyunsaturated fatty acid metabolism in protein-calorie malnutrition. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(3):155-62.8
37. Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(8):669-73.
38. Reyes Valdez JA. Tepehuanes del sur. México: Comisión Nacional para el Desarrollo de los pueblos indígenas; 2006. p. 12.
39. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1005-11.
40. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta.* 2004;339(1-2):1-9.