

## Leptina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ y resistencia a la insulina en insuficiencia cardiaca

Esperanza Martínez-Abundis,<sup>\*,2</sup> Angélica María Kam-Ramos,<sup>\*\*</sup> Manuel González-Ortiz,<sup>\*\*\*,2</sup> José Antonio Robles-Cervantes,<sup>\*\*\*</sup> Tomás Ontiveros-Godínez,<sup>\*\*</sup> Alejandro Olazábal-Esguerra,<sup>\*\*</sup> Eduardo Hernández-Salazar,<sup>\*\*\*\*</sup> Juan Francisco Llamas-Moreno<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la insuficiencia cardiaca es una enfermedad frecuente y crónica que se caracteriza por una incapacidad de la acción de bombeo del corazón. Existe controversia en relación con la modificación de las concentraciones de leptina y citocinas proinflamatorias en la insuficiencia cardiaca. La contractilidad miocárdica puede verse afectada al disminuir la sensibilidad a la insulina.

**Objetivo:** determinar la asociación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y resistencia a la insulina en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Material y método:** estudio transversal, analítico, efectuado en 19 pacientes con insuficiencia cardiaca y 19 sanos a quienes se les evaluó la función ventricular, la integridad anatómica cardiaca y la clase funcional. Se determinaron las concentraciones de: leptina, FNT- $\alpha$ , glucosa, creatinina, ácido úrico, insulina y perfil de lípidos, así como resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático (HOMA-RI). Como métodos de comprobación se utilizaron: t de Student y prueba de Pearson.

**Resultados:** en el grupo con insuficiencia cardiaca predominó la clase funcional II (37%). Los pacientes con insuficiencia cardiaca tuvieron mayor concentración de creatinina y ácido úrico, menor valor de colesterol HDL y tendencia a mayor concentración de glucosa, en comparación con los controles. No existió correlación significativa entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con leptina, FNT- $\alpha$  y HOMA-RI en los grupos de estudio.

**Conclusiones:** la leptina, el FNT- $\alpha$  y la resistencia a la insulina no se asociaron con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Palabras claves:** leptina, factor de necrosis tumoral alfa, resistencia a la insulina, insuficiencia cardiaca.

### ABSTRACT

**Background:** Heart failure (HF) is a frequent chronic disease characterized by a heart's pumping inability. There is controversy regarding to changes in leptin and pro-inflammatory cytokines levels in HF, as well as, the compromising of myocardial contractility by insulin sensitivity decreased. The aim of this study was to determine the association of left ventricular ejection fraction (LVEF) with leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and insulin resistance in patients with HF. 1

**Material and methods.** A cross-sectional study was conducted in 19 HF patients and in 19 healthy volunteers. In all of them, LVEF, cardiac anatomical wholeness and functional class were evaluated; besides, leptin, TNF- $\alpha$ , glucose, creatinine, uric acid, insulin and lipid profile were measured, as well as, insulin resistance by homeostasis model assessment (HOMA-RI) was estimated. Statistical analyses were calculated with Student's t and Pearson's tests.

**Results.** In HF group predominated the functional class II (37%). HF patients in comparison with the control group showed, greater creatinine and uric acid concentrations, as well as, smaller high-density-lipoprotein cholesterol levels and a tendency to be greater the glucose concentrations. There were no significant correlations of LVEF with leptin, TNF- $\alpha$  and HOMA-RI in both groups.

**Conclusions.** LVEF was not associated with leptin, TNF- $\alpha$  and insulin resistance in HF patients.

**Key words:** leptin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , insulin resistance, heart failure.

\* Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

\*\* Médico cardiólogo, adscrito al Departamento de Cardiología.

\*\*\* Investigador, médico adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

\*\*\*\* Médico internista adscrito al servicio de Urgencias.

<sup>1</sup> Residente de Investigación de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup> Profesor del Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Esperanza Martínez-Abundis. Montes Urales 1409, colonia Independencia, Guadalajara 44340, Jal. Correo electrónico: [esperanzamartinezabundi@yahoo.com](mailto:esperanzamartinezabundi@yahoo.com)

Recibido: 27 de noviembre 2010. Aceptado: enero 2011.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Abundis E, Kam-Ramos AM, González-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Ontiveros-Godínez T, Olazábal-Esguerra A, Hernández-Salazar E, Llamas-Moreno JF. Leptina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y resistencia a la insulina en insuficiencia cardiaca. Med Int Mex 2011; 27(2):127-130.

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica común caracterizada por una inadecuada capacidad del corazón para bombear suficiente sangre y cubrir los requerimientos celulares de nutrientes y oxígeno, en reposo y esfuerzo. Las condiciones neurohumorales y mecánicas compensan, gradualmente, con una sutil reprogramación genética y modelación molecular y celular con el propósito de incrementar el desarrollo de células musculares con capacitación, desarrollo y modificación de su fenotipo y desarrollo contráctil.<sup>1</sup>

Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se asocian con pobre pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente cuando cursan con disfunción sistólica y diastólica grave,<sup>2</sup> y aumento en las concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), que puede estar asociado con deterioro en la función ventricular en estos pacientes.<sup>3</sup>

La leptina es una proteína codificada por el gen de la obesidad implicada en la regulación del equilibrio energético. Algunos ensayos han observado una asociación entre las concentraciones plasmáticas de leptina y el gasto energético en pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, los resultados son controversiales.<sup>4</sup> Hay estudios que demuestran que los pacientes con insuficiencia cardíaca y caquexia cardíaca tienen concentraciones disminuidas de leptina con incremento en las de interleucina -1 beta (IL-1b) y del receptor 1 (R1) del FNT- $\alpha$ .<sup>5</sup> Otros autores han encontrado aumento en las concentraciones de leptina en pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>6</sup> Además, se ha observado una relación positiva entre leptina e insulina, lo que sugiere que la insulina o la resistencia a la insulina subyacente podrían constituir un modulador de la leptina sérica en pacientes con insuficiencia cardíaca, con la participación del eje insulina-leptina en el incremento del aporte energético en estos pacientes.<sup>7</sup> Existe evidencia de que la disminución de la sensibilidad a la insulina en pacientes con insuficiencia cardíaca puede producir efectos hemodinámicos por reducción en la utilización de glucosa por el miocardio, con la consecuente alteración en la contractilidad miocárdica.<sup>8</sup>

El objetivo del estudio fue determinar la asociación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, FNT- $\alpha$  y resistencia a la insulina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal efectuado en 19 pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología y en 19 individuos sanos, como controles. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, entre 30 y 70 años de edad. No se incluyeron pacientes con antecedentes de: diabetes mellitus, cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunes o hepáticas, o cualquiera otra que pudiera modificar las concentraciones de leptina, insulina y FNT- $\alpha$ , excepto hipertensión arterial.

Se obtuvo el peso, la talla, el índice de masa corporal y la presión arterial. El peso se midió sin calzado y con ropa ligera, con redondeo al 0.5 kg más cercano. La talla fue medida con el paciente parado, sin zapatos y se consideró el centímetro más cercano. El IMC se calculó con la fórmula de peso entre la talla al cuadrado ( $m^2$ ). La presión arterial se determinó luego de un reposo de 10 minutos con el paciente sentado y se utilizó un esfigmomanómetro aneroides.

A todos los participantes se les realizó un ecocardiograma doppler color para establecer la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y una prueba de esfuerzo con el protocolo de Naughton para determinar su clase funcional de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

Las muestras de sangre se obtuvieron a las 8 AM posterior a 12 h de ayuno, para las determinaciones de laboratorio. La glucosa se determinó con la técnica de glucosa oxidasa. La creatinina, el ácido úrico, el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos (Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY).

La insulina se determinó con inmunoensayo enzimático de micro partícula (MEIA), (IMX Sistema, División de Diagnóstico Abbott Laboratories, Parque Abbott, IL 60064). Las pruebas de laboratorio mencionadas tuvieron un coeficiente de variación intra e inter-ensayo menor a 3%. El FNT- $\alpha$  y la leptina se determinaron con el método de inmunoabsorción enzimática (Laboratorios Sistemas de Diagnóstico, Webster, TX) con un coeficiente de variación intra e inter-ensayo menor de 10%.

La resistencia a la insulina se estimó con el modelo homeostático (HOMA-RI).<sup>9</sup>

Los resultados se expresan en media y desviación de estándar. Para comparar la diferencia de medias entre grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras

pequeñas. La correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y otras variables se realizó con regresión lineal de Pearson. Se consideró con significación estadística a una  $p \leq 0.05$ .

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital participante. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

## RESULTADOS

La edad ( $48 \pm 14$  vs.  $51 \pm 17$  años;  $p = 0.531$ ), el IMC ( $26.4 \pm 3.0$  vs.  $26.1 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.759$ ) y el índice cintura cadera ( $0.95 \pm 0.07$  vs.  $0.95 \pm 0.05$ ;  $p = 0.934$ ) para el grupo control y con insuficiencia cardiaca, respectivamente, fueron similares. Existió una presión sistólica ( $108 \pm 13$  vs.  $117 \pm 9$  mmHg;  $p = 0.017$ ) y diastólica ( $66 \pm 10$  vs.  $76 \pm 5$  mmHg;  $p < 0.001$ ) más baja en el grupo de insuficiencia cardiaca que en el grupo control.

En el Cuadro 1 se observa que en el grupo con insuficiencia cardiaca las concentraciones de creatinina y de ácido úrico fueron mayores, las de C-HDL fueron menores y existió tendencia a mayor concentración de glucosa.

Existió una diferencia estadística entre ambos grupos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $32.6 \pm 11.8$  vs.  $63.7 \pm 6.7\%$ ;  $p < 0.001$ , para el grupo de insuficiencia cardiaca y el grupo control, respectivamente).

La distribución de los pacientes en el grupo de insuficiencia cardiaca, en su clase funcional según la clasificación de la NYHA, fue: clase I (26%), clase II (37%), clase III (22.2%) y clase IV (14.8%).

No existió correlación significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina, FNT- $\alpha$  y resistencia a la insulina, en el grupo de insuficiencia cardiaca (Cuadro 2), así como en el grupo control (datos no mostrados).

## DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad progresiva y fatal. El número de muertes secundarias a insuficiencia cardiaca, como causa primaria o secundaria, se ha incrementado seis veces a pesar de los avances en su tratamiento.<sup>10</sup> El conocimiento tradicional sobre la fisiopatología ha cambiado; se acepta actualmente que la activación de un sistema neurohormonal que incluye endotelina, epinefrina, hormona del crecimiento, cortisol,

**Cuadro 1.** Determinaciones de laboratorio en ambos grupos

	Grupo Control	Grupo con Insuficiencia cardiaca	<i>p</i>
Glucosa, mg/dL	95.4 $\pm$ 12.6	108.0 $\pm$ 5.4	0.072
Creatinina, mg/dL	0.87 $\pm$ 0.15	1.20 $\pm$ 0.60	0.014
Ácido Úrico, mg/dL	5.56 $\pm$ 1.29	9.08 $\pm$ 2.10	<0.001
Colesterol total, mg/dL	185.6 $\pm$ 30.9	170.1 $\pm$ 58.0	0.197
HDL-C, mg/dL	42.5 $\pm$ 11.6	30.9 $\pm$ 11.6	0.010
Triglicéridos, mg/dL	186.0 $\pm$ 132.8	141.7 $\pm$ 53.1	0.150
Insulina, $\mu$ U/mL	19.6 $\pm$ 18.6	19.1 $\pm$ 28.1	0.943
FNT- $\alpha$ , pg/mL	0.02 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.19	0.412
Leptina, ng/mL	18.3 $\pm$ 14.7	16.8 $\pm$ 21.8	0.800
HOMA-IR	4.5 $\pm$ 4.3	6.3 $\pm$ 14.0	0.603

HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; HOMA-IR: modelo homeostático para resistencia a la insulina.

**Cuadro 2.** Correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y otras variables en el grupo con insuficiencia cardiaca

	<i>r</i>	<i>p</i>
Leptina, ng/mL	0.000	0.999
FNT- $\alpha$ , pg/mL	-0.119	0.629
Insulina, $\mu$ U/mL	-0.034	0.890
HOMA-IR	0.070	0.777

FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa, PCR: proteína C reactiva, HOMA-IR: modelo homeostático para resistencia a la insulina.

FNT- $\alpha$ , prostaglandinas, sustancia P y péptido natriurético, puede a largo plazo alterar la estructura y la vasculatura del miocardio; estos hallazgos han revolucionado el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.<sup>1</sup> Otros marcadores como la leptina todavía tienen un papel polémico en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.<sup>5,6,7</sup>

La presión arterial baja en pacientes con insuficiencia cardiaca está relacionada con mal pronóstico e incremento en la mortalidad.<sup>11,12</sup> Los pacientes del grupo con insuficiencia cardiaca tuvieron presión más baja que el grupo control; sin embargo, debido al diseño del estudio no se realizó un seguimiento para determinar la supervivencia.

La creatinina y el ácido úrico fueron estadísticamente mayores en el grupo con insuficiencia cardiaca. La explicación de esta diferencia puede deberse a que existe una reducción en el filtrado glomerular en esos pacientes. Existen reportes previos que encuentran correlación entre ácido úrico e insuficiencia cardiaca con marcadores de inflamación como el FNT- $\alpha$ .<sup>13</sup> En nuestro estudio no exis-

tió correlación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con la leptina y el FNT- $\alpha$ ; esto puede explicarse por el hecho de que dicha correlación la han observado algunos autores en pacientes con clase funcional III y IV de la NYHA;<sup>14</sup> sin embargo, en nuestro estudio 63% de los pacientes se encontraban en clase I y II. Las concentraciones de FNT- $\alpha$  no son necesariamente representativas de la actividad miocárdica de los pacientes con insuficiencia cardíaca ya que se ha reportado una acción autocrina de esta citocina.<sup>15</sup> No obstante lo anterior, las concentraciones elevadas de FNT- $\alpha$  se encontraron relacionadas con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de pacientes con insuficiencia cardíaca no sépticos.<sup>16</sup> El FNT- $\alpha$  se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los mecanismos por los que el FNT- $\alpha$  puede contribuir a las anormalidades contráctiles es por la inducción del óxido nítrico o por disminución de la concentración intracelular del calcio durante la sístole.<sup>17,18</sup>

En un estado de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo está disminuida.<sup>19</sup> Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina tipo II (ARA II) aumentan la sensibilidad de la insulina.<sup>20</sup> En nuestro estudio se observó una tendencia a mayor concentración de glucosa de ayuno en los pacientes con insuficiencia cardíaca; sin embargo, la sensibilidad a la insulina fue similar entre los dos grupos y no se correlacionó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Una limitación de esta investigación fue que no se utilizó el patrón de referencia para estimar la sensibilidad a la insulina (pinza euglucémica-hiperinsulinémica) y no se recabó la información referente a la toma de los medicamentos antihipertensivos señalados.

En conclusión, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes con insuficiencia cardíaca no correlacionó con la leptina, el FNT- $\alpha$  y la resistencia a la insulina. Hace falta investigar más acerca de los marcadores de inflamación y del metabolismo intermedio en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## REFERENCIAS

1. Dalzell JR, Jackson CE. Novel neurohormonal insights with therapeutic potential in chronic heart failure. *Future Cardiol* 2010;6:361-372.
2. Tang WH, Shrestha K, Van Lente F, Troughton RW, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular diastolic performance for prognosis in patients with left ventricular systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:370-373.
3. Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Psaty BM, Rodondi N, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults the Health ABC (Health, Aging and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;11:2129-2137.
4. Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Ryan AS, et al. Plasma leptin concentrations and energy expenditure in heart failure patients. *Metabolism* 1997;46:450-453.
5. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76:117-122.
6. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292: H2387-2396.
7. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-933.
8. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:1528-1532.
9. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4426-4433.
10. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
11. Milo-Cotter O, Adams KF, O'Connor CM, Uriel N, et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure - a distinct vascular disorder? *Eur J Heart Fail* 2007;9:178-183.
12. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:76-83.
13. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-1181.
14. Dong F, Zhang X, Ren J. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPH oxidase pathway. *Hypertension* 2006;47:222-229.
15. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Voolteich MT, et al. Tumor necrosis factor-alpha: a mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest* 1999;115:1170-1174.
16. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-241.
17. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:683-693.
18. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66:356-358.
19. Wisniacki N, Taylor W, Lye M, Wilding JP. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart* 2005;91:32-37.
20. Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, Marinho N, et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98:2094-2099.