

Artículo original

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



Teresa Gijón-Conde<sup>a,b,\*</sup>, Auxiliadora Graciani<sup>b</sup>, Pilar Guallar-Castillón<sup>b</sup>, M. Teresa Aguilera<sup>c</sup>, Fernando Rodríguez-Artalejo<sup>b</sup> y José R. Banegas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Universitario Cerro del Aire, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid/Idi Paz, CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento Médico, Sanofi-Aventis, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2014

Aceptado el 20 de agosto de 2014

On-line el 22 de enero de 2015

## Palabras clave:

Leptina

Obesidad

Factores de riesgo cardiovascular

Anormalidad cardiometabólica

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** 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 de edad  $\geq 18$  años. La información se obtuvo mediante examen físico estandarizado y las analíticas se realizaron en un laboratorio central. La leptinemia se midió por enzoinmunoanálisis. Se definió anormalidad cardiometabólica como la presencia de al menos dos de las siguientes: presión arterial elevada, triglicéridos elevados, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo, valores altos de resistencia a insulina y proteína C reactiva y glucosa elevadas.

**Resultados:** Los valores de leptina fueron mayores en mujeres que en varones (media geométrica, 21,9 y 6,6 ng/ml;  $p < 0,001$ ). En mujeres la mediana [intervalo intercuartílico] fue 24,5 [14,1-37,0] ng/ml y en varones, 7,2 [3,3-14,3] ng/ml. En el análisis multivariable, la leptina estuvo significativamente asociada con las medidas antropométricas, la insulinemia y la proteína C reactiva y en relación inversa con la edad, el tabaquismo y la actividad física en mujeres ( $r^2 = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) y en varones ( $r^2 = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). Los valores de leptinemia que identificaron anormalidad cardiometabólica fueron 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva, 0,722; sensibilidad, 72,3%; especificidad, 58,7%) y 6,45 ng/ml en varones (área bajo la curva, 0,716; sensibilidad, 71,4%; especificidad, 60,2%).

**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.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Estimate leptin reference values and calculate leptinemia cutoff values for identifying cardiometabolic abnormalities in Spain.

**Methods:** Cross-sectional study carried out between 2008 and 2010 in 11 540 individuals representing the Spanish population aged  $\geq 18$  years. Data were obtained by standardized physical examination and analyses were performed at a central laboratory. Leptinemia was measured using ELISA. Cardiometabolic abnormality was defined as the presence of at least two of the following: high blood pressure, high triglycerides, reduced high density lipoprotein cholesterol, high insulin resistance values, and elevated C-reactive protein and glucose.

**Results:** Leptin values were higher in women than men (geometric mean, 21.9 and 6.6 ng/mL;  $P < .001$ ). The median [interquartile range] was 24.5 [14.1-37.0] ng/mL in women, and 7.2 [3.3-14.3] ng/mL in men. In the multivariate analysis, leptin was significantly associated with anthropometric measures, insulin, and C-reactive protein, and inversely associated with age, smoking, and physical activity in women ( $r^2 = 0.53$ ;  $P < .001$ ) and in men ( $r^2 = 0.61$ ;  $P < .001$ ). The leptin values that identified cardiometabolic abnormality were 23.75 ng/mL in women (area under the curve, 0.722; sensitivity, 72.3%; specificity, 58.7%) and 6.45 ng/mL in men (area under the curve, 0.716; sensitivity, 71.4%; specificity, 60.2%).

## Keywords:

Leptin

Obesity

Cardiovascular risk factors

Cardiometabolic abnormality

\* Autor para correspondencia: Centro de Salud Universitario Cerro del Aire, Avda. España 7, 28220 Majadahonda, Madrid, España.  
Correos electrónicos: [gijonmt@gmail.com](mailto:gijonmt@gmail.com), [tgijon@salud.madrid.org](mailto:tgijon@salud.madrid.org) (T. Gijón-Conde).

**Conclusions:** These results facilitate the interpretation of leptin values in clinical and population studies. Leptin has moderate sensitivity and specificity for identifying cardiometabolic abnormalities.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## INTRODUCCIÓN

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

Tradicionalmente se ha usado el índice de masa corporal (IMC) para valorar el grado de obesidad. Sin embargo, el IMC tiene limitaciones en la detección de adiposidad en sujetos con  $IMC < 30^{2-4}$ ; estudios recientes han indicado 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), que puede representar un marcador futuro de obesidad<sup>5</sup>. También se ha estudiado la asociación de la leptina con la hipertensión arterial (HTA)<sup>6,7</sup>, y se ha postulado que podría activar el sistema nervioso simpático y elevar la presión arterial<sup>8,9</sup> e incluso aumentar el riesgo de HTA<sup>10-12</sup>. También se ha encontrado relación de la leptina con factores de riesgo cardiovascular biológicos<sup>13</sup> y con el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>14-20</sup>. Por último, se ha reportado que la ingesta de fibra y vegetales, la actividad física y el tabaquismo están en relación inversa con la leptinemia<sup>21-24</sup>.

Existen pocos estudios de base poblacional, sobre todo en muestras de cierto tamaño y en países enteros, sobre las concentraciones de leptina y su relación con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>14-16,25-32</sup>. Esta información podría ser relevante para una estimación más precisa de la masa grasa y su potencial papel mediador de riesgo cardiometabólico. Además, no se han encontrado estudios que exploren la capacidad de la leptina para predecir anormalidad cardiometabólica. Por todo ello, el objetivo de este trabajo es 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 MÉTODOS

Los datos proceden del Estudio Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, cuya metodología ya se ha descrito previamente<sup>33</sup>. 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 edad  $\geq 18$  años. Se seleccionó a los participantes por muestreo estratificado por conglomerados. Mediante entrevista telefónica, se recogieron datos sobre variables sociodemográficas y estilos de vida, y se realizaron 2 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 recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (Madrid) y el Hospital Clínic (Barcelona).

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Se utilizaron datos reportados de edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco y morbilidad diagnosticada. Además, se realizó 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)<sup>34</sup>. 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) y 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 de Cambridge)<sup>35</sup>. De este índice se ha demostrado que predice el riesgo cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa<sup>36</sup>. También se valoró el cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud (EU/WHO)<sup>37</sup>, que consiste en realizar al menos actividad de intensidad moderada  $\geq 2,5$  h/semana o de intensidad vigorosa  $\geq 1$  h/semana.

Se realizaron mediciones del peso, 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) siguiendo procedimientos estandarizados<sup>38</sup>.

De cada participante se obtuvo en su domicilio una muestra de sangre y orina tras 12 h en ayunas. Se midieron glucosa, proteína C reactiva (PCR), glucohemoglobina ( $HbA_{1c}$ ), insulina, colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), que se calculó con la fórmula de Friedewald. La leptina sérica se midió mediante enzimoinmunoanálisis con 2 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 intraanalítica e interanalítica fueron del 7,47 y el 9,6% respectivamente. Las determinaciones analíticas se realizaron con métodos estandarizados en un laboratorio central.

## Factores de riesgo cardiovascular

El IMC se calculó como el peso en kilos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Se definió obesidad abdominal si el perímetro de cintura era  $> 102$  cm en varones y  $> 88$  cm en mujeres. Se definió HTA si la presión arterial era  $\geq 140/90$  mmHg o el sujeto tomaba medicación antihipertensiva; diabetes mellitus, como glucemia casual  $\geq 126$  mg/dl,  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina; hiperlipemia, si el cLDL era  $\geq 115$  mg/dl o tratamiento farmacológico hipolipemiante y tabaquismo si se fumaba cualquier cantidad de tabaco.

Según la definición armonizada<sup>39</sup>, el diagnóstico de síndrome metabólico requirió cumplir al menos 3 de los 5 criterios siguientes: circunferencia de cintura  $\geq 102$  cm los varones y  $\geq 88$  cm las mujeres; glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl; presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg; triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y

cHDL < 40 mg/dl los varones y < 50 mg/dl las mujeres. La resistencia a la insulina se estimó con el *Homeostasis Model Assessment-insulin resistance* (HOMA-IR)<sup>40</sup> según la fórmula: insulina (mU/ml) × (glucosa [mg/dl] / 405). Se consideró resistencia a la insulina si HOMA-IR ≥ percentil 75 (p75) y leptina alta si era ≥ p75 en nuestra población diferenciada por sexo, de manera similar a lo considerado en estudios previos<sup>20</sup>.

Se definió como anomalía cardiometabólica la presencia de dos o más de las siguientes: presión arterial elevada (sistólica [PAS] ≥ 130 y/o diastólica [PAD] ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo); triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl); cHDL 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 insulina (HOMA-IR > 4,05, p90) y PCR elevada (> 0,74 mg/dl, p90)<sup>41</sup>.

## Análisis estadístico

Los análisis se realizaron sobre 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. Para las comparaciones de medias, se usó la prueba de la t de Student-Fisher y para comparar proporciones, la prueba de la  $\chi^2$ .

Se realizó un análisis multivariable mediante regresión lineal múltiple con las variables edad, IMC, perímetro de cintura, presión arterial, glucosa, colesterol, log-triglicéridos, cHDL, cLDL, fibrinógeno, log-insulina, log-PCR, log-HOMA, tabaco, kcal/día, IDS e índice de Cambridge de actividad física con base en los resultados del análisis bivariable.

Se construyeron curvas *receiver operating characteristics* (ROC) para valorar la capacidad de la leptina para identificar la anomalía cardiometabólica y el síndrome metabólico con el cálculo del área bajo la curva y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%); además, se indican los valores de leptina con mayores sensibilidad y especificidad y sus IC95%.

Los análisis se realizaron separadamente en varones y mujeres. Las observaciones individuales se ponderaron para reconstruir la

**Tabla 1**  
Características generales de la muestra

	Total (n = 11.540)	Mujeres (n = 5.823)	Varones (n = 5.717)
<i>Edad (años)</i>	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
<i>Estudios universitarios</i>	28,2	27,2	29,3
<i>Tabaquismo</i>			
Exfumadores	24,6	18,1	31,1
Fumadores actuales	27,6	24,9	30,3
Cigarrillos/día, n	14,5	13,1	15,8
<i>Cumplimiento de recomendación de actividad física</i>	57,2	47,9	66,6
<i>Índice de Cambridge</i>	2,27 ± 1	2,07 ± 0,9	2,47 ± 1,1
<i>Kcal/día</i>	2.181	1.928	2.438
<i>Healthy Eating Index</i>	62,1 ± 12,7	64,6 ± 12,3	59,6 ± 12,8
<i>IMC</i>	26,9 ± 4,7	26,3 ± 5,2	27,4 ± 4,1
<i>Perímetro de cintura (cm)</i>	90,8 ± 13,9	85,3 ± 13,4	96,2 ± 12,1
<i>PAS (mmHg)</i>	129,2 ± 17,9	124,5 ± 18,4	134 ± 15,9
<i>PAD (mmHg)</i>	75,8 ± 10,1	73,9 ± 9,5	77,7 ± 10,4
<i>Glucosa (mg/dl)</i>	93,3 ± 21	91,8 ± 19,7	95 ± 22
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	196,2 ± 38	198,6 ± 37	194 ± 38,6
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	112,6 ± 81	97,3 ± 58	126 ± 95
<i>cHDL (mg/dl)</i>	53 ± 14,2	59 ± 14	46,8 ± 11
<i>cLDL (mg/dl)</i>	121,1 ± 31,7	120 ± 31	122 ± 32
<i>PCR (mg/dl)</i>	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,03
<i>Insulina (mU/ml)</i>	9,3 ± 7,5	8,9 ± 7	9,6 ± 8
<i>HOMA-IR</i>	2,25	2,13	2,18
<i>Obesidad general</i>	22,6	20,9	24,3
<i>Obesidad abdominal</i>	35,2	38,7	31,7
<i>Diabetes mellitus</i>	6,8	5,6	8
<i>Hiperlipemia</i>	50,6	52,5	48,7
<i>Hipertensión</i>	32,9	27,7	38,2
<i>Síndrome metabólico</i>	19,2	16,7	21,7
<i>Anormalidad cardiometabólica</i>	40,5	33,6	47,6

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva. Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar o porcentajes.

población española. Se consideró que tenían 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 del estudio se muestran en la [tabla 1](#).

Los valores de leptina fueron aproximadamente 3 veces mayores en mujeres que en varones (media geométrica, 21,9 y 6,6 ng/ml respectivamente) y aumentaban el IMC con la edad ([tabla 2](#)); la mediana fue 24,5 [14,1-37,0] ng/ml en mujeres y 7,2 [3,3-14,3] ng/ml en varones. Las medias de leptina en los varones por grupos de edad fueron: 18-44 años, 5,2 ng/ml; 45-64, 8,1 ng/ml, y  $\geq 65$  años, 9,4 ng/ml. En mujeres, la medias de leptina fueron: 18-44 años, 18,7 ng/ml; 45-64, 23,1 ng/ml y  $\geq 65$  años, 28,4 ng/ml.

Se observaron cifras de leptina en fumadores menores que en no fumadores (9,55 frente a 13,98 ng/ml) ([tabla 3](#)). Los individuos con obesidad, tanto general como abdominal, HTA, diabetes

mellitus o hipercolesterolemia y con síndrome metabólico tenían cifras de leptina mayores que los individuos con normopeso ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en los valores de leptina según el índice de calidad de dieta. La leptinemia fue un 40% inferior en individuos que seguían las recomendaciones sobre actividad física ( $p < 0,001$ ).

Los valores medios de leptina en el p75 fueron 14,3 ng/ml en varones y 37 ng/ml en mujeres. El valor de HOMA-IR en p75 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 multivariable con regresión lineal múltiple de las variables asociadas significativa e independientemente a log-leptina. Las medidas antropométricas, la insulinemia, el colesterol total y la PCR estuvieron significativamente asociados con la leptina, mientras que la edad, el tabaquismo y la actividad física mostraron asociación inversa significativa con la leptina en mujeres ( $r^2 = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ) y varones ( $r^2 = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ).

Hay una tendencia creciente al aumento de leptina según aumenta el IMC; sin embargo, el 7,6% de los varones y el 4,3% de las

**Tabla 2**  
Valores de leptina por edad, sexo e IMC en España

	Leptinemia (ng/dl)	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
<b>Edad (n)</b>								
<i>Mujeres (5.823)</i>	21,9 ± 0,25	5,30	8,20	14,10	24,50	37,00	49,50	57,40
< 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
$\geq 80$ años (131)	25,55 ± 2,06	5,20	9,09	17,34	31,17	42,40	57,69	101,17
<i>Varones (5.717)</i>	6,6 ± 0,12	1	1,3	3,3	7,2	14,3	23	28,4
< 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 (1.032)	5,93 ± 0,29	1,00	1,10	3,00	6,50	13,10	21,10	27,19
40-49 años (1.283)	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
$\geq 80$ años (111)	9,73 ± 1,20	1,06	2,25	5,00	11,97	22,19	30,23	45,78
<b>IMC (n)</b>								
<i>Mujeres</i>								
< 18,5 (112)	7,07 ± 0,72	1,00	2,00	4,13	8,40	13,27	19,68	22,26
18,5-24,9 (2.585)	14,09 ± 0,22	3,60	5,41	9,70	15,70	23,31	31,00	36,00
25-29,9 (1.892)	26,52 ± 0,33	10,12	13,82	20,00	28,30	37,00	45,32	50,70
30-34,9 (873)	41,04 ± 0,69	21,48	24,60	33,26	41,80	50,90	61,87	100,66
35-39,9 (264)	55,01 ± 1,59	31,13	34,15	41,30	50,00	88,00	102,00	104,20
$\geq 40$ (97)	65,91 ± 2,79	35,31	41,94	51,48	55,20	101,88	105,00	106,28
<i>Varones</i>								
< 18,5 (36)	1,44 ± 1,11	0,99	0,99	0,99	1,00	1,50	8,09	20,61
18,5-24,9 (1.592)	2,68 ± 0,11	0,99	0,99	1,18	2,60	5,00	8,73	12,90
25-29,9 (2.667)	7,26 ± 0,14	1,80	2,50	4,50	7,60	12,80	18,70	23,20
30-34,9 (1.137)	14,08 ± 0,28	4,60	6,00	10,00	15,16	21,20	28,20	35,14
35-39,9 (243)	24,73 ± 0,85	10,45	13,00	19,55	25,62	35,00	43,04	47,53
$\geq 40$ (42)	35,40 ± 2,28	18,31	26,15	27,02	37,45	47,85	49,50	53,97

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 3**  
Valores de leptina según factores de riesgo cardiovascular, por sexo

	Total (n = 11.540)	Mujeres (n = 5.823)	Varones (n = 5.717)	p
<i>Tabaquismo</i>				
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 fumadores*	14,0 ± 0,26	24,4 ± 0,36	6,1 ± 0,19	< 0,001
<i>Índice de masa corporal</i>				
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
<i>Obesidad abdominal</i>				
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
<i>Diabetes mellitus</i>				
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
<i>Hipertensión</i>				
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
<i>Hipercolesterolemia</i>				
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
<i>Síndrome metabólico</i>				
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
<i>Calidad de la dieta</i>				
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
<i>Actividad física (recomendación OMS)</i>				
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

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Los valores expresan media geométrica ± error estándar.

\* p &lt; 0,05.

mujeres tienen la leptina alta ( $\geq$  p75) con IMC < 25 (figura 1). Además, el 80,3% de los varones y el 74,4% de las mujeres con sobrepeso y el 46,2 y el 34,4% con obesidad leve (IMC 30-34,9) tienen 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, 0,716; sensibilidad, 71,4%; IC95%, 70,06%-73,74%; especificidad, 60,2%; IC95%, 58,82%-62,32%) y 23,75 ng/ml en mujeres (área bajo la curva, 0,722; sensibilidad, 72,3%; IC95%, 70,40%-74,41%; especificidad, 58,7%; IC95%, 56,96%-60,07%) (figura 2). 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, 0,768; IC95%, 0,754-0,781) con el 76,7% de sensibilidad y el 65,7% de especificidad, y 27,25 ng/ml en mujeres (área bajo la curva, 0,748; IC95%, 0,732-0,765) con el 74,7% de sensibilidad y el 62,7% de especificidad.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio poblacional que proporciona datos representativos de un país europeo sobre los valores de referencia

de leptinemia, por lo que facilita la interpretación de los resultados de la leptina en estudios clínicos y poblacionales. Se observan importantes diferencias por sexo en los niveles de leptina. La leptina estuvo significativamente asociada con las medidas antropométricas, la insulínemia, el colesterol total y la PCR, e inversamente asociada con la edad, el tabaquismo y la actividad física. Por último, la leptinemia tiene sensibilidad y especificidad moderadas para identificar la anormalidad cardiometabólica en ambos sexos.

Los únicos estudios de referencia de escala nacional se han realizado en Estados Unidos a partir del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). En un análisis del NHANES de 1988-1994<sup>25</sup>, se reportaron valores de leptinemia inferiores a los nuestros, lo que podría explicarse porque los datos estadounidenses son de hace dos décadas, cuando la prevalencia de obesidad era menor que la actual. Igualmente, Sierra-Johnson et al<sup>20</sup> reportaron cifras de leptina más bajas que las españolas con datos del estudio NHANES III, estableciendo como «leptina alta» la basada en el p75, 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)<sup>5</sup> reportaron medias de leptina más altas que en nuestro estudio, lo



**Tabla 4**

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

	$\beta$	Error estándar	p
<b>Mujeres</b>			
IMC	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
Tabaquismo (no fumador/fumador)	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
<b>Varones</b>			
Diámetro de cintura (cm)	0,013	0,001	< 0,001
Log-insulina (mU/l)	0,42	0,015	< 0,001
IMC	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
Tabaquismo (no fumador/fumador)	0,058	0,008	< 0,001
Log-PCR (mg/dl)	0,045	0,007	< 0,001
Edad (años)	-0,001	0,000	< 0,001

IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

Mujeres,  $r^2 = 0,53$ ; varones,  $r^2 = 0,61$ .

cual puede deberse al aumento de la prevalencia de obesidad en Estados Unidos. Por otra parte, las diferencias pueden estar condicionadas por diferencias étnicas, ya que la leptinemia es mayor en mujeres afroamericanas y menor en asiáticas<sup>27-29,31</sup>.

Que se sepa, no hay estudios publicados que exploren la capacidad de la leptina para identificar anomalía cardiometabólica, y nuestros resultados indican que la leptina podría ser útil para ello. La asociación de la leptina y otros marcadores de inflamación con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la obesidad se ha reportado en estudios recientes en España<sup>42</sup>. La prevalencia de anomalía cardiometabólica reportada del 40,5% es aproximadamente un 20% mayor que la de síndrome metabólico

descrita en España<sup>43</sup>, 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.

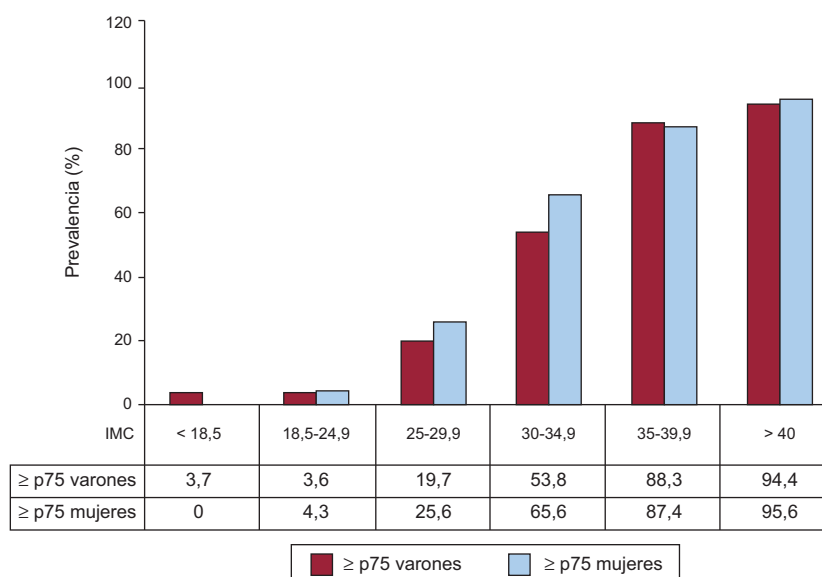
En cuanto a la relación con la presión arterial, los estudios disponibles reportan que los valores altos de leptina están asociados a aparición de HTA y a las cifras de presión arterial<sup>6,7,10-12</sup>. Se encontró una asociación general con la HTA en ambos sexos, que no se mantiene en el análisis multivariable, mientras que otros estudios encontraron asociación solo en varones<sup>11</sup> o solo en mujeres<sup>44</sup>. Dichas discrepancias podrían explicarse por la diferente metodología y por un sobreajuste de los modelos matemáticos que tratan la obesidad como un confusor, cuando posiblemente se comporte como una variable intermedia en el desarrollo de HTA. Algunos autores plantean que únicamente una aleatorización mendeliana podría mostrar que la leptina es un mediador de HTA<sup>45</sup>.

Nuestros resultados sobre la asociación de la leptina con marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular como PCR y metabólicos como el cLDL y la resistencia a la insulina concuerdan con los de estudios previos sobre el tema<sup>13,27,28</sup>. Cabe destacar que, al igual que con la leptina, el grado de insulinoresistencia es más alto en nuestra población que en poblaciones asiáticas<sup>27,28</sup>.

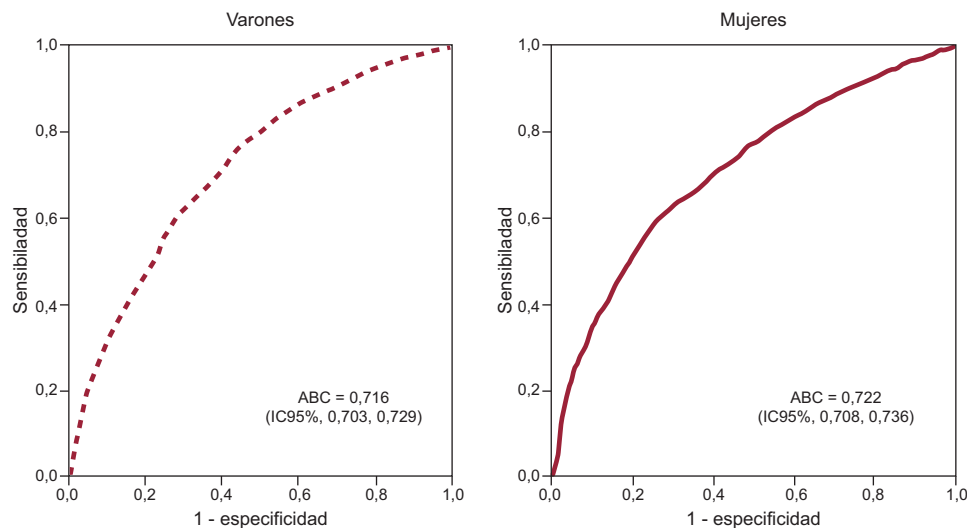
En relación con la dieta, nuestros datos coinciden con el NHANES III<sup>46</sup>, donde no se encontró relación de los patrones de alimentación con la leptina, si bien se observó mayor leptinemia en el grupo con mayor consumo de vegetales, donde se reportó un menor consumo de calorías. Al igual que en este trabajo, otros estudios también indican que la leptina se asocia inversamente con el tabaquismo y la actividad física<sup>24,47</sup>.

La asociación positiva de la leptina con las medidas antropométricas, la insulinemia, el colesterol y la PCR y la asociación inversa con las variables de edad y derivadas del estilo de vida como el tabaquismo y la actividad física concuerdan con lo descrito en estudios previos de base poblacional en diferentes ámbitos<sup>25-28</sup>.

Como otros estudios realizados en población general, este presenta algunas limitaciones. Primero, se excluyó a un 11% de la muestra al eliminar a los sujetos sin información completa. Segundo, se puede haber subestimado los valores de leptina, especialmente en población mayor, pues no se incluyó a población institucionalizada, que suele tener edad avanzada y leptina elevada. Además, como en otras encuestas poblacionales, no



**Figura 1.** Prevalencia de leptina > p75, según categorías de IMC y sexo. IMC: índice de masa corporal; p75: percentil 75.



**Figura 2.** Curvas receiver operating characteristics de leptina para identificar anomalías cardiometabólicas en varones y mujeres. El valor de punto de corte de la leptina que maximiza la sensibilidad y la especificidad es 6,45 ng/ml para varones (área bajo la curva, 0,716; el 71,4% de sensibilidad y el 60,2% de especificidad) y 23,75 ng/ml para mujeres (área bajo la curva, 0,722; el 72,3% de sensibilidad y el 58,7% de especificidad). ABC: área bajo la curva.

puede excluirse cierto sesgo de selección, ya que la principal razón para no participar en el estudio fue la extracción de sangre. La tasa general de respuesta del estudio se encuentra entre las más altas de las encuestas similares realizadas en Europa<sup>48</sup>. 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 fija<sup>49</sup>.

## CONCLUSIONES

Este estudio informa de los valores de referencia para leptina en la población general adulta española, y observa leptinemias 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. Además, la aceptable capacidad de la leptina para predecir anomalía cardiometabólica y síndrome metabólico en ambos sexos podría tener un interés futuro en la práctica clínica como indicador de riesgo cardiovascular total.

## FINANCIACIÓN

Los datos de este análisis proceden del estudio ENRICA, 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.T. Aguilera es empleada de Sanofi-Aventis; no obstante, esta empresa no comercializa ningún producto relacionado con la leptina o con la obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.

- 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.
- 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.
- Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet*. 2006;368:624-5.
- Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat and leptin. *PLoS One*. 2012;7:e33308.
- Grøntved A, Steene-Johannessen J, Kynde I, Franks PW, Helge JW, Frøberg 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.
- Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010;56:623-8.
- Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002;39:496-501.
- 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.
- Kramer CK, Von Mühlen D, Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2010;73:201-5.
- 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.
- Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frydystyk 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.
- Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:418-26.
- Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, Koenig W, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of Coronary Heart Disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002. *Atherosclerosis*. 2010;209:220-5.
- 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 (Oxford)*. 2010;72:32-7.
- 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.
- 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.
- Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, Gavrilu 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.
- 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.
- 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. *PLoS One*. 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 (Oxford)*. 2005;62:189-96.
  33. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, et al. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:876-82.
  34. Kennedy ET, Ohls J, Carlo 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". Bruxelles: 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;34:2159-219.
  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  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
  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. Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. *Estudio DARIOS Inflamatorio Rev Esp Cardiol*. 2014;67:624-31.
  43. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:367-73.
  44. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, Laramie JM, Yu K, Leindecke-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;53:473-9.
  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 (London)*. 2009;14:6-13.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Encuesta sobre Equipamiento y Uso de Tecnologías de Información y Comunicación en los hogares 2010. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [citado 30 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_tic.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_tic.htm)