

CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE ADIPONECTINA/RESISTINA Y ALBUMINURIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 HIPERTENSOS

ALBERTO F RUBIO-GUERRA^{1*}. PH D, FACP, HILDA VARGAS-ROBLES^{2*}. PH D., JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA^{3*}. PH D. SAÚL HUERTA-RAMÍREZ¹. M.D, BRUNO A. ESCALANTE-ACOSTA^{4*}. PSC

Recibido para publicación: 13-08-2015 - Versión corregida: 18-09-2015 - Aprobado para publicación: 10-11-2015

Resumen

Objetivo: evaluar si hay correlación entre los niveles de adipocitocinas, el índice A/R, con la albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos (DM2HTA). **Material y Método:** se incluyeron 30 pacientes DM2HTA, sin tratamiento antihipertensivo previo, en quienes los niveles de adipocinas fueron medidos por duplicado mediante ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN), en todos ellos se determinó albuminuria de 24 horas por nefelometría. El índice A/R se determinó mediante la fórmula $(1 + \log_{10} \text{ Resistina} / \log_{10} \text{ Adiponectina})$, como fue descrito. La relación entre los niveles de adipocinas y del índice A/R con la albuminuria se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** no se encontró correlación entre los niveles de adiponectina y el grado de albuminuria ($R = -0,09$, $p > 0,05$), ni con los de resistina ($R = 0,23$ $p > 0,05$), sin embargo encontramos una correlación significativa entre el índice A/R ($R = 0,312$, $p < 0,01$) y la presencia de albumina en orina de 24 horas. **Conclusión:** los resultados muestran una mayor asociación del índice A/R con daño renal en el paciente hipertenso con DM2 que los niveles de adipocinas, por lo que puede ser un marcador de riesgo de nefropatía, y a su vez un blanco terapéutico.

Palabras Clave: adiponectina, resistina, albuminuria, diabetes mellitus.

Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Huerta-Ramírez S, Escalante-Acosta B. Correlación entre el índice adiponectina/resistina y albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos. Arch Med (Manizales) 2015; 15(2):320-5.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 2, Julio-Diciembre 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Rubio Guerra A.F.; Vargas Robles H.; Suárez Cuenca J.A.; Huerta Ramírez S.; Escalante Acosta B.

1* Hospital General de Ticomán SS DF, México DF, Plan de San Luis S/N esq Bandera. México D.F. C.P. 07330
Tel y Fax (52 555) 5754 13 90. Correo: clinhta@hotmail.com

2* Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México DF. hildavargas@yahoo.com.mx

3* División de Investigación Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México D.F. suarej05@gmail.com

4* CINVESTAV Monterrey Nuevo León. México. bescalan@cinvestav.mx

Correlation between the adiponectin/resistin index and albuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients

Summary

Objective: to evaluate if the circulating levels of adiponectin and resistin, and the adiponectin/resistin index, correlate with albuminuria in diabetic patients. **Material and Methods:** serum levels of adiponectin and resistin were measured by ELISA in 30 type-2 diabetic patients with never-treated hypertension. In all of them 24 hrs urinary albumin excretion, was measured. The adiponectin/resistin index was estimated using the following formula ($1 + \log_{10} \text{Resistin} - \log_{10} \text{adiponectin}$). The relationship between adipocytokine levels and the adiponectin/resistin index with albuminuria was assessed by the Pearson correlation coefficient test. **Results:** a correlation between adiponectin levels and albuminuria was not found ($R = -0,09$ $p > 0,05$), nor with resistin and urinary albumin excretion ($R = 0,23$ $p > 0,05$). However, 24 hrs albuminuria correlated positively with the adiponectin/resistin index ($R = 0,312$, $p < 0,01$). **Conclusion:** the results shown a correlation between the adiponectin/resistin index and renal damage in diabetic hypertensive patients. The adiponectin/resistin index may be a marker of diabetic nephropathy, and a therapeutic target.

Key words: adiponectin, resistin, albuminuria, hypertension. type 2 diabetes.

Introducción

El tejido adiposo se consideró durante mucho tiempo como un almacén de grasa, pero ahora se sabe que desempeña actividad endócrina intensa, con la producción de más de 600 péptidos con actividad de mediadores en procesos metabólicos e inflamatorios, los principales se muestran en la Tabla # 1, y se denominan adipocitocinas.¹

Las adipocitocinas participan en varias vías fisiopatológicas relacionadas con inflamación, resistencia a la insulina y disfunción endotelial,

de esa forma pueden favorecer el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, algunas de ellas tienen acciones antiaterogénicas y cardioprotectoras.²

Adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, tiene acciones antiaterogénicas y posee actividad antiinflamatoria. A su vez resistina muestra una importante actividad proinflamatoria, favorece la resistencia a la insulina (de allí su nombre) y la disfunción endotelial, es importante señalar que en el humano, la principal fuente de producción

Tabla 1. Adipocitocinas y sus acciones en el organismo. (Ref 1,2)

IINFLAMATORIAS	METABOLICAS	VASOACTIVAS	OTRAS
Factor de Necrosis tumoral α	Adiponectina	Angiotensina	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
Interleukinas (1β , 6)	Resistina	Prorenina	
Factor de crecimiento globular β -1	Leptina		
Resistina	Visfatina		
Omentina (antiinflamatoria)	Omentina		
	Apelina		

de resistina es en los macrófagos que infiltran el tejido graso.²

Rubio et al. encontraron que el índice adiponectina/resistina (A/R) correlaciona mejor que adiponectina y resistina en forma aislada, con el grosor íntima media en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos.³

La microalbuminuria se considera un marcador de disfunción endotelial y un predictor de nefropatía y enfermedad coronaria, también se asocia a mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos.⁴

Tanto la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como la hipertensión arterial (HTA), cursan con disfunción endotelial, un estado proinflamatorio y son procesos que favorecen el desarrollo de aterosclerosis, algunos autores sugieren que valores séricos aumentados de resistina y niveles disminuidos de adiponectina son factores que influyen en el desarrollo de hipertensión arterial y DM2.⁵

El objetivo de este estudio es evaluar si existe correlación entre los niveles de las adipocitocinas adiponectina y resistina, y del índice A/R, con la albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos (DM2HTA).

Materiales y métodos

En este estudio clínico transversal, se incluyeron 30 pacientes diabéticos hipertensos enviados al hospital de los centros de salud de su zona de influencia entre enero y junio de 2005, en quienes previo consentimiento informado por escrito, se determinaron los niveles séricos de adiponectina y resistina.

Todas las muestras se tomaron por punción venosa (aproximadamente 15 ml), después de un ayuno de 8 horas, en tubos sin anticoagulante, las muestras fueron centrifugadas a 800 rpm durante 15 minutos, posteriormente se separó el suero para ser procesado.

Se hicieron en forma inmediata las determinaciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFÉ), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP), -la cuantificación de LDL se realizó mediante el método de Friedewald en quienes presentaron valores de triglicéridos < 400 mg/dl, y en quienes presentaron valores superiores a esos, se determinaron directamente-, las muestras para cuantificación de adipocitocinas se congelaron a -70° C hasta el momento de su determinación, la cual se realizó por el método de ELISA, por medio de reactivos disponibles en forma comercial (RyD Systems Minneapolis USA), por personal que desconocía el grupo al que pertenecían los pacientes, entre las 8 A.M. y las 10 A.M. El índice A/R se determinó mediante la fórmula $(1 + \log_{10} \text{ Resistina} - \log_{10} \text{ Adiponectina})$,

En todos los pacientes se realizó cuantificación urinaria de albumina de 24 horas por nefelometría.

Se excluyeron pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: Insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) y/o renal (creatinina > 2.5 mg/dl), diabetes mellitus tipo 1. Historia de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, antecedente de ingesta de antihipertensivos, estatinas y glitazonas.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Hospital General de Ticomán en México D.F. Se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

Análisis estadístico

Las concentraciones de adipocitocinas, y el índice A/R se correlacionaron con la excreción urinaria de albúmina en 24 horas, mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla # 2.

Tabla. 2
CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTE

Edad	59.6±9
Sexo (M/F)	12/18
Glucemia (mg/dl)	135±29
Hemoglobina glucosilada (%)	6
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dl)	126 ±29
Presión arterial (mm Hg)	174±12/94±8
Indice de Masa Corporal	30.4 ±4
HISTORIA DE DM2	8.46 AÑOS

(FUENTE, EXPEDIENTE CLINICO)

Los valores promedio de adiponectina en los pacientes fueron 8.07 ± 3.4 µg/ml, y los de resistina 24.76 ± 8 ng/ml. Por otra parte, las cifras promedio de albuminuria fueron de 493 ± 73 mg.

No se encontró correlación entre los niveles de adiponectina y el grado de albuminuria ($R = -0.09$, $p > 0.05$), ni con los de resistina ($R = 0.23$, $p > 0.05$), sin embargo encontramos una correlación significativa entre el índice A/R ($R = 0.312$, $p < 0.01$) y la presencia de albumina en orina de 24 horas. (Figura 1).

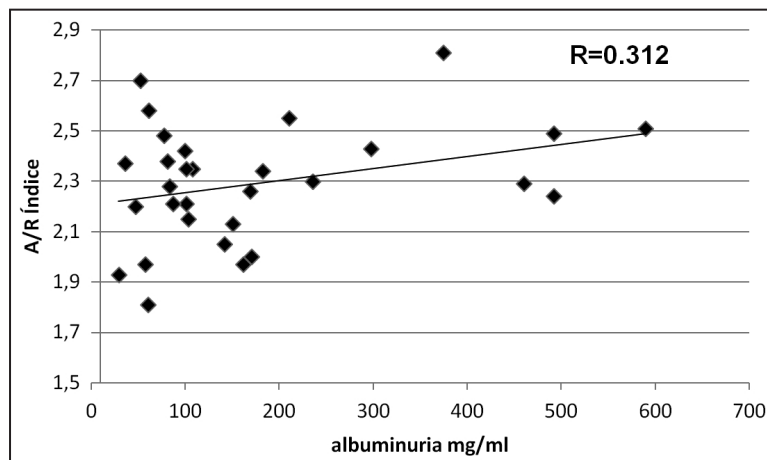


Figura 1. Correlación entre el índice adiponectina/resistina y la excreción urinaria de albumina

Discusión

En este trabajo se encontró que en los sujetos diabéticos hipertensos no hay una correlación directa entre los niveles circulantes de adipocitocinas con el grado de albuminuria, pero si entre el índice A/R y la excreción urinaria de albúmina de 24 horas. El incluir pacientes diabéticos hipertensos sin tratamiento antihipertensivo, y sin ingesta previa de estatinas ni glitazonas, -fármacos que reducen el grado de albuminuria⁶ y modifican los valores de adipocitocinas⁻⁵, permite tener resultados confiables que permiten hacer un análisis sin sesgos y llegar a conclusiones válidas.

Actualmente se sabe que en el desarrollo de la nefropatía diabética no solo participan aspectos hemodinámicos y metabólicos, la evidencia muestra un papel importante de mecanismos inflamatorios y de la disfunción endotelial.⁶

Las adipocitocinas resistina y adiponectina participan en el desarrollo de afecciones como la diabetes mellitus, la hipertensión y la aterosclerosis, y juegan un papel importante en la fisiopatología endotelial⁷. Adiponectina reduce el estrés oxidativo y tiene efecto antiinflamatorio⁶, en ratones se asocia a nefroprotección y reducción de albuminuria⁷. Por su parte resistina aumenta el estrés oxidativo, se asocia a inflamación y favorece la aparición

de proteinuria y daño renal⁸, por ello es esperable encontrar asociación entre los niveles de estas hormonas y pérdida de proteínas por orina, aunque es algo que no logramos demostrar con este estudio.

Yano *et al*⁹ encontraron correlación inversa entre albuminuria y adiponectina en sujetos obesos no diabéticos, pero no incluyeron sujetos diabéticos en su estudio. Así mismo, Tsioufis *et al*¹⁰ encontraron correlación entre los niveles de resistina y albuminuria en sujetos hipertensos no diabéticos, pero no evaluaron

pacientes diabéticos, por otra parte, Ellington *et als*¹¹ encontraron correlación entre niveles de resistina y excreción urinaria de albúmina en enfermos diabéticos no hispánicos o de raza negra, pero no incluyeron latinos en su estudio, por lo que este parece ser el primer reporte que asocie albuminuria con niveles de resistina en latinos con diabetes mellitus.

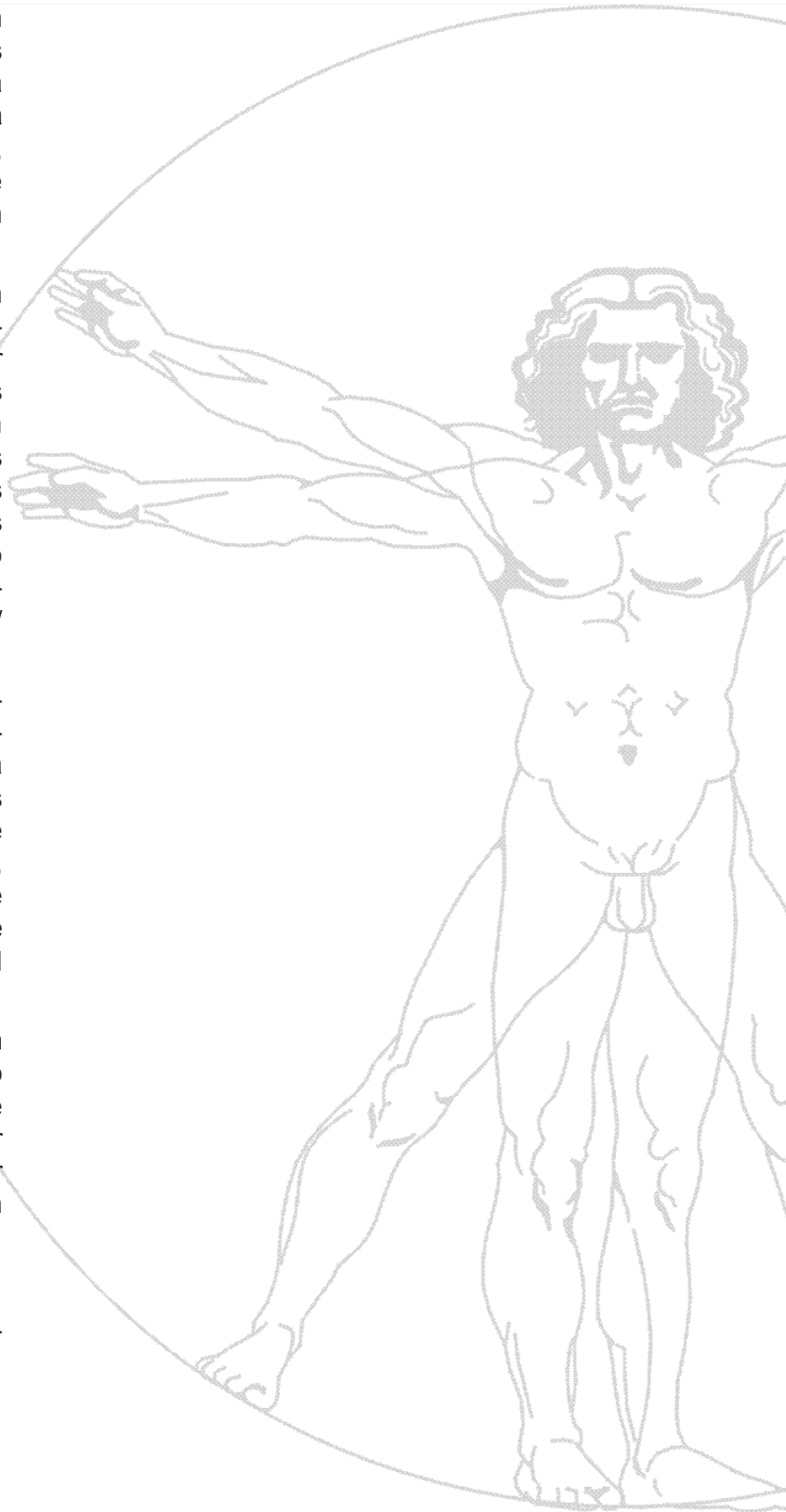
Debido a que el índice A/R da información acerca de los niveles séricos de ambas adipocitocinas, se vuelve un marcador con mayor valor que los niveles de ambas adipocitocinas por separado para evaluar riesgo de disfunción endotelial y aterosclerosis³, y de acuerdo a los resultados, también resultó un marcador más fiable de nefropatía, que los niveles de ambas adipocitocinas en forma individual. Este trabajo es el primer reporte que asocia excreción urinaria de albumina con el índice adiponectina/resistina.

Los resultados obtenidos pueden tener implicaciones terapéuticas, se sabe que la combinación de un inhibidor del eje renina angiotensina con un calcioantagonista aumenta los niveles de adiponectina y reduce los de resistina, y que algunas estatinas también tienen ese efecto, de acuerdo a este estudio, deberán preferirse los agentes que modifican favorablemente los niveles de adipocitocinas para disminuir el riesgo cardiovascular y renal.¹²

En conclusión: Estos resultados muestran una mayor asociación del índice A/R con daño renal en el paciente hipertenso con DM2 que los niveles de adipocitocinas por separado, por lo que puede ser utilizado como un marcador de riesgo de nefropatía, y a su vez como un blanco terapéutico.

Conflictos de interés: No hay.

Fuentes de Financiamiento: Autofinanciado.



Literatura citada

- 1.- Blüher M. **Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy.** *Mol Metabolism* 2014; 2:230-240.
- 2.- Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. **Disfunción del tejido adiposo y síndrome metabólico.** *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014; 1:31-37.
- 3.- Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda JL, Vargas-Robles H, Maceda-Serrano A, Lozano-Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. **Correlation between Levels of Circulating Adipokines and Adiponectin/Resistin Index with Carotid Intima-Media Thickness in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients.** *Cardiology* 2013; 125:150-153
- 4.- Rubio AF, Vargas H, Vargas G, Escalante BA. **Correlation between circulating adhesion molecules levels and albuminuria in type 2 diabetic normotensive patients.** *Med Sci Monit* 2007; 13:349-352.
- 5.- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Lozano Nuevo JJ, Rodríguez-López L, Duran-Salgado MB, et al. **Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos.** *Med Int Mex* 2014; 30:146-151.
- 6.- Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. **Diabetic nephropathy and inflammation.** *World J Diabetes* 2014; 5:393-8
- 7.- Sharma K, Ramachandra-Rao S, Qiu G, Kataoka H, Zhu Y, Dunn SR, et al. **Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice.** *J Clin Invest* 2008; 118:1645-1656.
- 8.- Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH, et al. **Association of Plasma Resistin With Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Hypertensive Adults.** *Hypertension* 2007; 50:708-714.
- 9.- Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J, Hashimoto T, Eguchi K, Shimada K et al. **Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes.** *J Clin Hypertens* 2007; 9:775-82.
- 10.- Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Miliou A, Toutouzas K, Roussos D, et al. **Association of resistin with urinary albumin excretion in nondiabetic patients with essential hypertension.** *Am J Hypertens.* 2010; 23:681-686.
- 11.- Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH et als. **See comment in PubMed Commons below Association of Plasma Resistin With Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Hypertensive Adults.** *Hypertension* 2007; 50:708-714.
- 12.- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, Huerta-Ramirez S, Escalante-Acosta BA. **Beneficial effect of combination therapy using an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type 2 diabetes.** *Exp Clin Cardiol* 2012; 17:202-4.

