Artículo original
Med Int Méx 2014;30:146-151.

Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos

Alberto Francisco Rubio-Guerra[1,2]
Hilda Vargas-Robles[3]
Juan Antonio Suárez-Cuenca[2]
José Juan Lozano-Nuevo[1,2]
Leticia Rodríguez-López[1,2]
Montserrat Berenice Durán-Salgado[1,2]
Bruno Alfonso Escalante-Acosta[4]

[1] Unidad de Investigación Clínico-metabólica, Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud, Gobierno del Distrito Federal.
[2] Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, AC. México.
[3] Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
[4] Centro de Investigación y de Estudios Superiores, Monterrey, México.

RESUMEN

Antecedentes: las adipocitocinas son péptidos producidos por el tejido adiposo que participan en la regulación de la resistencia a la insulina y la inflamación y juegan un papel decisivo en la enfermedad cardiovascular.

Objetivo: valorar las concentraciones circulantes de las adipocitocinas adiponectina y resistina en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos e hipertensos.

Material y método: estudio clínico, transversal; por el método de ELISA (RyDSystems Minneapolis) se determinaron las concentraciones séricas de adiponectina y resistina de pacientes diabéticos tipo 2, la mitad normotensos y la otra sin tratamiento antihipertensivo previo, y 40 sujetos normotensos no diabéticos; se utilizó el método estadístico ANOVA.

Resultados: se estudiaron 80 pacientes diabéticos tipo 2 (40 normotensos y 40 hipertensos sin tratamiento antihipertensivo previo) y 40 sujetos normotensos no diabéticos. Si bien el grupo control tuvo menores valores de resistina que el de pacientes diabéticos normotensos, no alcanzó significación estadística (13.3 *vs* 16.7 ng/mL, $p>0.05$). La coexistencia de hipertensión elevó significativamente los valores de resistina (25.9 ng/mL, $p<0.005$). A su vez, el grupo control tuvo valores significativamente mayores de adiponectina que los pacientes diabéticos normotensos (9.7 *vs* 7.5 µg/mL $p<0.05$). La coexistencia de hipertensión no modificó significativamente los valores de esta adipocitocina (7.4 µg/mL, $p>0.05$).

Conclusiones: los pacientes diabéticos tienen mayores concentraciones de resistina y menores de adiponectina que los no diabéticos. La coexistencia de hipertensión aumenta significativamente los valores de resistina, pero no los de adiponectina; esto podría explicar la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con estas enfermedades.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, resistina, adiponectina, hipertensión arterial, inflamación.

Levels of Adipocytokines in Patients with Diabetes Type 2, Normotense and Hypertense

ABSTRACT

Background: Adipocytokines are adipocyte-secreted peptides that are involved in the pathways that lead to insulin resistance, inflammation and the development of cardiovascular disease.

Recibido: 12 de septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Plan de San Luis s/n, esquina Bandera
07330 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Lozano-Nuevo JJ y col. Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos. Med Int Méx 2014;30:146-151.

Objective: To evaluate the levels of the adipocytokines resistin and adiponectin in normotensive and hypertensive diabetic patients.

Material and methods: Clinical and transversal study; circulating levels of resistin and adiponectin were measured by ELISA (RyDSystems Minneapolis) in 80 type-2 diabetic patients (40 normotensive and 40 hypertensive naïve to antihypertensive therapy), and in 40 normotensive non-diabetic subjects. Statistical analysis was performed with ANOVA.

Results: We found a non-significantly decreased levels of resistin in control group when compared with diabetic normotensive patients, (13.5 *vs* 16.7 ng/mL $p > 0.05$); however, the coexistence of hypertension increased significantly (25.9 ng/mL $p< 0.005$) those values. We also observed increased values of adiponectin in control group when compared with diabetic normotensive patients (9.6 *vs* 7.5 µg/mL, $p<0.05$), but the coexistence of hypertension did not modified those values significantly (7.4 µg/dL $p>0.05$).

Conclusions: Diabetic patients have increased levels of resistin and lower values of adiponectin when compared with non diabetic subjects, coexistence of hypertension increase the levels of resistin but do not modified adiponectin values, this may explain why diabetic patients (hypertensive or not) had more complications than normotensive patients.

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

Durante mucho tiempo el tejido adiposo se consideró inerte, diseñado para almacenar grasa; hoy se sabe que desempeña una actividad endocrina intensa que produce los mediadores que se muestran en el Cuadro 1: las adipocitocinas o adipocinas.[1]

Las adipocitocinas participan en varias vías fisiopatológicas y tienen relación con mecanismos que promueven o inhiben la inflamación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial, de esa forma pueden favorecer la enfermedad cardiovascular. Algunas tienen acciones antiaterogénicas y cardioprotectoras.[2]

La adiponectina es una hormona con actividad antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina, la función endotelial y posee un efecto antiaterogénico. Sus concentraciones disminuidas se correlacionan con mayor riesgo de enfermedad coronaria.[3]

La resistina produce resistencia a la insulina (de allí su nombre) y disfunción endotelial, posee efecto aterogénico y favorece la enfermedad cardiovascular. Si bien su producción por el adipocito está bien demostrada, al parecer en el humano su principal origen es el macrófago y posee una importante actividad proinflamatoria.[2,4]

La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial cursan con disfunción endotelial, un estado proinflamatorio que favorece la aterosclerosis.[5] Algunos autores sugieren que los valores séricos aumentados de resistina y las concentraciones disminuidas de adiponectina[6] son factores que influyen en el inicio de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 1. Hormonas producidas por el tejido adiposo

Participación en la inflamación	Acciones metabólicas	Efectos vasomotores	Procoagulantes
Factor de necrosis tumoral α Interleucinas (1β, 6) Factor de crecimiento globular β-1 Resistina Omentina (antiinflamatoria)	Adiponectina Resistina Leptina Visfatina Omentina Apelina	Angiotensina Prorrenina	Inhibidor del activador del plasminógeno-1

El propósito de este trabajo es evaluar las concentraciones circulantes de adiponectina y resistina en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos y compararlos con los de un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico y transversal, efectuado en pacientes en quienes se determinaron las concentraciones séricas de adiponectina y resistina (ELISA, RyDSystems Minneapolis) y sus valores se compararon con los de sujetos no diabéticos normotensos.

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

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

Las determinaciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFFE), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP) fueron inmediatas. La cuantificación de LDL se realizó mediante el método de Friedewald en pacientes con valores de triglicéridos menores de 400 mg/dL, y en quienes tuvieron valores superiores se determinaron directamente. Las muestras para cuantificación de adipocitocinas se congelaron a -70° C hasta el momento de su determinación, lo que se realizó por medio de reactivos disponibles en forma comercial, por personal que desconocía el grupo al que pertenecían los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética e Investigación del Hospital General de Ticomán, Servicios de Salud del Gobierno del Dustrito Federal y se realizó de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki. Antes de ser incluidos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

El método estadístico utilizado fue el análisis de variancia (ANOVA). Los datos se presentan como media ± desviación estándar y se consideró significativa una $p<0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes diabéticos (40 normotensos y 40 hipertensos). Las características basales de los pacientes y controles se muestran en el Cuadro 2. La edad, la distribución por sexo,

Cuadro 2. Características basales de los pacientes

	Control	Diabetes mellitus y normotensión	Diabetes mellitus e hipertensión	p
Edad	58±11	58±10	60±9	NS
Sexo (M/F)	19/21	18/22	16/24	NS
Glucemia (mg/dL)	100±11*	135±25	133±29	<0.001*
Hemoglobina glucosilada (%)	5+	6	6	<0.001*
LDL (mg/dL)	127.8±24	127.5±26	125 ±29	NS
Albuminuria (mg/24 h)	63±15	358±61	493±73*	<0.001*
Presión arterial (mmHg)	122/76	124/74	175/93*	<0.001*
IMC	29.8 ±6	30.4 ±5	30.4 ±5	NS
Antecedentes de diabetes mellitus 2		8.48 años	8.36 años	NS

NS: no significativo; * diferencia estadística.

las concentraciones de lípidos y el índice de masa corporal son similares, aunque se encontraron diferencias significativas en los valores de glucemia en el grupo control y en los valores de albuminuria y las cifras de presión arterial de los sujetos hipertensos.

El grupo control tuvo menores valores de resistina que el de pacientes diabéticos normotensos, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (13.3 *vs* 16.7 ng/mL, p>0.05), la coexistencia de hipertensión elevó significativamente los valores de resistina (25.9 ng/mL, p<0.005). A su vez, el grupo control tuvo valores significativamente mayores de adiponectina que el de pacientes diabéticos normotensos (9.7 *vs* 7.5 µg/mL p<0.05). La coexistencia de hipertensión no modificó significativamente los valores de esta adipocitocina (7.4 µg/mL, p>0.05). Figura 1

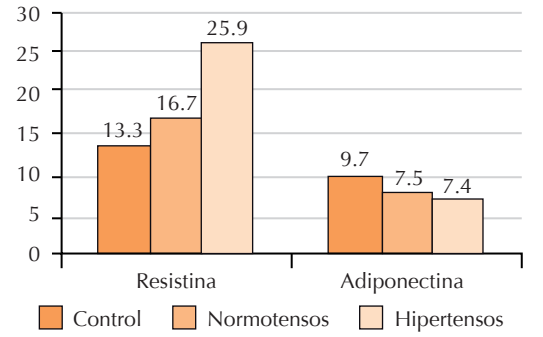

Figura 1. Valores de adipocinas en los distintos grupos.

DISCUSIÓN

Los pacientes diabéticos tienen concentraciones significativamente menores de adiponectina que los sujetos no diabéticos. En los diabéticos se encontró que la coexistencia de hipertensión no modifica significativamente los valores de adipocina. A su vez, los valores de resistina, aunque menores, no mostraron diferencia significativa en sujetos normotensos, fueran o no diabéticos; sin embargo, la coexistencia de hipertensión aumentó significativamente los valores de la hormona.

Al realizar el análisis estadístico, el diseño del estudio con determinación de las concentraciones de adipocinas por duplicado permitió tomar en cuenta la variación interpersonal. Además, la inclusión de un grupo control y de pacientes diabéticos hipertensos sin tratamiento antihipertensivo, y sin tratamiento previo con estatinas o glitazonas (fármacos que modifican las concentraciones de esas moléculas),[4,5] permite tener resultados confiables y hacer un análisis sin sesgos y llegar a conclusiones válidas.

Al contrario de nosotros, Schindler y su grupo no encontraron diferencia en las concentraciones de ambas adipocinas entre sujetos diabéticos y no diabéticos, con síndrome metabólico.[7]

Otros reportes señalan el riesgo de diabetes mellitus o hipertensión en quienes tienen concentraciones aumentadas de resistina o disminuidas de adiponectina,[6,8] pero no muestran los valores de las hormonas en quienes ya padecen las enfermedades. El nuestro parece ser el primer reporte en México de los valores de ambas adipocinas en sujetos diabéticos normales, diabéticos y diabéticos con hipertensión.

La hipoadiponectinemia y la hiperresistinemia se han asociado con incremento del riesgo cardiovascular. Las modificaciones en la proporción de ambas adipocinas deben tener mayor repercusión en la aterosclerosis que sus valores aislados;[5] por eso nuestros hallazgos, con menores concentraciones de adiponectina y mayores de resistina en pacientes diabéticos explican, al menos en parte, la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, de hecho, nuestro grupo encontró que las concentraciones de resistina se correlacionan con el grosor íntima-media en pacientes diabéticos hipertensos.[5]

El que las concentraciones de resistina sean mayores en los hipertensos también contribuye al mayor daño a órgano blanco; se ha reportado que las concentraciones aumentadas de esta adipocina favorecen la proteinuria y el daño renal.[9] En nuestro estudio los pacientes hipertensos mostraron concentraciones más elevadas de resistina y albuminuria (Cuadro 2).

Nuestros resultados también sirven para orientar la decisión del tratamiento de estos pacientes; se sugiere la indicación de fármacos antihipertensivos (inhibidores del eje renina angiotensina, calcioantagonistas)[10] e hipoglucemiantes (glitazonas, inhibidores dpp-4)[11] y estatinas[5] que reduzcan las concentraciones de resistina e incrementen las de adiponectina.

CONCLUSIÓN

A diferencia de lo reportado en otros países, en México los pacientes diabéticos tienen mayores concentraciones de resistina y menores de adiponectina que los no diabéticos. La coexistencia de hipertensión aumenta significativamente los valores de resistina, pero no los de adiponectina, esto debe contribuir a la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con ambas enfermedades.

Al diseñar el tratamiento de estos pacientes es recomendable incluir fármacos que modifiquen favorablemente las concentraciones de ambas adipocinas.

REFERENCIAS

1. Rubio-Guerra AF. Adipocitokinas. Regulación del equilibrio energético y de la resistencia a la insulina. En: Rubio AF. Síndrome metabólico. México: Nieto Editores, 2008;29-35.
2. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. Drug Discov Today 2012 Apr 25. Doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x
3. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 2011;38:888-896.
4. Lozano-Nuevo JJ, Estrada-Garcia T, Vargas-Robles H, Escalante-Acosta BA, Rubio-Guerra AF. Correlation between circulating adhesion molecules and resistin levels in hypertensive type-2 diabetic patients. Inflamm Allergy Drug Targets 2011;10:27-31.
5. 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.
6. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, et al. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. Hypertension 2008;51:534-539.

7. Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, et al. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. Obes Facts 2012;5:270-276.
8. Jee SH, Ahn CW, Park JS, Park CG, et al. Serum adiponectin and type 2 diabetes: a 6-year follow-up cohort study. Diabetes Metab J 2013;37:252-261.
9. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. Hypertension 2007;50:708-714.
10. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, et al. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type-2 diabetes. Exp & Clin Cardiol 2012;17:202-204.
11. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice. Br J Pharmacol 2009;157:415-426.