

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

ADIPOCITOCINAS, INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA
INSULÍNICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL
CRÓNICA.

Susana Aguerrevere Ludewig

Director: Ramón Vicente Antonio Romero González

Trabajo de Investigación, 31 de Mayo de 2011.

Anexo

CERTIFICADO DEL DIRECTOR

DEL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Ramón Vicente Antonio González, profesor de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

HACE CONSTAR,

que el trabajo titulado 'Adipocitocinas, inflamación y resistencia insulínica en la insuficiencia renal crónica' ha estado realizado bajo mi dirección por la licenciada Susana Aguerrevere Ludewig, estando en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado de Medicina Interna (curso 2010-2011) en la convocatoria de junio.

Barcelona, treinta y uno de mayo de dos mil once.

INDICE

| | |
|---|--------|
| 1. Anexo ----- | pág. 2 |
| 2. Agradecimientos----- | pág. 4 |
| 3. Resumen ----- | pág. 5 |
| 4. Introducción ----- | pág. 7 |
| 5. Material y métodos ----- | pág.10 |
| a. Diseño y población a estudio----- | pág.10 |
| b. Medidas y definiciones----- | pág.10 |
| c. Clasificación realizada ----- | pág.12 |
| d. Análisis estadístico ----- | pág.12 |
| 6. Resultados ----- | pág.14 |
| a. Características de los pacientes de forma global----- | pág.16 |
| b. Adipocitocinas y grupos de la insuficiencia renal----- | pág.17 |
| c. Correlaciones ----- | pág.18 |
| d. Inflamación, adipocitocinas según estadios de IRC ----- | pág.20 |
| e. Adipocitocinas, inflamación y metabolismo de la glucosa----- | pág.21 |
| 7. Discusión ----- | pág.24 |
| 8. Conclusiones ----- | pág.27 |
| 9. Bibliografía ----- | pág.28 |

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Ramón Romero, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por incentivar y permitirme trabajar en este campo de la investigación.
- A la Dra. María Luisa Granada, responsable de la Unidad de Hormonas del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol, por su dedicación en la parte experimental y estadística del proyecto.
- A la Dra. María Cruz Pastor, Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Germans Trias i Pujol por su colaboración en cuanto a los experimental, estadístico y humano.
- Y a todas aquellas personas que directa o indirectamente han colaborado en la realización de este proyecto.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La insuficiencia renal crónica (IRC) condiciona disfunción del tejido adiposo y desequilibrio de las adipocitocinas relacionadas con la inflamación y metabolismo de la glicemia. El objetivo de este estudio es describir la relación entre la inflamación, las adipocitocinas y alteraciones de la glicemia en los diferentes grupos de IRC.

PACIENTES-METODOLOGÍA: 336 pacientes con IRC: 97 en IRC sin terapia renal sustitutiva (TRS) (19% Estadio I-II, 52% Estadio III, 19% Estadio IV, 10% Estadio V), 219 en hemodiálisis (HD) y 20 en diálisis peritoneal (DP). Edad media 57 ± 14 años. 66.1% hombres y 23.7% diabéticos.

Se determinó: IL6, TNF α , PCR, RIL2, adiponectina (ADP) y leptina(LPT). Además, glucosa, insulina, índice HOMA, HbA1c.

RESULTADOS: Los pacientes con IRC-sin-TRS eran mayores, tenían mayor IMC y glicemia que los pacientes en diálisis ($p < 0.001$). Presentaban niveles más bajos de adiponectina (IRC-sin-TRS 12,18 (6,95-19,57); HD 17,53(12,05-24,21) ; DP 26,69(18,74-35,21) ($p < 0.001$) y menor estado inflamatorio ($p < 0.01$).

En los pacientes con IRC-sin-TRS existe una correlación negativa entre el filtrado glomerular y adiponectina($r = -0.39$; $p < 0.001$) y los marcadores de inflamación, presentando mayor adiponectina e inflamación en los estadios más avanzados($p < 0,001$).

Los pacientes IRC-sin-TRS no diabéticos y con glicemias < 100 mg/dl presentan menor IMC, leptina, insulina, HbA1c y HOMA.

El cociente ADP/LPT es un factor de riesgo independiente de hiperglicemia en el paciente IRC-sin-TRS.

CONCLUSIONES: Los pacientes IRC-sin-TRS presentan menor estado inflamatorio y adipocitocinas que los pacientes en diálisis. Existe una relación inversa entre adiponectina, inflamación y el filtrado glomerular. Las adipocitocinas, son un factor de riesgo independiente de hiperglicemia.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan una elevada mortalidad como resultado de enfermedad cardiovascular ¹. A pesar de los avances en las técnicas de diálisis, la tasa de muertes de estos pacientes continua siendo muy elevada² siendo solo parcialmente explicadas por los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus. De allí que haya descrito la implicación de otros factores de riesgo no tradicionales³⁻⁸.

Se ha demostrado que el tejido adiposo puede servir como fuente de factores proinflamatorios en pacientes con obesidad, diabetes mellitus, enfermos críticos y el la insuficiencia renal ^{3,9,10}.

El tejido adiposo, actualmente es conocido por su función secretora de múltiples compuestos biológicos activos, envueltos en la regulación de diferentes procesos que implican la ingesta de alimentos, el gasto energético, la homeóstasis del metabolismo y de la presión sanguínea, así como la inmunidad ⁷.

Estos compuestos biológicos descritos, corresponden a la secreción de enzimas (lipoproteín lipasa, hormona sensibilizadora de la lipasa), almacenaje y conversión de hormonas esteroideas (de testosterona a estradiol y de androsterediona a estrona mediante aromatasas presentes en el tejido adiposo), citocinas (interleucina-6 (IL6), interleucina-8 (IL8), factor de necrosis tumoral α (TNF α), factor β transformador del crecimiento (TGF- β), resistina, visfastina, leptina, adiponectina), péptidos relacionados con citocinas (adipsina, inhibidor-1 del activador de plasminógeno), proteínas implicadas en el metabolismo lipídico (perilipina,

proteínas captoras de lípidos del adipocito, proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, proteínas captora de retinol) y otras proteínas (factor-1 del crecimiento similar a la insulina, monobutitina) ^{7,8}.

La adiponectina (ADP) es una molécula secretada por el tejido adiposo, con propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas y sensibilizadoras de insulina. Circula en 3 isoformas: un trímero (90 kDa) o adiponectina de bajo peso molecular, un hexámero (adiponectina de peso molecular medio) y la adiponectina de alto peso molecular formada por oligómeros de ADP de peso molecular medio ⁵.

Las propiedades de la adiponectina vienen dadas por diferentes mecanismos: incrementando la captación de glucosa por los miocitos y reducción en moléculas envueltas en la gluconeogénesis hepática, incremento en la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, inhibición de la señalización del NF-kB endotelial. También se han descrito otras propiedades antiinflamatorias y antiateroescleróticas ¹¹⁻¹³.

La leptina es una proteína de 16 kDa codificada por el gen ob ¹⁴ sintetizada por los adipocitos y que representa un rol importante como inhibidor del apetito, regulador del metabolismo y de la inmunidad ¹⁵. Los individuos con un índice de masa corporal (IMC) normal presentan normoleptinemia, mientras que las alteraciones del peso pueden producir alteraciones en esta molécula. La obesidad se caracteriza por un exceso de tejido adiposo y un incremento en los niveles de leptina que podría ser el responsable del componente inflamatorio de estos pacientes y la insulinoresistencia ^{16,17}. Lo contrario ocurre en los pacientes con malnutrición, que se asocia a niveles más bajos de leptina y déficit de la inmunidad ¹⁵.

La leptina en humanos es parcialmente eliminada por el riñón ^{18,19} por lo que no es de extrañar que se incrementen las concentraciones de

leptina en los pacientes con IRC, tanto en pre-diálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal). Sin embargo, se ha descrito la eliminación de la leptina a través de la membrana peritoneal y mediante como los dializadores de alta permeabilidad utilizados actualmente en la hemodiálisis^{20, 21, 22}.

Por otra parte, se han relacionado las concentraciones elevadas de leptina y otros marcadores de la inflamación en la IRC con el desarrollo de hiperinsulinemia e insulinoresistencia^{4, 7, 15, 23}

La alteración metabólica que implica la insuficiencia renal crónica produce un profundo impacto en la biología del adipocito, que desencadena un desequilibrio en la síntesis de las moléculas antiinflamatorias e inflamatorias que van a promover y perpetuar la inflamación y alteraciones metabólicas en estos pacientes³.

Además, los pacientes en diálisis están expuestos a diversos agentes proinflamatorios como los accesos para hemodiálisis o diálisis peritoneal, el baño de diálisis, dializadores bioincompatibles, entre otros^{10, 20} que perpetúan el estado inflamatorio de éstos pacientes y que aunado a un incremento de las concentraciones sistémicas de las citocinas inflamatorias como resultado de una disminución en la depuración renal²⁰ van a contribuir a una elevada morbimortalidad cardiovascular²⁴.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y población a estudio

Se realiza un estudio descriptivo, con la finalidad de evaluar la relación entre los marcadores de la inflamación y adipocitocinas, así como su influencia en las alteraciones de la glicemia en el paciente renal.

Se estudia un total de 336 pacientes con IRC.

Del total de pacientes, 97 de ellos presentan IRC en sus diferentes estadios: 19% en estadio I-II, 52% en estadio III, 19% en estadio IV y 10% en estadio V, sin realizar terapia sustitutiva renal.

De los pacientes con terapia sustitutiva renal, 219 realizan hemodiálisis (HD) y 20 diálisis peritoneal (DP).

La edad media de la población es de 57 ± 14 años. El 66.1% de los pacientes son hombres y el 23.7% diabéticos.

Medidas y definiciones

Los parámetros bioquímicos, han sido analizados en el laboratorio de bioquímica de nuestro hospital, con métodos calibrados, estandarizados y validados.

Se determinan los niveles de glucosa sérica (mmol/L), hemoglobina glicada (HbA1c) (%), insulina sérica ($\mu\text{U/ml}$), creatinina sérica (mg/dl),

urea sérica (mg/dl), colesterol sérico (mg/dl), las fracciones de colesterol (HDL-colesterol y LDL-colesterol) (mg/dl), triglicéridos séricos (mg/dl).

En cuanto a la adiponectina y leptina, han sido determinados mediante técnicas de radioinmunoensayo. La IL6, TNF α y el receptor soluble de la IL2 (RIL2) mediante ensayo inmunoradiométrico automatizado en IMMULITE-1 y la PCR ultrasensible automatizado en MODULAR DP.

El filtrado glomerular se determina mediante la fórmula del MDRD-4²⁵:

GFR estimado= 186 x creatina en plasma^{-1.154} x Edad^{-0,203} x 1.21 si raza negra x 0,742 si es mujer.

Y se clasificó según estadios de la IRC según las guías K/DOQI²⁶.

| Grado | Descripción | GFR (ml/min/1,73m ²) |
|-------|---|----------------------------------|
| 1 | Daño renal con GFR normal o elevado | ≥ 90 |
| 2 | Daño renal con GFR ligeramente disminuido | 60-89 |
| 3 | Moderado descenso del GFR | 30-59 |
| 4 | Severa disminución del GFR | 15-29 |
| 5 | Fallo renal | <15 (o diálisis) |

GFR: siglas en inglés de *Glomerular filtration rate*.

La resistencia insulínica se determina mediante el cálculo del índice HOMA (siglas en inglés de: *homeostasis model assessment*).

$HOMA_{IR} = (\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 22,5$ ²⁷.

Los datos demográficos registrados han sido la edad (en años), el sexo, el diagnóstico de diabetes, el peso (Kg), la talla (m) y el índice de masa corporal (kg/m²).

Clasificación realizada

La muestra se ha dividido en diferentes grupos para poder evaluar los datos obtenidos.

Se han dividido en pacientes sin terapia renal sustitutiva y con terapia renal sustitutiva (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

Aquellos pacientes con IRC sin terapia renal sustitutiva (IRC sin TRS), se han dividido según los estadios de la IRC desde el estadio I al estadio V.

Se han clasificado además como diabéticos y no diabéticos y de aquellos pacientes no diagnosticados de diabéticos, la presencia o no de glicemia basal alterada según los últimos criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) ²⁸.

Análisis estadístico

Como medida de tendencia central se utiliza la mediana dado los valores extremos de las variables numéricas estudiadas.

Para establecer las diferencias entre más de 2 grupos de variables no normales, se emplea el test no paramétrico de Kruskal -Wallis y para comparar entre 2 muestras, el test de Mann-Whitney.

Para el ajuste de contrastes múltiples se empleó el método de Bonferroni.

Para establecer las correlaciones se emplea el test de Rho de Spearman.

Para el estudio del riesgo relativo se emplea el modelo de regresión lineal múltiple.

El análisis estadístico se lleva a cabo mediante el programa SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago IL), y los niveles de significación han sido establecidos como nivel de 0,05.

RESULTADOS

La población estudiada corresponde a un total de 336 pacientes con insuficiencia renal crónica en diferentes estadios.

Los pacientes con IRC sin terapia renal sustitutiva, eran mayores, tenían mayor IMC, cifras más elevadas de glicemia y HbA1c que los pacientes en diálisis ($p < 0,001$). (Tabla 1).

Tanto en el grupo de pacientes en diálisis como en los IRC sin terapia renal sustitutiva presentaban una correlación directa de la leptina e inversa de la adiponectina con el IMC, insulina y glucosa ($p < 0,001$) (Gráficos 1 y 2, tabla 2 y 3), con lo cual los pacientes los pacientes IRC sin TRS que presentaban un mayor IMC y glucosa, tenían cifras más elevadas de leptina y más bajas de adiponectina con respecto a los pacientes en diálisis.

Entre los pacientes que realizaban hemodiálisis y diálisis peritoneal, se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de adiponectina, encontrándose más elevadas en los pacientes en DP con respecto a los que realizaban HD. Con respecto a la leptina, existía una tendencia a encontrarse más baja en los pacientes en DP (Gráfico 1 y 2) sin que existan diferencias en cuanto al IMC, glucosa, insulina, HbA1c y HOMA en estos grupos de pacientes (Tabla 1).

Por otra parte, los pacientes en diálisis se encontraban más inflamados que los pacientes con IRC sin terapia renal sustitutiva ($p < 0,001$), sin existir diferencias entre los pacientes que realizaban hemodiálisis y diálisis peritoneal. (Tabla 1).

En los pacientes con IRC sin terapia renal sustitutiva, existe una correlación inversa entre el filtrado glomerular y adiponectina ($r = -0.39$;

$p < 0.001$) y los marcadores de inflamación, presentando mayor adiponectina e inflamación en los estadios más avanzados ($p < 0,001$). (Tabla 4 y 5). No existían diferencias estadísticamente significativas con respecto al IMC en los diferentes estadios de la IRC.

Si dividimos a los pacientes con IRC-sin-TRS en diabéticos y no diabéticos, encontramos que en los no diabéticos se incrementa de forma progresiva la adiponectina a medida que empeora el filtrado glomerular, presentando la misma tendencia en los pacientes diabéticos (Gráfico 3,4).

En relación al metabolismo de la glucosa, los pacientes con IRC-sin-TRS no diabéticos y con glicemias $< 100\text{mg/dl}$, éstos presentaban menor IMC, leptina, insulina, HbA1c y HOMA (tabla 6 y 7), pero no existen diferencias con respecto a los marcadores de inflamación (Tabla 8). El análisis de regresión logística pone de manifiesto como el cociente ADP/LPT es un factor de riesgo independiente de hiperglicemia en el paciente no diabético con IRC-sin-TRS (Tabla 9).

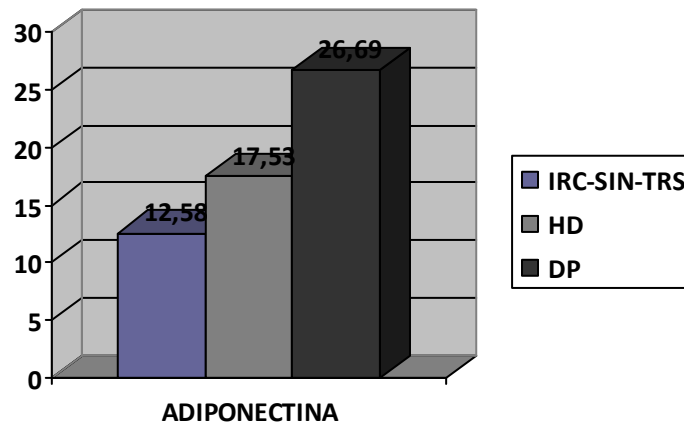
Tabla 1. Características de los pacientes con insuficiencia renal crónica de forma global.

| VARIABLES | IRC-sin-TRS n= 98 | HD n= 219 | DP n= 20 | p VALOR | MW |
|---------------|----------------------|--------------------|----------------------|---------|-----|
| EDAD | 67±12 | 54±14 | 51±11 | 0,000 | *# |
| IMC | 27,86(25,79-31,17) | 24,96(22,41-27,7) | 24,4(22,61-27,86) | 0,000 | *# |
| SEXO | 39 M – 58 H | 69 M – 146 H | 4 M – 16 H | | |
| GLUC | 5,7(5,10-6,70) | 5,1(4,5-6,75) | 5,15(4,9-6,27) | 0,000 | * |
| INS | 7,19(4,82-11,46) | 7,76(4,75-14,12) | 6,25(4,2-8,24) | NS | |
| HbA1c | 5,70(5,3-6,1) | 5(4,65-5,5) | 5,2(4,7-5,9) | 0,000 | *# |
| HOMA | 1,97(1,17-3,21) | 1,81(0,97-3,21) | 1,71(0,91-2,12) | NS | |
| COL | 4,5(3,85-5,30) | 4(3,3-4,6) | 3,9(3,8-4,55) | 0,000 | * |
| HDL | 1,3(1,02-1,52) | 1,05(0,87-1,25) | 1,21(0,78-1,49) | 0,000 | * |
| LDL | 2,86(2,45-3,58) | 2,51(2,01-3,14) | 2,62(2,13-2,97) | 0,002 | * |
| TG | 1,3(1-1,8) | 1,47(1-2,2) | 0,97(0,72- 2,07) | NS | |
| IL6 | 3,44(2,29-5,38) | 5,74(3,94-8,6) | 4,8(3,11-6,41) | 0,000 | * |
| PCR | 2,71(1,19-5,07) | 4,34(1,7-10,73) | 4,86(1,03-8,69) | 0,010 | * |
| TNF- α | 12,2(9,55-15,85) | 16,8(11,65-21,3) | 12,10(10,1-17,6) | 0,000 | * |
| RIL2 | 867(642,5-1173) | 1833(1408,5-2416) | 1828(1504,5-28886,5) | 0,000 | *# |
| ADP | 12,58(6,95-19,57) | 17,53(12,05-24,21) | 26,69(18,74-35,21) | 0,000 | *#+ |
| LEP | 15,08(8,14-28,69) | 12,09(5,51-23,38) | 8,56(4,56-23,51) | 0,059 | |
| ADP/LEP | 0,77(0,37-1,66) | 1,49(0,61-4,15) | 2,72(1,11-6,23) | 0,000 | *# |

* Diferencias entre IRC-sin-TRS y HD; # diferencias entre IRC-sin-TRS y DP, + diferencias entre HD y DP.

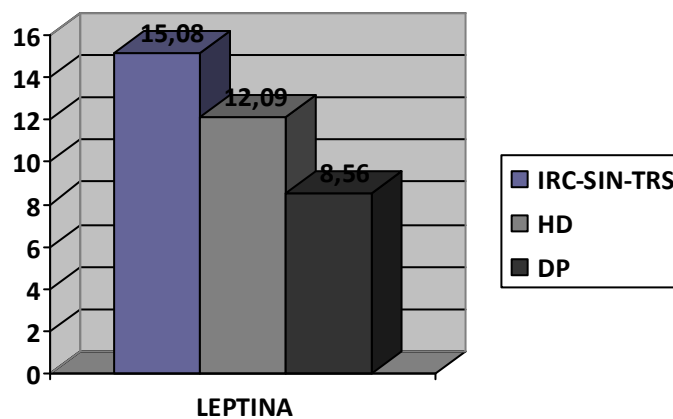
La edad se describe como media y desviación estándar, el resto de los datos se describen como mediana, mínimos y máximos. IRC-sin-TRS: insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal. IMC: índice de masa corporal; Gluc: glucosa; INS: insulina; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA (siglas en inglés de: homeostasis model assessment); COL: colesterol; HDL: siglas en inglés de lipoproteínas de alta densidad; LDL: siglas en inglés de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; IL6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF α : interferón alfa; RIL2: receptor soluble de interleucina 2; ADP: adiponectina; LEP: leptina; ADP/LEP: cociente adiponectina/leptina. p valor: significación estadística. MW: test no paramétrico de Mann-Whitney. B: corrección de Bonferroni.

Gráfico 1. Niveles de adiponectina en los diferentes grupos de la IRC



Los datos se describen como la mediana de la adiponectina. IRC-sin-TRS: insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal. ($p < 0,001$ entre cada uno de los grupos).

Gráfico 2. Niveles de leptina en los diferentes grupos de la IRC



Los datos se describen como la mediana de la leptina. IRC-sin-TRS: insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal. ($p < 0,001$ entre los 3 grupos).

Tabla 2. Correlaciones entre la leptina, IMC y metabolismo de la glucosa en los pacientes con IRC sin terapia renal sustitutiva.

| TIPO DE CORRELACIÓN | VARIABLE | SIG | VALOR |
|---------------------|----------|-----|--------|
| POSITIVA | INSULINA | r | 0,31 |
| | | p | 0,002 |
| | GLUCOSA | r | 0,26 |
| | | p | 0,01 |
| | IMC | r | 0,39 |
| | | p | 0,00 |
| NEGATIVA | FG | r | -0,24 |
| | | p | 0,0015 |

Correlaciones mediante test de Rho de Spearman.

Tabla 3. Correlaciones entre la leptina, IMC y metabolismo de la glucosa en los pacientes en diálisis.

| TIPO DE CORRELACIÓN | VARIABLE | SIG | VALOR |
|---------------------|--------------|-----|--------|
| POSITIVA | INSULINA | r | 0,32 |
| | | p | <0,001 |
| | HOMA | r | 0,33 |
| | | p | <0,001 |
| | IMC | r | 0,55 |
| | | p | <0,001 |
| NEGATIVA | ADIPONECTINA | r | -0,27 |
| | | p | <0,001 |

Correlaciones mediante test de Rho de Spearman.

Tabla 4. Correlaciones entre el filtrado glomerular e inflamación en los pacientes con IRC sin TRS.

| TIPO DE CORRELACIÓN | VARIABLE | SIG | VALOR |
|---------------------|--------------|-----|-------|
| NEGATIVA | I2R | r | -0,54 |
| | | p | 0,001 |
| | IL6 | r | -0,41 |
| | | p | 0,001 |
| | TNF α | r | -0,48 |
| | | p | 0,001 |
| | ADIPONECTINA | r | -0,39 |
| | | p | 0,001 |

Correlaciones mediante test de Rho de Spearman.

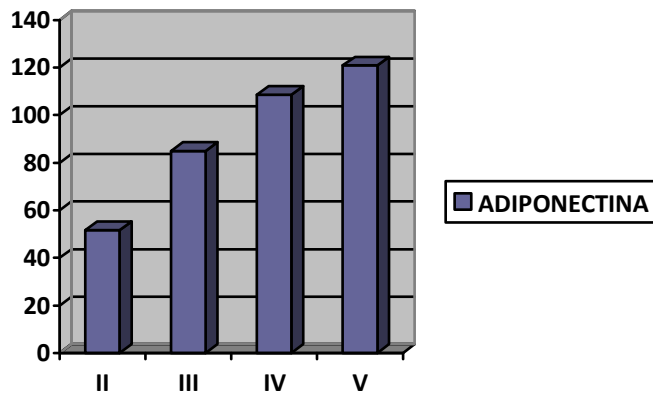
Tabla 5. Inflamación y adipocitocinas, según los diferentes estadios de la insuficiencia renal crónica en los pacientes sin terapia renal sustitutiva.

| VARIABLES | EII (I+II) 19% | EIII 52% | EIV 19% | EV 10% | p VALOR | MW x B |
|--------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|---------|
| EDAD | 54±14 | 70±8 | 73±8 | 74±7 | <0,001 | * |
| IMC | 28,3(25,18-30,77) | 27,94(26,04-31,39) | 27,56(25,63-31,15) | 27,4(25,45-31,76) | NS | |
| PCR | 2,46(0,91-5,8) | 2,29(1,32-4,77) | 4,79(1,69-11,14) | 1,62(1,19-4,44) | NS | |
| IL6 | 2,25(2-3,11) | 3,19(2,29-5,38) | 4,26(3,55-6,48) | 3,98(3,63-7,46) | <0,001 | #,+ |
| TNF α | 9,04(7,6-13,12) | 11,7(9,71-14,85) | 15,45(11,75-17,15) | 18(15,1-22,35) | <0,001 | #,+,& |
| RS IL2 | 619(503,5-813,5) | 809(687,5-1056) | 1096(812,25-1697) | 1352(1191-1559,5) | <0,001 | *,#,+,& |
| ADIPONECTINA | 7,23(4,83-10,43) | 12,41(6,82-16,49) | 12,47(7,82-21,92) | 23,51(14,73-33,82) | <0,001 | |
| LEPTINA | 10,69(6,58-25,9) | 14,15(7,95-27,06) | 17,77(8,38-42,69) | 17,16(15,73-43,07) | NS | |

* Diferencias entre EII-EIII; # diferencias entre EII-EIV; + diferencias entre EII-EV; % diferencias entre EIII-EIV; & diferencias entre EIII-EV; @ diferencias entre EIV-EV.

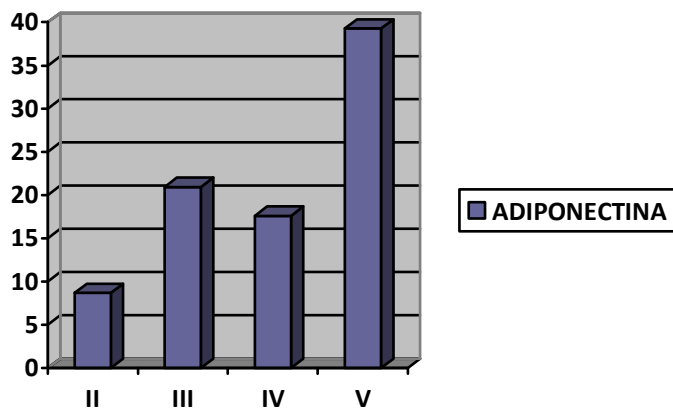
La edad se describe como media y desviación estándar, el resto de los datos se describen como mediana. EII: estadio II (que incluye al estadio I y II); EIII: estadio III; EIV: estadio IV; EV: estadio V; MW: test no paramétrico de Mann-Whitney. B: corrección de Bonferroni.

Gráfico 3. Niveles de adiponectina en los pacientes no diabéticos, con insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva.



Los datos se describen como mediana. EII: estadio II (que incluye al estadio I y II); EIII: estadio III; EIV: estadio IV; EV: estadio V.

Gráfico 4. Adiponectina en los pacientes diabéticos, con insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva.



Los datos se describen como mediana. EII: estadio II (que incluye al estadio I y II); EIII: estadio III; EIV: estadio IV; EV: estadio V; MW: test no paramétrico de Mann-Whitney

Tabla 6. Metabolismo de la glucosa en los pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica sin terapia renal sustitutiva.

| VARIABLES | GLICEMIA ≤ 100 n=46 | GLICEMIA 100-126* n=32 | p VALOR |
|-----------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| EDAD | 66 \pm 15 | 69 \pm 9 | NS |
| IMC | 26,57(24,84-29,12) | 30,31(26,67-31,54) | 0,025 |
| GLUCOSA | 5,1(4,9-5,4) | 6,1(5,82-6,4) | <0,001 |
| INSULINA | 6(4,3-8,45) | 10,92(7,94-11,64) | 0,002 |
| HbA1c | 5,3(5-5,7) | 5,7(5,37-6) | 0,017 |
| HOM A | 1,45(0,96-1,99) | 2,92(2,34-3,17) | <0,001 |

* Criterios de Glicemia alterada en ayunas según la Sociedad Americana de Diabetes. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care. 2010;33 (Supl 1): S62-S69. La edad se describe como media y desviación estándar, el resto de los datos se describen como mediana. IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada. HOMA: (siglas en inglés de: homeostasis model assessment).

Tabla 7. Adipocitocinas en los pacientes no diabéticos sin terapia renal sustitutiva.

| VARIABLES | GLICEMIA ≤ 100 n=46 | GLICEMIA 100-126* n=32 | p VALOR |
|--------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| ADIPONECTINA | 14,52(8,59-23,69) | 13,31(8,72-20,48) | NS |
| LEPTINA | 9,81(5,76-26,06) | 21,45(11,13-30,11) | 0,031 |

* Criterios de Glicemia alterada en ayunas según la Sociedad Americana de Diabetes. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care. 2010;33 (Supl 1): S62-S69. Los datos se describen como mediana. IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada.

Tabla 8. Marcadores de la inflamación en los pacientes no diabéticos con IRC sin TRS.

| VARIABLES | GLICEMIA ≤ 100 n=46 | GLICEMIA 100-126* n=32 | p VALOR |
|--------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| PCR | 3,45(1,32-7,53) | 4,45(1,83-6,68) | NS |
| IL6 | 5(3,17-7,81) | 4,2(2,89-6,6) | NS |
| TNF α | 15,45(10,47-19,77) | 14,8(10,45-19,05) | NS |
| RsIL2 | 1658(1143-2330) | 1273(861,75-1949,5) | NS |

* Criterios de Glicemia alterada en ayunas según la Sociedad Americana de Diabetes. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care. 2010;33 (Supl 1): S62-S69. Los datos se describen como mediana

Tabla 9. Adipocitocinas en los pacientes no diabéticos sin terapia renal sustitutiva. Regresión logística.

| VARIABLE | B | p VALOR | EXP (B) | IC |
|----------|--------|---------|---------|-----------|
| ADP/LEP | -0,925 | 0,006 | 0,397 | 0,20-0,76 |

Variable dependiente: Glicemia ≤ 100 ; Glicemia > 100 .

Variables independientes: PCR; IMC; HDL/TG; EDAD; ADP/LEP;FG.

DISCUSIÓN

La insuficiencia renal crónica no solo condiciona una alteración del balance hidroelectrolítico, excreción de productos nitrogenados, metabolismo calcio-fósforo y hematológico, sino que se desencadena un desequilibrio en el metabolismo energético e inmunológico como consecuencia de una disfunción del tejido adiposo y disminución del filtrado glomerular, entre otros.

La insulinoresistencia está determinada por múltiples factores genéticos, medioambientales, farmacológicos y principalmente por trastornos del peso, siendo bien conocido en la actualidad, la relación de la obesidad con el incremento de la leptina y la disminución de las cifras de adiponectina. Este desequilibrio de las adipocitocinas (adiponectina y leptina) en la obesidad están íntimamente relacionadas con el desarrollo de la resistencia a la insulina ^{5,7,15,23} .

Este desequilibrio puede estar causado por la alteración en el estado nutricional, pero además, el ambiente urémico y la disminución del filtrado glomerular en el paciente renal pueden influir en los niveles de las adipocitocinas ^{29,3} .

En nuestro estudio, los pacientes con IRC pero que no realizaban ninguna técnica sustitutiva renal, presentaban un mayor índice de masa corporal (probablemente en contexto de un mejor estado nutricional) y en este contexto, presentaban cifras más elevadas de leptina y más bajas de adiponectina, seguidos de mayor glicemia y HbA1C con respecto a los pacientes en diálisis.

Con respecto a los pacientes en diálisis, los que realizaban diálisis peritoneal, presentaban cifras más bajas de leptina, probablemente en contexto de un mayor aclaramiento de esta molécula a través de la membrana peritoneal ^{31, 21,22}. Por otra parte los pacientes en DP presentaban cifras más elevadas de adiponectina, que se correlaciona de forma inversa con la leptina.

Cabe destacar que los pacientes que no realizaban diálisis y no eran diabéticos conocidos pero que presentaban glicemia basal alterada, presentaban un mayor IMC, mayores cifras de leptina, HbA1c e índice HOMA con respecto a los pacientes con cifras normales de glicemia en ayunas, representando el desbalance adiponectina/leptina un factor de riesgo independiente de hiperglicemia.

Estos hallazgos reafirman lo que se ha descrito ^{7,15,23,31} en cuanto al incremento de las cifras de leptina en el sobrepeso y su papel en la insulinoresistencia.

Por otra parte, en los pacientes no diabéticos, se observó un incremento progresivo de la adiponectina a medida que empeoraba el filtrado glomerular, sin que esto estuviera en relación con alteraciones en el índice de masa corporal, por lo que alteraciones en el depuramiento de la adiponectina podría ser otro de los factores del incremento de ésta molécula en los pacientes renales.

En cuanto a la inflamación, cabe destacar que los pacientes en diálisis, se encontraban más inflamados que los pacientes que no realizaban técnica sustitutiva renal, probablemente en relación a los

accesos para diálisis, el estrés hemodinámico y las toxinas de los líquidos de diálisis entre otras causas ^{10,27}. No se existían diferencias entre los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal con respecto a la inflamación.

En el grupo de pacientes que no realizaban ningún tipo de técnica sustitutiva renal, existe una correlación directa entre el filtrado glomerular y los factores de inflamación, apreciándose como a medida que disminuía el filtrado glomerular, se incrementaba la inflamación.

CONCLUSIONES

En conclusión, los pacientes con insuficiencia renal crónica que no realizan ningún tipo de terapia sustitutiva renal, presentan un mayor índice de masa corporal y en este contexto, cifras más elevadas de leptina y más bajas de adiponectina. De este grupo de pacientes, los no diabéticos, tienen un menor IMC, cifras inferiores de leptina y menor insulinoresistencia que los pacientes diabéticos.

Los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal se encuentran más inflamados que los pacientes que no están en diálisis.

En los pacientes con IRC-sin-TSR se objetiva como la adiponectina e inflamación aumentan a medida que empeora el filtrado glomerular.

El cociente ADP/LEPT a diferencia de la inflamación es un marcador de glicemia alterada en ayunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B y cols. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol*. 2004; 38: 405-16.
2. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P y cols. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol*. 2004;56: 237-48.
3. Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J y cols. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition*. 2009; 25:762-768.
4. Borazan A, Binici DN. Relationship between Insulin Resistance and Inflammation Markers in Hemodialysis Patients. *Ren Fail*. 2010; Ener; 32 (2): 198-202.
5. Shen Y, Peake P, Charlesworth J. Review Article: Adiponectin: Its role in kidney disease. *Nephrology*. 2008; 13: 528-534.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(5): v67-v72.
7. Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V y cols. Review article: The role of adipose tissue in uremia-related insulin resistance. *Nephrology*. 2008;13:622-628.
8. Basdevant A, Raison J, De Lignières B y cols. Metabolism of sex hormones and adipose tissue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1986; 15(2): 147-52.

9. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(2):416-22.
10. Kaysen G. Biochemistry and Biomarkers of Inflamed Patients: Why Look, What to Assess. *Clin J Am Nephrol*. 2009; 4:S56-S63.
11. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y y cols. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8: 1288-95.
12. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ y cols. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 2006;55: 2562-70.
13. Ouchi N, Kihara S, Arita Y y cols. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
14. Zhan Y, Proenca R, Maffel M y cols. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-432.
15. Likuni N, Lai Q, Lu L y cols. *Curr Immunol rev*. 2008. May 1;4(2):70-79.
16. Housa D, Housova J, Vernerova Z y cols. Adipocytokines and cancer. *Physiol res*. 2006; 55: 233-44.
17. Wellen Ke, Hotamisligil Gs. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1111-9.

18. Sharma K, Considine RV, Michael B y cols. Plasma leptin is partly cleared by de kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 51: 1980-1985.
19. Meyer C, Robson D, Rackovsky N y cols. Role of the Kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol.* 1997, 273: E903-907.
20. Lecker S. Given the Science on Malnutrition, How Does the Clinician Respond? Practical Lessons for and Application to the Dialysis Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: S64-S70.
21. Kim D, Oh D, Kim B y cols. The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. *Peritoneal Dialysis International.* 1999;19(2).
22. Arcouche W, Juillard L, Delawari E y cols. Peritoneal clearance of leptin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1999 Nov; 34(5): 947-50.
23. Shuldiner A, Yang R, Gong D. Resistin, Obesity and Insulin Resistance. The Emerging Role of the Adipocyte as an Endocrine organ. *N Engl J Med.* 2001; Nov, Vol 345 (18): 1345-1346.
24. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis--role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Apr;21(4):984-90.
25. National Kidney Foundation (2002). Evaluation of Laboratory Measures for Clinical Assessment of Kidney Disease -- Guideline 4. Estimation of GFR. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2002.

26. National Kidney Foundation (2002). K/DOQ clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;38(supl 1): S1-S266.
27. Acosta A, Escalona M, Maíz A y cols. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile.* 2002; 130: 1227-1231.
28. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1183-1197.
29. Carrero J, Stenvinkel P. Persistent Inflammation as a Catalyst for Other Risk Factors in Chronic Kidney Disease: A Hypothesis Proposal. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: S49-S55.
30. Lee S, Park G, Lee S y cols. Insuline resistance and muscle wasting in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2554-2562.
31. Kagan A, Haran N, Leschinsky I y cols. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant.* 1999. 14: 400-405.

