

## Adiponectina plasmática y urinaria en pacientes con hipertensión arterial esencial no tratados

Por Lucero Ariel; Petenian Eduardo; Male Susana; Essterio Laura y Torres María Lía. Laboratorio GEA-Sanatorio de la Cañada. Córdoba, Argentina.

\*Autor corresponsal: Lucero Ariel (alucero@fcq.unc.edu.ar)

**RESUMEN:** La adiponectina (ADPN) es secretada exclusivamente por los adipocitos y asociada a varias situaciones clínicas como obesidad, diabetes e hipertensión. Poco se conoce sobre el comportamiento de la excreción urinaria de adiponectina en pacientes con hipertensión arterial esencial. En este estudio se evaluó la excreción urinaria de adiponectina y sus niveles plasmáticos en hipertensos de diagnóstico reciente, no tratados con medicación antihipertensiva, en comparación con normotensos. Se estudió también la relación de adiponectina plasmática y urinaria con diversos parámetros, clínicos y bioquímicos, considerados factores de riesgo cardiovascular. La adiponectina sérica en los pacientes hipertensos presentó niveles promedio más bajos que el grupo control ( $6,87 \pm 2,84$  vs  $8,79 \pm 3,16$ ) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,0599$ ). La excreción urinaria de adiponectina fue significativamente menor en el grupo de pacientes hipertensos ( $1,86 [0,80 - 3,29]$  vs  $11,32 \pm 9,43$ ). Los individuos reclutados eran normoalbuminúricos aunque presentaban mayores niveles de albúmina en orina respecto al grupo control y una serie de alteraciones consideradas como factores de riesgo cardiovascular. En este contexto la tendencia a niveles disminuidos de ADPN en sangre respecto de individuos normotensos concuerda con el rol propuesto para esta hormona en la patogenia de la hipertensión. Los niveles disminuidos de ADPN en orina podrían deberse a un aumento en la unión de esta adipocitoquina a las estructuras renales con el objetivo de contrarrestar los cambios producidos por el aumento de la presión sanguínea, a través de sus acciones antiinflamatorias, antioxidativas y regulatorias sobre la función endotelial.

Palabras clave: Adiponectina, hipertensión, presión sanguínea, tejido adiposo, adiponectina urinaria.

**ABSTRACT:** Adiponectin (ADPN), exclusively secreted by adipocytes, is associated to several clinical conditions like obesity, diabetes and hypertension. Very little is known about urinary adiponectin excretion in hypertensive patients. In this study, we evaluated urinary adiponectin excretion and adiponectin plasma levels in recently diagnosed hypertensives, non treated with antihypertensive medication versus normotensive controls. Correlation between plasmatic or urinary adiponectin and different clinical and biochemical parameters, considered as cardiovascular risk factors, was investigated as well. Serum adiponectin values were lower in patients with hypertension but difference did not reach statistical significance ( $p=0,0599$ ). Urinary adiponectin excretion was significantly lower in hypertensive group compared with control subjects:  $1,86 [0,80 - 3,29]$  vs  $11,32 \pm 9,43$ . Although hypertensive patients included in our study had normal levels of albuminuria they presented higher values in comparison with normotensive controls and several cardiovascular risk factors. In this context, decreased serum adiponectin levels are in agreement with the proposed role for this hormone in the pathogenesis of hypertension. A higher binding of ADPN to renal structure could account for the lower levels of this adipocytokine in urine from hypertensive individuals. Adiponectin could therefore counteract the changes generated by elevated blood pressure through its antiinflammatory, antioxidative and regulatory actions within renal tissue.

Key words: Adiponectin, hypertension, blood pressure, adipose tissue, urinary adiponectin

## INTRODUCCIÓN

La adiponectina es una proteína producida y secretada exclusivamente por los adipocitos. El gen de la adiponectina humana consta de 2 intrones y 3 exones que codifican para una proteína de 244 aminoácidos con 4 dominios: un péptido señal de 20 aminoácidos, una región N-terminal variable sin homología conocida, una región colágena y un dominio globular C-terminal. La unidad estructural básica de la adiponectina es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de 3 monómeros mediante el dominio globular. Estos trímeros pueden asociarse a su vez en grupos de 4 a 6 mediante el dominio colágeno, formando estructuras altamente ordenadas u oligómeros (1,2).

La adiponectina posee dos efectos fundamentales. Por un lado ejerce una acción sensibilizante a insulina y por otro tiene acciones antiaterogénicas y antiinflamatorias. El efecto sensibilizante a insulina es mediado por la reducción del contenido de triglicéridos en los tejidos, la potenciación de la señalización mediada por insulina, la activación del receptor PPAR $\alpha$ , y la activación de la AMP quinasa. En cuanto a sus efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios se ha observado que la adiponectina inhibe los efectos de citoquinas proinflamatorias como el TNF  $\alpha$ , disminuye la adhesión de monocitos al endotelio, disminuye la expresión del receptor scavenger tipo A1 (SR-A1) en macrófagos y disminuye la proliferación y migración de células musculares lisas (3, 4).

Se ha asociado la adiponectina a una variedad de situaciones clínicas entre las que se incluyen la obesidad, la diabetes, los estados inflamatorios y enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial e hipertensión (4,5, 6).

La hipertensión es una enfermedad frecuente y un factor de riesgo independiente para falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebro vascular, enfermedad renal y enfermedad arterial periférica (7, 8). También es un componente del síndrome metabólico, definido como la combinación de obesidad, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa e hiperlipemia.

Varios grupos han descrito la asociación entre adiponectina plasmática e hipertensión y se han propuesto diversos mecanismos para explicar aspectos de la patogenia de la hipertensión y su relación con adiponectina (9, 10).

En pacientes con hipertensión esencial se han observado niveles de adiponectina plasmática menores respecto de sujetos sanos y se ha descrito una correlación negativa entre adiponectina plasmática y presión sanguínea (9, 11). En otros estudios realizados en hipertensos esenciales se ha reportado una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina y la excreción urinaria de albumina (12). El nivel de adiponectina plasmática ha sido propuesto como factor predictivo de mortalidad cardiovascular en pacientes con función renal alterada (13, 14).

Por otro lado, estudios realizados en ratones han mostrado un efecto directo de la adiponectina sobre la función renal, en particular sobre la función de los podocitos y una correlación negativa entre adiponectina plasmática y excreción urinaria de albúmina (15). Finalmente, en ensayos realizados en diabéticos tipo 2 se evaluó recientemente la excreción urinaria de adiponectina. En estos estudios se observó la aparición de adiponectina en la orina tanto de individuos control como de pacientes diabéticos en estadios tempranos de la enfermedad, aunque con niveles significativamente aumentados de excreción en este último grupo y se propuso dicho parámetro como marcador temprano de daño micro y macrovascular (16, 17).

Dado que es poco conocido de qué manera se comporta la excreción urinaria de adiponectina en pacientes con hipertensión arterial esencial, en este estudio se propuso evaluar la excreción urinaria de adiponectina y también sus niveles plasmáticos en sujetos con hipertensión arterial esencial no tratados con medicación antihipertensiva, en comparación con un grupo control de individuos no hipertensos. Se estudió también la relación de adiponectina plasmática y urinaria con diversos parámetros, clínicos y bioquímicos, considerados factores de riesgo cardiovascular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**POBLACIÓN** - Se realizó un estudio prospectivo de corte transversal con 37 individuos de ambos sexos, distribuidos en dos grupos: un grupo control compuesto por 17 sujetos sanos no hipertensos y un grupo de 20 pacientes con hipertensión arterial esencial no tratados con medicación anti hipertensiva, de edades comprendidas entre 23 y 70 años. Entre los criterios de exclusión para ambos grupos se consideraron: hipertensión secundaria, enfermedad cardiovascular aterosclerótica conocida, falla cardíaca, diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia familiar, concentración de creatinina sérica por arriba de los valores de referencia según sexo y edad o filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, enfermedad renal conocida, proteinuria franca, embarazo o cualquier otra condición médica simultánea clínicamente significativa.

**ESTUDIOS REALIZADOS** - Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos: índice de masa corporal (IMC), relación cintura-cadera (RCC), presión sanguínea sistólica (TAS), presión sanguínea diastólica (TAD), presión arterial media (TAM), excreción de adiponectina urinaria (ADPNu), niveles de adiponectina sérica (ADPNs), albuminuria (ALBu), glucemia (GLU), ionograma sérico, ácido úrico en sangre (AU), hemoglobina glicada (A1C), insulinemia (INS), HOMA, colesterol total (COL), colesterol-HDL (HDL-C), colesterol-LDL (LDL-C), triglicéridos (TRIGL), creatininemia (CRE) y creatinuria (CREu), estimación del filtrado glomerular por MDRD-IDMS y CKD-EPI.

La medición de la presión arterial se realizó con un monitor de tensión arterial automático de brazo HEM-7220 (OMRON). Se registraron los promedios de 3 lecturas consecutivas de la presión arterial medida cada 2 minutos.

Se obtuvieron muestras de suero con 12 hs de ayuno y de orina con recolección de 24 horas. Las muestras de sangre y orina fueron procesadas inmediatamente para la determinación de todos los parámetros menos ADPN, y luego fueron

almacenadas a -20° C y -70°C respectivamente hasta el momento de la medición. La adiponectina sérica y urinaria total se determinó mediante una técnica de ELISA (Adiponectin Human ELISA Kit, Abcam®) de acuerdo al protocolo del fabricante. Los niveles de adiponectina urinaria (ng/ml) se ajustaron según la excreción de creatinina urinaria y se expresaron como µg/g de creatinina. La albuminuria se expresó como µg/min. El resto de las determinaciones bioquímicas en orina o suero se realizaron en autoanalizadores COBAS c311 y cobas e411 (Roche®), por medio de métodos estándar con reactivos y plataforma del fabricante.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS** – El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el programa Infostat versión 2016e. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables numéricas mediante el test de D'Agostino-Pearson. Las variables de distribución normal se presentaron como media aritmética ± desviación estándar y se empleó el test t de Student para comparar entre dos grupos. En el caso de las variables sin distribución normal, éstas se presentaron como mediana y rango intercuartílico (percentilos 25th y 75th), y para comparar entre dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney U. Para describir la asociación entre los niveles de adiponectina sérica o urinaria y las variables de interés se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson (variables con distribución normal) o de Spearman (variables de distribución no normal). Se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características del grupo control y del grupo de pacientes hipertensos se resumen en la TABLA 1. Un 59% de los integrantes del grupo control y un 45 % del grupo de pacientes hipertensos eran de sexo masculino. En relación con el grupo de individuos normotensos, los pacientes hipertensos presentaron niveles significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) de presión arterial (mediana TAS: 151 [143 – 160] vs media



TAS:  $110 \pm 8$ ), índice de masa corporal (media IMC:  $30,22 \pm 8,14$  vs  $24,98 \pm 3,38$ ), relación cintura-cadera (media RCC:  $0,96 \pm 0,07$  vs  $0,89 \pm 0,11$ ), albuminuria (mediana ALBu: 4 [0 – 1] vs 0 [0 – 10]), glucosa (media GLU:  $93 \pm 6$  vs  $89 \pm 6$ ), insulina (mediana INS: 14,4 [7,2 – 17,3] vs media INS:  $9,12 \pm 4,19$ ), HOMA (mediana HOMA: 3,35 (1,55- 4,10) vs media HOMA:  $2,04 \pm 1,04$ ) y LDL-C (media LDL-C:  $134 \pm 42$  vs  $103 \pm 25$ ). Los niveles de HDL-C del grupo de individuos hipertensos fue significativamente menor (media HDL-C:  $48 \pm 13$  vs  $62 \pm 14$ ). El resto de los parámetros analizados no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La adiponectina sérica (ADPNs) en el grupo de pacientes hipertensos presentó niveles promedio más bajos que el grupo control:  $6,87 \pm 2,84$  vs  $8,79 \pm 3,16$  respectivamente, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa  $p=0,0599$  (Gráfico 1). La excreción urinaria de adiponectina (ADPNu) expresada en  $\mu\text{g}$  por gramo de creatinina fue significativamente menor en el grupo de pacientes hipertensos respecto del grupo control: mediana ADPNu: 1,86 [0,80 - 3,29] vs media ADPNu:  $11,32 \pm 9,43$  respectivamente (Gráfico 2).

La asociación entre los niveles de adiponectina sérica o urinaria y las variables de interés se presentan en la TABLA 2. En el grupo de individuos controles se observó una correlación positiva entre los niveles de ADPNs y HDL-C ( $r=0,536$ ;  $p=0,027$ ). La excreción urinaria de adiponectina se correlacionó positivamente con GLU ( $r=0,680$ ;  $p=0,003$ ), INS ( $r=0,649$ ;  $p=0,005$ ) y HDL-C ( $r=0,651$ ;  $p=0,005$ ) y negativamente con CRE ( $r= -0,523$ ;  $p=0,031$ ) y LDL-C ( $r= -0,530$ ;  $p=0,029$ ).

En el grupo de individuos hipertensos la ADPNs se correlacionó negativamente con la relación cintura cadera, aunque no de manera estadísticamente significativa ( $r= -0,435$ ;  $p=0,056$ ), y positivamente con ALBu ( $r=0,486$ ;  $p=0,034$ ) y HDL-C ( $r=0,642$ ;  $p=0,002$ ); mientras que ADPNu solo se correlacionó de manera positiva con HDL-C ( $r=0,522$ ;  $p=0,023$ ).

## DISCUSION-CONCLUSIONES

A pesar de que los pacientes hipertensos incluidos en el presente estudio eran de reciente diagnóstico, presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo control en IMC, RCC, ALBu, GLU, INS, HOMA, LDL-C Y HDL-C. Aunque los niveles de albumina en orina se encontraron dentro del rango considerado como normal (18), fue llamativo el hallazgo de la tendencia a valores mayores respecto del grupo control. En coincidencia con la bibliografía se observó en este grupo de individuos un conjunto de alteraciones que sumadas al aumento de la presión arterial son comúnmente consideradas factores de riesgo cardiovascular como disglucemia, dislipemia, obesidad visceral o resistencia a insulina. Estas alteraciones comúnmente se asocian a hipertensión y a su vez han sido relacionadas con los niveles y los mecanismos de acción de adiponectina. (1,5,19).

Diversos autores han estudiado los niveles séricos de ADPN en relación a la presión sanguínea obteniendo resultados contradictorios. Por un lado se ha reportado que la concentración de ADPNs de pacientes con hipertensión esencial es significativamente menor respecto de controles normotensos (11, 12, 20). Se ha considerado la hipoadiponectinemia como un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y se ha propuesto que tendría un rol en su patogénesis. La disminución de ADPN sérica estaría relacionada a disfunción endotelial, incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina e hiperactivación del sistema nervioso simpático, que son algunas de las alteraciones asociadas a hipertensión (10, 21). Otros autores, sin embargo, no encontraron diferencias significativas en los niveles de ADPN entre hipertensos y controles ni correlación entre las concentraciones séricas de ADPN y la presión arterial (22, 23, 24)

En el presente trabajo, los niveles séricos de ADPN en el grupo de pacientes hipertensos fue menor respecto del grupo control normotenso aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $6,87 \pm 2,84$  vs  $8,79 \pm 3,16$ ;  $p=0,0599$ ). El hallazgo de una tendencia a niveles disminuidos de ADPNs en los pacientes hipertensos es concordante con el rol propuesto para esta adipocitoquina en la patogénesis de la hipertensión, aunque no pueden descartarse otros factores

potencialmente involucrados en dicho proceso. La diferencia en los resultados obtenidos en distintos estudios probablemente refleja la heterogeneidad presente en los sujetos con hipertensión o síndrome metabólico, un detalle que siempre debe ser tenido en cuenta al realizar este tipo de comparaciones. Cabe destacar que en el presente estudio no se encontró correlación significativa entre la ADPN sérica y la presión sanguínea dentro de cada uno de los dos grupos o considerando ambos grupos como un todo. Los pacientes hipertensos randomizados eran individuos con reciente diagnóstico y no tratados con agentes antihipertensivos, lo que podría explicar la ausencia de correlación entre la ADPN sérica y los niveles de presión arterial.

En concordancia con la bibliografía se observó una correlación negativa entre ADPNs y RCC aunque no fue estadísticamente significativa. Esta tendencia podría mejorar con un mayor número de pacientes. Es interesante destacar que no solo se observa una diferencia significativa entre el grupo problema y el grupo control en los niveles de HDL-C sino que además se encontró una correlación positiva entre los niveles de ADPNs y HDL-C en ambos grupos, lo que concuerda con los resultados descriptos por (25)

Recientemente ha comenzado a investigarse la excreción de ADPN en orina, su relación con la excreción urinaria de albúmina y su posible utilización como marcador de daño micro o macrovascular. En un grupo de pacientes diabéticos observaron mayores niveles de ADPNu respecto de sujetos control y propusieron este hallazgo como un reflejo de daño vascular (16). Se sugirió además que la adiponectinuria podía considerarse como un marcador de daño endotelial de aparición temprana, es decir que se detectarían niveles aumentados de ADPNu incluso antes de la presencia de albuminuria. Otro grupo que estudió hipertensos no diabéticos pero tratados con agentes anti hipertensivos, encontró una relación positiva entre albuminuria y adiponectina urinaria concluyendo que ésta podía utilizarse como un biomarcador de aparición más temprana que albuminuria para daño endotelial, o como indicadora de respuesta al tratamiento con agentes anti hipertensivos (26)

Contrariamente a lo descripto en la bibliografía en pacientes diabéticos y/o hipertensos tratados, en

el presente estudio se hallaron niveles de ADPNu significativamente menores en el grupo de hipertensos respecto del grupo control. Es posible que la característica de los pacientes hipertensos reclutados fuera la explicación de este hallazgo. Se incluyeron pacientes hipertensos no diabéticos no tratados y normo albuminúricos. Se ha descripto la presencia de los receptores de ADPN (ADIPOR1, ADIPOR2 y T-cadherina) en diversas estructuras renales y se ha propuesto que ADPN cumpliría una función en el mantenimiento de la fisiología renal normal. En este sentido podría controlar procesos anabólicos, procesos inflamatorios y estrés oxidativo entre otros (27). Se ha reportado en modelos murinos que la adiponectina puede atenuar los efectos adversos de la nefrectomía parcial sobre la estructura y la función renal. La nefrectomía parcial produce hipertrofia en los nefrones remanentes, daño en los podocitos, fibrosis glomerular y desarrollo de albuminuria como consecuencia de hiperfiltración glomerular adaptativa, estrés oxidativo e inflamación (28). Estas alteraciones serían revertidas a través de acciones antiinflamatorias, antifibróticas y anti oxidativas ejercidas por adiponectina.

La respuesta a alguna señal producida por cambios en la presión intraglomerular como consecuencia de la HTA sistémica podría ser una posible explicación para el hallazgo de niveles disminuidos de ADPNu en el grupo de pacientes hipertensos incluidos en este trabajo respecto del grupo normotenso control. El ovillo capilar glomerular mantiene una presión estable para garantizar la filtración a través de cambios en el calibre de las arteriolas aferentes y eferentes, a través de la acción de diversas moléculas mediadoras y gracias a ese fenómeno fisiológico la HTA no impacta de manera directa en las delicadas estructuras renales (29). Podría ocurrir que a raíz de cambios hemodinámicos y de la liberación de mediadores locales se originara una acumulación de ADPN en las estructuras glomerulares e intersticiales del riñón para disminuir el estrés oxidativo y fenómenos inflamatorios locales. Esto podría a su vez estar mediado por un aumento en la expresión de los receptores de ADPN en las estructuras renales. En concordancia con ésta hipótesis, en el modelo murino mencionado anteriormente se observó por métodos inmunohistoquímicos un aumento

de la unión de adiponectina a las estructuras glomerulares e intersticiales del riñón remanente luego de la nefrectomía parcial.

En conclusión, en este trabajo se estudiaron los niveles de ADPN en sangre y orina en un grupo de pacientes hipertensos de diagnóstico reciente, no tratados con agentes antihipertensivos. Estos individuos eran normoalbuminúricos aunque presentaban mayores niveles de albúmina en orina respecto al grupo control y una serie de alteraciones consideradas como factores de riesgo cardiovascular. En este contexto se encontró una tendencia a niveles disminuidos de ADPN en sangre respecto de individuos normotensos en concordancia con el rol propuesto para esta hormona en la patogenia de la hipertensión y niveles disminuidos de manera estadísticamente significativa de ADPN en orina, lo que podría deberse a un aumento en la unión de esta adipocitoquina a las estructuras renales con el objetivo de contrarrestar los cambios producidos por el aumento de la presión sanguínea, a través de sus acciones antiinflamatorias, antioxidativas y regulatorias sobre la función endotelial.

#### AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr Mario Bendersky, a la Dra Lilian Canavoso y a las autoridades del Sanatorio de la Cañada por el generoso aporte brindado para la realización del presente trabajo.

#### REFERENCIAS

- 1- Dadson K., Liu Y. y Sweeney G.** *Adiponectin action: a combination of endocrine and autocrine/paracrine effects.* *Front. Endocrinol.* (2011), Volume 2: 1-14.
- 2- Kadowaki T. y Yamauchi T.** *Adiponectin and Adiponectin Receptors.* *Endocr. Rev.;* (2005); 26(3):439-451.
- 3- Han S., Sakuma I., Shin E. y Koh K.** *Antiatherosclerotic and Anti-Insulin Resistance Effects of Adiponectin: Basic and Clinical Studies.* *Prog. Cardiovasc Dis;* (2009); 52: 126-140.

- 4- Robinson K., Prins J. y Venkatesh B.** *Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness.* *Crit. Care Med;* (2011); 15:221

- 5- Chang L., Huang K., Wu Y., Kao H., Chen C., Lai L. y col.** *The Clinical Implications of Blood Adiponectin in Cardiometabolic Disorders.* *J Formos Med. Assoc.;* 2009; 108(5):353-366.

- 6- Maury E. y Brichard S.** *Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome.* *Molecular and Cellular Endocrinology;*(2010); 314: 1-16.

- 7- Blumenfeld J., Liu F. y Laragh J.** *Primary and Secondary Hypertension.* En: Brenner & Rector's *The Kidney.* 9a Edición. Elsevier Saunder ; (2012); P1670-1751.

- 8- Sica D.** *Complications of Hypertension: The Kidney.* En: *Cardiology.* 3a Edición. Mosby Elsevier; (2010); p 555-566.

- 9- Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Ouchi N., Ohishi M., Sugimoto K. y col** *Hypoadiponectinemia Is an Independent Risk Factor for Hypertension.* *Hypertension;* (2004); 43:1318-1323.

- 10- Wang Z. y Scherer P.** *Adiponectin, Cardiovascular Function and Hypertension.* *Hypertension;* (2008); 51:8-14.

- 11- Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T., Chudek J., Kokot F. y Matsuzawa Y.** *Decreased Plasma Adiponectin Concentration in Patients With Essential Hypertension.* *Am J Hypertens;* (2003); 16:72-75.

- 12- Sharma K., Ramachandra R., Qiu G., Usui H., Zhu Y., Dunn S. y col** *Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice.* *J. Clin. Invest;* (2008); 118:1645-1656.

- 13- Becker B., Kronenberg F., Kielstein J., Haller H., Morath C., Ritz E. y col.** *Renal Insulin Resistance Syndrome, Adiponectin and Cardiovascular Events in Patients with Kidney Disease: The Mild and Moderate Kidney Disease Study.* *J Am Soc Nephrol;* (2005); 16: 1091-1098.

- 14- Zoccali C.** *Endothelial Dysfunction and the Kidney: Emerging Risk Factors for Renal Insufficiency and Cardiovascular Outcomes in Essential*

*Hypertension. J Am Soc Nephrol; (2006); 17: S61–S63.*

**15- Tsioufis C., Dimitriadis K., Chatzis D., Vasiliadou C., Tousoulis D., Papademetriou V. y col** *Relation of Microalbuminuria to Adiponectin and Augmented C-Reactive Protein Levels in Men With Essential Hypertension. Am J Cardiol; (2005); 96:946–951.*

**16- von Eynatten M., Liu D., Hock C., Oikonomou D., Baumann M., Allolio B., y col** *Urinary Adiponectin Excretion. A Novel Marker for Vascular Damage in Type 2 Diabetes. Diabetes; (2009); 58:2093–2099.*

**17- Jeon W., Park J., Lee N., Park S., Rhee E., Lee W. y col.** *Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macrovascular complications. Cardiovasc. Diabetol.; (2013); 12:137.*

**18- Alegre J. R., Alles A., Angerosa M., Bianchi M. A., Dorado E., Etchegoyen M. C., y col.** *Documento de Consenso: Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica. Acta Bioquím Clín Latinoam (2013); 47 (3): 613-25*

**19- Acelajado M. C., Calhoun D. A., y Oparil S.** *Pathogenesis of Hypertension en Hypertension: A Companion To Braunwald's Heart Disease, 2a edición. Elsevier Saunders (2013) 12-26*

**20- Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK y Lipsitz LA.** *Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. (2013); 62:27–32.*

**21- Ohashi K, Ouchi N. y Matsuzawa Y.** *Adiponectin and Hypertension. Am J Hypertens. (2011); VOLUME 24 NUMBER 3; 263-269*

**22-Ivkovic V., Jelakovic M., Laganovic M., Pec I., Vrdoljak A., Karanovi S. y col.,** *Adiponectin is Not Associated With Blood Pressure in Normotensives and Untreated Hypertensives With Normal Kidney Function. Medicine Volume 93, Number 28, December (2014)*

**23- Riestra P, García-Anguila A, Lasunción M. A., Cano B., de Oya M. y Garcés C.** *Relationship of adiponectin with metabolic syndrome components in pubertal children. Atherosclerosis. (2011);216:467–470.*

**24- Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL. y col.** *Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. Am J Hypertens. (2010); 23:327–333.*

**25-Christou GA y Kiortsis DN** *Adiponectin and lipoprotein metabolism. Obes. Rev. (2013); 14 939–949.*

**26-Han S.S., Bae E., Ahn S. Y., Kim S., Park J. H., Shin S. J., y col.** *Urinary adiponectin and albuminuria in non-diabetic hypertensive patients: an analysis of the ESPECIAL trial. BMC Nephrol (2015) 16:123*

**27- Christou G.A. y Kiortsis D.N.** *The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. J. Endocrinol. (2014) 221, R49–R61*

**28- Ohashi K., Iwatani H., Kihara S., Nakagawa Y., Komura N., Fujita K. y col.** *Exacerbation of Albuminuria and Renal Fibrosis in Subtotal Renal Ablation Model of Adiponectin-Knockout Mice Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2007);27:1910-1917.*

**29- Blumenfeld J.D., Liu F. and Laragh J.H.** *Primary and Secondary Hypertension en BRENNER & RECTOR'S THE KIDNEY 9a edición Elsevier Saunders (2012) 1670- 1751*



**Tabla 1:**

	<b>CONTROLES</b>	<b>HIPERTENSOS</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	17	20	
<b>SEXO (M)</b>	10 (59)	11 (55)	
<b>EDAD</b>	36 ± 11	44 ± 11	0,0400
<b>TAS</b>	110 ± 8	151 (143 - 160)	< 0,0001
<b>TAD</b>	69 ± 8	93 ± 9	< 0,0001
<b>TAM</b>	82 ± 7	112 (108 -115)	< 0,0001
<b>IMC</b>	24,98 ± 3,38	30,22 ± 8,14	0,0143
<b>RCC</b>	0,89 ± 0,11	0,96 ± 0,07	0,0230
<b>ADPNs</b>	8,79 ± 3,16	6,87 ± 2,84	0,0599
<b>ADPNu</b>	11,32 ± 9,43	1,86 (0,80 - 3,29)	0,0002
<b>ALBu</b>	0 (0 - 1)	4 (0 - 10)	0,0428
<b>GLU</b>	89 ± 6	93 ± 6	0,0212
<b>A1C</b>	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,3	0,3937
<b>INS</b>	9,12 ± 4,19	14,4 (7,2 - 17,3)	0,0197
<b>Na</b>	140 ± 2	140 ± 2	0,7921
<b>K</b>	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,2	0,7434
<b>Cl</b>	100 ± 3	100 ± 2	0,6807
<b>AU</b>	5,29 ± 1,28	5,36 ± 1,23	0,8782
<b>COL</b>	183 ± 26	202 ± 46	0,1185
<b>HDL-C</b>	62 ± 14	48 ± 13	0,0024
<b>TRIGL</b>	102 ± 39	132 (77 - 183)	0,1030
<b>LDL-C</b>	103 ± 25	134 ± 42	0,0100
<b>CRE</b>	0,84 ± 0,13	0,79 ± 0,13	0,2127
<b>MDRD</b>	TODOS > 60	TODOS > 60	-
<b>CKD-EPI</b>	102 ± 12	103 ± 14	0,6733
<b>HOMA</b>	2,04 ± 1,04	3,35 ( 1,55- 4,10)	0,014

***Características de los individuos hipertensos y del grupo control***

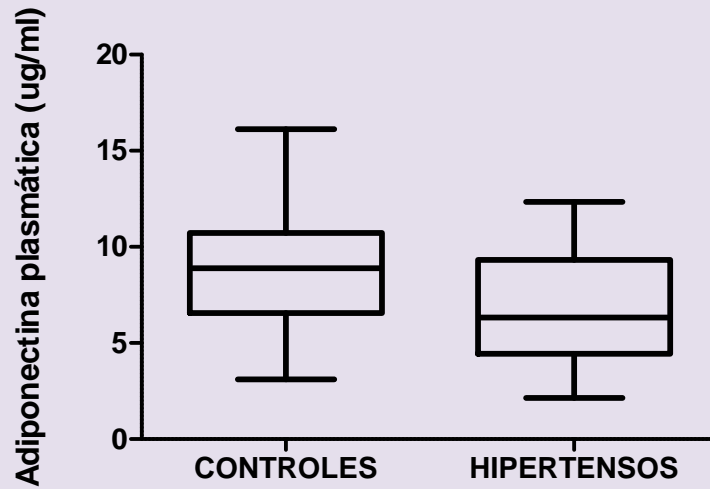


Los datos se presentan como media  $\pm$  desvío estándar para los datos de distribución normal o mediana (rango intercuartílico) para los datos de distribución asimétrica. Para la comparación entre ambos grupos se utilizaron test t independientes para datos de distribución normal o test de Mann-Withney U para datos de distribución asimétrica. Se consideraron estadísticamente significativos valores  $p < 0,05$ .

**TABLA 2: CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE ADPNs ó ADPNu y DIFERENTES PARAMETROS EN INDIVIDUOS HIPERTENSOS Y DEL GRUPO CONTROL**

	CONTROLES				HIPERTENSOS			
	ADPNs		ADPNu		ADPNs		ADPNu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>EDAD</b>	0,1559	0,5501	-0,02451	0,9256	0,372	0,1052	0,394	0,0856
<b>TAS</b>	0,195	0,4531	-0,3214	0,2084	0,235	0,3066	0,347	0,1304
<b>TAD</b>	0,2992	0,2433	-0,2601	0,3133	-0,0327	0,8868	-0,295	0,1983
<b>TAM</b>	0,327	0,2377	-0,2958	0,2489	0,0758	0,7411	0,0633	0,7826
<b>IMC</b>	-0,1598	0,5402	0,09044	0,7299	-0,03732	0,8759	-0,163	0,4787
<b>RCC</b>	-0,2913	0,2567	-0,3061	0,2322	-0,4345	0,0556	-0,129	0,574
<b>ADPNs</b>	-	-	0,1427	0,5847	-	-	0,301	0,1897
<b>ADPNu</b>	0,1427	0,5847	-	-	0,301	0,1897	-	-
<b>ALBu</b>	-0,326	0,1922	0,198	0,4293	0,486	0,0342	0,362	0,1149
<b>GLU</b>	0,02847	0,9136	0,6802	0,0027	-0,03119	0,8962	-0,224	0,3289
<b>A1C</b>	-0,2712	0,2924	0,09505	0,7167	-0,3189	0,1705	-0,0362	0,8747
<b>INS</b>	-0,3201	0,2104	0,649	0,0048	-0,188	0,4126	-0,205	0,3725
<b>Na</b>	0,1724	0,5081	0,008193	0,9751	-0,1204	0,6131	-0,00152	0,9947
<b>K</b>	-0,1433	0,5833	-0,05254	0,8413	-0,2523	0,2833	-0,0595	0,7954
<b>Cl</b>	0,299	0,2437	0,09635	0,713	0,215	0,3626	0,132	0,5638
<b>AU</b>	-0,3304	0,1953	-0,3874	0,1244	-0,2636	0,2615	-0,331	0,149
<b>COL</b>	0,2617	0,3102	-0,0457	0,8617	-0,09982	0,6754	0,121	0,5975
<b>HDL-C</b>	0,5362	0,0265	0,6513	0,0046	0,6421	0,0023	0,522	0,0228
<b>TRIGL</b>	-0,3479	0,1712	0,1161	0,6572	-0,1403	0,5551	-0,1	0,6628
<b>LDL-C</b>	0,0185	0,9438	-0,5231	0,0312	-0,2041	0,3881	-0,0467	0,8389
<b>CRE</b>	-0,08651	0,7413	-0,5304	0,0285	-0,3722	0,1061	-0,18	0,4336
<b>MDRD</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CKD-EPI</b>	-0,2253	0,3846	-0,1638	0,5299	-0,377	0,1013	-0,364	0,1123
<b>HOMA</b>	-0,2783	0,2975	0,7116	0,0014	-0,154	0,5031	-0,186	0,4173

Para describir la asociación entre los niveles de adiponectina sérica o urinaria y las variables de interés se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson (variables con distribución normal) o de Spearman (variables de distribución asimétrica). Se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .



**GRAFICO 1: Comparación de niveles de ADPN plasmática en hipertensos vs controles.** La adiponectina sérica en el grupo de pacientes hipertensos presentó niveles promedio más bajos que el grupo control:  $6,87 \pm 2,84$  vs  $8,79 \pm 3,16$  respectivamente, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa  $p=0,0599$ .



**GRAFICO 2: Comparación de niveles de ADPN urinaria en hipertensos vs controles.** La excreción urinaria de adiponectina (expresada en  $\mu\text{g}$  por gramo de creatinina) fue significativamente menor en el grupo de pacientes hipertensos respecto del grupo control (mediana ADPNu:  $1,86$  [ $0,80 - 3,29$ ] vs media ADPNu:  $11,32 \pm 9,43$  respectivamente)