

Las controversias cardiometabólicas de la adiponectina en la hemodiálisis crónica están sujetas a las variaciones en el índice de masa corporal

Trimarchi H¹, Muryan A², Dicugno M², Forrester M¹, Lombi F¹, Young P³, Pomeranz V¹, Iriarte R¹, Barucca N⁴, Campolo-Girard V¹, Alonso M²

RESUMEN

Introducción. La adiponectina posee acciones cardiovasculares protectoras, si bien hay estudios que señalan lo contrario. En la hemodiálisis crónica, los sujetos obesos presentan una mortalidad menor a pesar de la hipoadiponectinemia existente en esta subpoblación, mientras que, en pacientes no obesos, los niveles altos de adiponectina se correlacionan con un riesgo cardiovascular elevado. El objetivo del presente estudio es el de evaluar si variaciones en la concentración de adiponectina se asocian con diferencias en el índice de masa corporal (IMC). La controvertida interacción entre la adiponectina y el factor natriurético cerebral (Pro-BNP) podría explicarse en base a la variación de la masa de tejido adiposo de cada individuo.

Métodos. Cincuenta y dos pacientes en hemodiálisis crónica se dividieron en 3 grupos. Grupo A, IMC < 25 (n=20); Grupo B, IMC 25-30 (n=21) y Grupo C, IMC > 30 (n=11). Diabéticos: Grupo A 10%; Grupo B 29%; Grupo C 55%. p=0,027. Determinaciones realizadas: adiponectina, pro-BNP, insulina, resistencia a la insulina (HOMA), troponina T, estado nutricional, tasas de ultrafiltración dialíticas, proteína C reactiva (PCR), tipo de accesos vasculares y ecocardiogramas.

Resultados. Grupo A: la adiponectinemia se correlacionó positiva y significativamente con los niveles de pro-BNP, PCR y troponina T. A medida que el IMC aumentó, los niveles de adiponectina, pro-BNP y desnutrición disminuyeron significativamente, mientras que los niveles de insulina, el HOMA y las tasas de ultrafiltración aumentaron significativamente. La restricción cardíaca fue significativamente mayor en los obesos. En todos los grupos, el pro-BNP y la troponina T presentaron una fuerte correlación positiva.

Conclusiones. En sujetos con bajo IMC, prevalecieron altos niveles de pro-BNP y de adiponectina, baja restricción cardíaca y un peor estado nutricional. En los obesos, la hipoadiponectinemia estimularía la remodelación cardíaca, llevando a la hipertrofia ventricular y a una disminución del estiramiento miocárdico, provocando bajos niveles de pro-BNP a pesar de altas tasas de ultrafiltración. Por lo tanto, la adiponectina se correlaciona inversamente con el IMC, jugando probablemente distintos roles cardiovasculares según el IMC.

Introducción

La adiponectina es una adipoquina con propiedades antiaterogénicas.^{1,2} La obesidad, la enfermedad coronaria y la diabetes se caracterizan por presentar hipoadiponectinemia.³⁻⁵ Sin embargo, algunos estudios han demostrado que niveles elevados de adiponectina podrían estar asociados con resultados adversos en diabéticos y en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁶⁻⁸

Existen pocos datos que se refieran a los niveles de adiponectina en la diálisis crónica. Como fue reseñado recientemente por Drechsler y cols., en la enfermedad renal crónica avanzada, el patrón y la composición del riesgo cardiovascular está cambiando.⁹ Si bien algunos estudios han demostrado una asociación favorable y protectora entre la hi-

peradiponectinemia y la enfermedad cardiovascular en la población renal crónica,¹⁰⁻¹² otros han señalado lo contrario.¹³ La hipoadiponectinemia y la resistencia a la insulina, hallazgos típicos de la población obesa, se asocian con enfermedad cardíaca. Más aún, como se reseña en la insuficiencia renal crónica, existe una correlación inversa entre el IMC y la mortalidad, fenómeno conocido generalmente como la paradoja de la obesidad (*obesity paradox*).¹⁴ En la hemodiálisis, la obesidad parecería conferir cierta protección en cuanto a la supervivencia de estos pacientes,¹⁵⁻¹⁶ los pacientes obesos tienden a mostrar un perfil nutricional superior, a pesar de severas anomalías cardíacas tales como la disfunción sistólica y/o diastólica.

Nosotros correlacionamos los niveles plasmáticos de adiponectina con la insulinemia, con biomarcadores cardíacos y patrones ecocardiográficos, con *scores* nutricionales y marcadores inflamatorios, y tratamos de explicar las variaciones en el rol fisiopatológico de la adiponectina con otros biomarcadores cardiovasculares, particularmente con el pro-BNP, en relación a los cambios en el IMC.

Métodos

Diseño. Estudio de cohorte, transversal, prospectivo, observacional comparativo sobre 52 pacientes en hemodiálisis crónica.

1. Servicio de Nefrología. 2. Laboratorio. 3. Servicio de Clínica Médica. 4. Servicio de Nutrición. Hospital Británico de Buenos Aires Ganador del premio al mejor trabajo de investigación clínica (2011) por la Asociación de Médicos y Odontólogos del Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, (1280) CABA, Rep. Argentina | email: htrimarchi@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variable	Grupo A n=20 IMC < 25	Grupo B n=21 IMC 25-30	Grupo C n=11 IMC > 30	P
Edad (años) *	59,9±20,6	68,8±11,6	65,2±7,5	ns
Género (hombres)	10 (50%)	17 (81%)	9 (82%)	ns
Tiempo en HD (meses)	26,9±24,6	27,76±22,6	29,55±18,2	ns
Nepfroangiosclerosis	7 (35%)	8 (38%)	4(36%)	ns
Glomerulonefritis	8 (57%)	3 (21%)	3 (27%)	ns
Nefropatía diabética	2 (10%)	5 (24%)	2 (18%)	ns
PKD	2 (10%)	3 (14%)	2 (18%)	ns
Hipertensos	12 (60%)	14 (67%)	6 (56%)	ns
Diabéticos	2 (10%)	6 (29%)	6 (55%)	0,027
ECV	11 (55%)	13 (62%)	4 (36%)	ns
Hallazgos restrictivos ecocardiográficos	8 (40%)	10 (48%)	9 (82%)	0,011

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; HD, hemodiálisis; PKD, poliquistosis renal; ECV, enfermedad cardiovascular; ns, no significativo.

Símbolos: *, test de Kruskal-Wallis, de lo contrario, prueba de Chi2.

Pacientes. El Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires fue notificado sobre la recolección de datos para la confección del presente estudio transversal. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente incluido. Se incorporaron 52 pacientes con más de 3 meses en hemodiálisis crónica. Se excluyeron individuos con edades menores a 18 años o superiores a 85, o bien con historia de neoplasia, infección aguda, hepatopatía, enfermedad tiroidea sin tratamiento adecuado, o IMC > 40 kg/m². Ningún paciente fue HIV, HBV o HCV positivo. No se incluyeron pacientes con historia previa de trasplantes. Edad media (años): Grupo A: 59,86±20,53; Grupo B: 68,76±11,57; Grupo C: 65,21±7,54; p=ns.

Se dividieron los pacientes en 3 grupos de acuerdo al IMC. Grupo A, IMC <25 (n=20); Grupo B, IMC 25-30 (n=21) y Grupo C, IMC >30 (n=11).

Los grupos no fueron diferentes con respecto a la edad, género, tiempo en hemodiálisis, causa de enfermedad renal, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Tanto los sujetos con diabetes mellitus como los hallazgos ecocardiográficos de restricción fueron diferentes (**Tabla 1**). Determinaciones realizadas: PCR, hematocrito, insulina, HOMA, albúmina, score de MIS, pro-BNP, tropT, adiponectina y tasa media de ultrafiltración intradialítica. La evaluación nutricional se llevó a cabo empleando el *Malnutrition Inflammatory Score* (MIS)^{17,18} el que se actualiza en nuestra unidad trimestralmente, mientras que las medidas antropométricas se obtuvieron al final de la sesión de la diálisis correspondiente al término del respectivo trimestre. El hematocrito y la albúmina se determinaron con procedimientos de rutina. La PCR de alta sensibilidad (valor normal: <0,3 mg/dl) se calculó por inmunoturbidimetría VITROS 5.1, Johnson & Johnson, New Jersey, USA. Para el pro-BNP se empleó un método de quimioluminiscencia, VITROS Eci, Johnson & Johnson, New Jersey, USA: (valor normal: <125 pg/ml <75 años; <450 pg/ml para sujetos mayores a 75 años). La troponina T se dosó por electroquimioluminiscencia, Cobas e411, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA, (valor normal: <0,01

ng/ml). La insulina se determinó por electroquimioluminiscencia, Cobas e411, Roche Diagnostics, Indianapolis, USA, (valor normal: 2-15 µUI/ml). El HOMA se calculó de la siguiente manera: (insulina × glucemia)/405. La adiponectina se determinó con el kit DIAsource ELISA KAPME09, Linco Corp, USA (valor normal: mujer, 10,2±4,6 µg/ml; hombre, 6,8±4,1 µg/ml).

La sangre fue extraída en ayunas antes de la sesión de diálisis. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital Británico.

Aspectos relacionados con la hemodiálisis. Las sesiones de hemodiálisis se llevaron a cabo en forma trisemanal empleando membranas biocompatibles (Polyflux 10L, Gambro, Suecia) con baño de bicarbonato, un flujo sanguíneo medio de 450±50 ml/minuto y un flujo del líquido del dializado de 500 ml/minuto; las sesiones duraron 4,0±0,5 horas. La tasa de ultrafiltración utilizada en el estudio fue la reflejada en los monitores de las máquinas de diálisis automáticas (Surdial 190, Nipro® Japan) el día en el que se tomaron los dosajes de las variables en consideración.

Accesos arteriovenosos. Los accesos arteriovenosos fueron fístulas en 29 pacientes (56%), prótesis de politetrafluoroetileno (Gore-tex® vascular graft, W.L. Gore & Associates, Inc USA) en 10 pacientes (19%), catéteres tunelizados (Tessio®, Medcomp Pennsylvania USA o Quinton® Permcath™, Covidien AG, Mansfield MA, USA) en 13 pacientes (25%). No hubo diferencias significativas respecto a la distribución de accesos entre los tres grupos.

Hipertensión. A los sujetos con presiones arteriales > 140/90 mmHg se los consideró hipertensos (n=27, 56,3%) y todos recibieron tratamiento farmacológico.

Enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular fue definida como la presencia, basada en el cuadro clínico, de imágenes y de laboratorio, de enfermedad isquémica cardíaca y/o enfermedad vascular periférica y/o enfermedad cerebrovascular al momento del estudio.

Tabla 2. Distribución y comparación de las diferentes variables según el IMC.

Variable	Grupo	n	Media	Mediana	SD	Mínima	Máxima	Amplitud intercuartil	P
Adiponectina µg/ml	IMC<25	20	17,03	16,00	9,49	4,039	44,330	14,20575	0,0001
	IMC 25-30	21	12,57	11,40	6,19	4,272	23,321	10,02230	
	IMC>30	11	5,43	3,87	2,88	2,660	11,436	4,07960	
Albumina g/dl	IMC<25	20	3,82	3,95	0,58	2,6	4,7	0,950	ns
	IMC 25-30	21	3,95	3,90	0,36	3,2	4,6	0,600	
	IMC>30	11	4,00	4,00	0,15	3,8	4,3	0,200	
Hematocrito %	IMC<25	20	35,55	35,50	5,77	25	46	9,50	ns
	IMC 25-30	21	35,57	36,00	3,86	30	42	7,50	
	IMC>30	11	34,73	34,00	4,59	25	40	6,00	
Insulina ng/ml	IMC<25	20	8,56	7,00	6,82	2	31	5,75	0,003
	IMC 25-30	21	11,84	7,00	11,34	4	50	7,00	
	IMC>30	11	22,63	19,00	10,07	15	46	8,00	
HOMA	IMC<25	20	1,83	1,30	2,06	0,1	9,1	1,100	0,002
	IMC 25-30	21	3,05	1,60	3,80	0,8	16,5	2,800	
	IMC>30	11	9,90	5,00	10,44	3,1	31,0	14,325	
MIS	IMC<25	20	6,20	6,00	2,63	3	11	4,75	0,011
	IMC 25-30	21	4,24	4,00	2,14	2	9	3,00	
	IMC>30	11	3,82	3,00	1,40	2	6	2,00	
Pro BNP pg/ml	IMC<25	20	26836,7	2605	57169	38	228000	17943	ns
	IMC 25-30	21	18823,1	4040	36218	149	158000	18055	
	IMC>30	11	2991,0	929	3863	428	11800	2105	
Trop T ng/ml	IMC<25	20	0,042	0,033	0,0372	0,010	0,140	0,049	ns
	IMC 25-30	21	0,066	0,0370	0,0794	0,010	0,336	0,0495	
	IMC>30	11	0,045	0,0380	0,0307	0,010	0,110	0,036	
UF litros	IMC<25	20	1,94	2,00	1,00	0,5	3,5	1,83	0,003
	IMC 25-30	21	2,41	2,20	0,78	0,9	4,0	1,0	
	IMC>30	11	3,26	3,50	0,79	2,0	4,0	1,50	

Abreviaturas: IMC, índice masa corporal; SD, desvío standard; PCR, proteína C reactiva; MIS, score malnutrición inflamación; Pro-BNP, péptido natriurético cerebral; Trop T, troponina T; UF, ultrafiltración; ns, no-significativo.

Estadísticas: test de Kruskal-Wallis.

Hallazgos ecocardiográficos. Todos los pacientes tuvieron realizados al menos un ecocardiograma Doppler. Se tomaron 3 patrones anormales de llenado ventricular izquierdo para considerar la disfunción diastólica ventricular: Alteración de la relajación (asociada con remodelado e hipertrofia compensatoria), pseudonormalización y restricción (relacionadas con un aumento en el volumen ventricular izquierdo y rigidez miocárdica). El grosor de la pared ventricular se consideró hipertrófico si era > 10 mm.

Medicaciones. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, bloqueantes del receptor de angiotensina II, beta-bloqueantes, aspirina 100 mg y otras drogas comúnmente prescritas a pacientes en estadio 5 de enfermedad renal crónica en diálisis, como sales de calcio, quelantes de potasio, eritropoyetina, L-carnitina intravenosa, hierro intravenoso, estatinas, omeprazol, ácido fólico, vitaminas y benzodiazepinas.

Estadísticas. Los resultados se expresan como la medianas y rangos, a menos que particularmente se indique de otra manera. La prueba exacta de Fisher o el Chi² se empleó para variables categóricas. Para variables continuas se recurrió a la prueba de Mann-Whitney, y para las correlaciones intervariables la prueba de Spearman y el coeficiente ρ (Rho). Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos. En la **Tabla 3**, para las comparaciones de diferentes variables de acuerdo con el IMC, se emplearon los coeficientes de Chi² y la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados

Como se demuestra en la **Tabla 1**, los pacientes no fueron diferentes respecto a las características generales, excepto por el hecho de que había significativamente más diabéticos a medida que el IMC aumentaba: Grupo A, 2 (10%)

Tabla 3. Correlaciones significativas del Grupo A (IMC<25).

Variable		HOMA	Pro-BNP	PCR	Trop T	UF
Adiponectina	Rho		0,586	0,403	0,383	0,093
	p		0,003	0,039	0,048	0,348
Insulina	Rho	0,938				
	p	0,0001				
Pro-BNP	Rho			0,758	0,702	0,437
	p			0,0001	0,0001	0,027
PCR	Rho				0,756	0,390
	p				0,0001	0,044

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; Pro-BNP, pro-péptido natriurético cerebral; PCR, proteína C reactiva; Trop T, troponina T; UF, ultrafiltración.

vs. Grupo B, 6 (29%) vs. Grupo C, 6 (55%), $p=0,027$. Además, tanto la hipertrofia miocárdica como la restricción medidas por ecocardiografía aumentaron significativamente a la par del aumento del IMC (Tabla 1).

Los tipos de acceso vascular no eran diferentes entre los grupos. Fístulas: Grupo A, 10 (50%); Grupo B, 12 (57%); Grupo C, 7 (64%). Prótesis de politetrafluoroetileno: Grupo A, 2 (10%); Grupo B, 5 (23%); Grupo C, 3 (27%). Catéteres: Grupo A, 8 (40%); Grupo B, 4 (20%); Grupo C, 1 (9%).

La disminución significativa en los niveles de adiponectina fue inversa a los registros del IMC: Grupo A: $17,03 \pm 9,49$ $\mu\text{g/ml}$; Grupo B: $12,57 \pm 6,19$ $\mu\text{g/ml}$; Grupo C: $5,43$ $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,0001$. Este cambio se asoció con una caída no significativa en el pro-BNP, en la troponina T y significativa en el score de MIS. La insulinemia cambió en forma inversa y significativa a medida que el IMC aumentaba. Finalmente, las tasas de ultrafiltración aumentaron significativamente con un aumento en el IMC (Tabla 2).

En el Grupo A, la adiponectinemia se correlacionó positivamente y significativamente con el pro-BNP, la PCR y la troponina T. Al aumentar el IMC, la adiponectina, el pro-BNP y la malnutrición disminuyeron significativamente, mientras que la insulina, el HOMA y las tasas de ultrafiltración aumentaron significativamente (Tabla 3). La restricción cardíaca fue significativamente más elevada en los obesos (Tabla 1). En todos los grupos, el pro-BNP y la troponina T demostraron la correlación positiva más fuerte: Grupo A, $\text{Rho}=0,702$, $p<0,0001$; Grupo B, $\text{Rho}=0,325$, $p<0,04$; Grupo C, $\text{Rho}=0,642$, $p=0,017$. Las Tablas 3 a 5 detallan correlaciones significativas adicionales de los Grupos A a C, respectivamente. En el Gráfico 1 se esquematizan la mayoría de las determinaciones en relación a los IMC.

Discusión

En el presente manuscrito reportamos una caída significativa en los niveles de adiponectina a medida que aumenta el IMC, y en concordancia con la escasa publicación previa disponible.³ Este fenómeno se asoció con una interesante si bien no significativa caída en los niveles de pro-BNP y de troponina T, biomarcadores de estrés cardíaco, y en aumento significativo en la insulinemia. Sin embargo, a

pesar de remociones significativas de líquido a medida que aumentaba el IMC, los niveles de Pro-BNP permanecieron desproporcionada y llamativamente bajos. Por último, el estado de nutrición mejoraba paralelamente a los aumentos en el IMC (Tabla 2).

En este enigma tanto hemodinámico como metabólico, dos preguntas frecuentes entre muchas otras permanecen sin responder en el universo de la diálisis: el rol contradictorio de la adiponectina como adipoquina tanto antiaterogénica,^{1,2} como proaterogénica,⁶⁻⁸ y la paradoja de la obesidad (*obesity paradox*) que ocurre en los pacientes en hemodiálisis crónica, en la cual los sujetos obesos muestran tasas de supervivencia superiores a los no obesos, en contraposición a lo que acontece en la población general.¹⁴ Es también curioso que siendo una adipoquina, y como tal secretada por los adipocitos, los niveles de adiponectina son llamativamente bajos en los obesos. Si lo que demuestra la realidad es que los pacientes en hemodiálisis con IMC elevado viven más que aquéllos con bajo IMC, ciertamente esto no sucede por un rol cardioprotector de la adiponectina, cuya secreción se halla disminuida. Es probable que otros factores jueguen papeles más relevantes en esta situación, como un mejor estado nutricional, de acuerdo a nuestros resultados.

Nuestro trabajo también confirma que en la diálisis crónica los sujetos con bajo IMC, la desnutrición, la inflamación y los altos niveles de Pro-BNP y adiponectina son hallazgos prevalentes. Esto se correlaciona con patrones de bajo daño miocárdico por ecocardiografía. Es posible que en este espectro fenotípico de enfermedad, la hiperadiponectinemia ejerza un efecto cardioprotector compensatorio, estimulado por altas concentraciones de Pro-BNP posteriores al estiramiento miocárdico. Nuevamente, es probable que un pobre estado nutricional y una condición inflamatoria persistente prevalezca por sobre los altos niveles de adiponectina.

En la obesidad, la adiponectinemia está regulada negativamente por la acumulación de grasa corporal y visceral.^{3,19} Estos bajos niveles de adiponectina dejarían, a su vez, liberadas las vías de remodelación y fibrosis cardiovascular, conllevando a la rigidez de las cavidades cardíacas y a una disminución en el estiramiento ventricular. En consecuencia, y a pesar de las altas tasas de ultrafiltración, los niveles de pro-BNP no pueden elevarse apropiadamente. Finalmente, la estimulación del pro-BNP sobre la secreción de adiponectina también se encuentra alterada en la obesidad, debido a una depuración aumentada de pro-BNP por los adipocitos, contribuyendo a una concentración plasmática disminuida de este biomarcador cardíaco en sujetos obesos.^{20,21}

Es interesante remarcar que la liberación de adiponectina, negativamente regulada por el tejido graso,^{3,19} puede ser más importante que la estimulación que los péptidos natriuréticos ejercen sobre los receptores del adipocito, induciendo lipólisis y estimulando la secreción de adiponectina.^{22,23} Las enfermedades relacionadas a la obesidad están

Tabla 4. Correlaciones significativas del Grupo B (IMC 25-30).

		HOMA	Pro-BNP	Trop T
MIS	Rho		0,474	
	p		0,015	
Insulina	Rho	0,895	-0,393	
	p	0,0001	0,048	
PCR	Rho			0,452
	p			0,020

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; MIS, score malnutrición inflamación; Pro-BNP, propéptido natriurético cerebral; PCR, proteína C reactiva; Trop T, troponina T.

asociadas con remodelación cardíaca e hipertrofia ventricular, probablemente debido a la hipoadiponectinemia resultante.²⁴⁻²⁶ La considerablemente mayor masa adiposa de los obesos podría disminuir los niveles de pro-BNP, perpetuando sus niveles bajos.^{20,21,27} Este fenómeno podría también contribuir a una secreción disminuida de adiponectina. A pesar de los bajos niveles de pro-BNP, el estrés parietal cardíaco es una realidad en los obesos, como lo demuestran las altas tasas de ultrafiltración encontradas, las que se correlacionan significativa y positivamente con la troponina T, otro biomarcador de estrés cardíaco²⁸ (Tabla 2).

Las enfermedades relacionadas con la obesidad se asocian con remodelación cardíaca y disfunción diastólica, definida por hipertrofia miocárdica, relajación alterada y restricción por ecocardiograma.^{24,29} Estudios experimentales han demostrado que la adiponectina contrarresta estos efectos. Ratones desprovistos de adiponectina (*adiponectin-knock out mice*) desarrollan hipertrofia ventricular concéntrica y presentan mayor mortalidad.³⁰ En contraste, la sobreexpresión de adiponectina atenúa la hipertrofia cardíaca en los ratones.³⁰ La adiponectina aparentemente aumentaría la protein-quinasa activada por el AMP (AMPK),³⁰ una mediadora intracelular con propiedades vasoprotectoras, la que normalmente inhibe la fibrosis mediada por el TGF-beta.³¹ Además, la deficiencia de adiponectina causa sobreexpresión de la molécula NOX-4, una oxidasa NADPH altamente expresada en el riñón y relacionada a la resistencia insulínica (HOMA), al estrés oxidativo y a procesos inflamatorios.³² En conjunto, estos hallazgos sugieren que en los miocitos cardíacos el eje adiponectina-AMPK funciona para limitar la remodelación cardíaca en situaciones relacionadas a la obesidad. Otros han reportado que la adiponectina puede mediar sus propiedades antiaterogénicas aumentando los niveles de HDL-C.³³ Al no haber diferencias en la presión arterial entre los 3 grupos, nosotros asumimos que la hipoadiponectinemia podría ser en parte relevante a generar restricción cardíaca en los obesos.

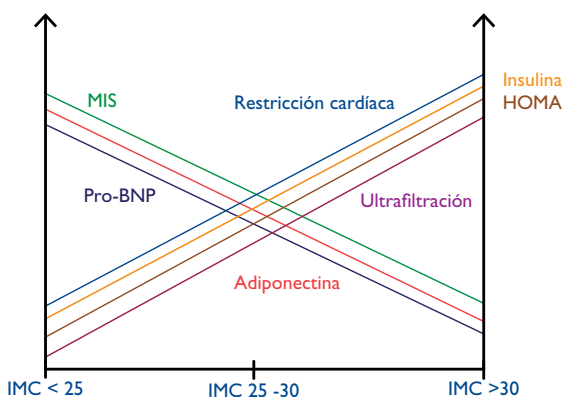
En nuestro estudio, en los pacientes con bajo IMC, los niveles altos de pro-BNP y adiponectina se asociaron a baja restricción miocárdica. En este grupo, la concentración elevada de pro-BNP podría, por medio de sus efectos lipolíticos, contribuir a un bajo peso y estimular la liberación de adiponectina.^{8,34} El *clearance* de pro-BNP también se podría deber a una masa grasa disminuida. En este sen-

Tabla 5. Correlaciones significativas del Grupo C (IMC >30).

Variable		Trop T	UF
Insulina	Rho	0,795	0,618
	p	0,009	0,051
PCR	Rho	0,002	0,200
	p	0,497	0,277
Trop T	Rho		0,689
	p		0,009

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; ProBNP, propéptido natriurético cerebral; PCR, proteína C reactiva; Trop T, troponina T.

Gráfico 1. Gráfico conceptual en relación a las diferencias significativas de las variables en relación a las variaciones en el índice de masa corporal (IMC).



tido, se ha reportado que la pérdida de peso aumenta los niveles de adiponectina.³⁴ Entonces, ¿es la adiponectina solo un marcador del proceso de emaciación asociado con la alta mortalidad observada en este subgrupo de pacientes, o es que la adiponectina no puede compensar el ya gatillado proceso inflamatorio y catabólico? En coincidencia con otros estudios, nosotros hemos encontrado una fuerte y positiva correlación entre pro-BNP y adiponectina.^{8,23,25} Sin embargo, también hemos encontrado una fuerte correlación entre la PCR y el binomio pro-BNP-adiponectina solo en sujetos con bajo IMC, en quienes el patrón inflamatorio parece ser más importante. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el *clearance* de pro-BNP por los adipocitos está funcionalmente disminuido debido a su vez a un mayor estado inflamatorio, porque el estrés cardíaco es proporcionalmente mayor que la depuración adipocítica del pro-BNP.²⁰ Además, se ha demostrado que la adiponectina puede antagonizar las propiedades proinflamatorias de moléculas como la PCR, la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF).^{35,36} Finalmente, la adiponectina no solo protege contra la fibrosis y la inflamación, sino que puede aumentar el gasto de energía, aparentemente a través de un efecto directo sobre el cerebro.³⁷⁻³⁹ Este hallazgo interesante sugeriría que en el escenario de bajo IMC, la adiponectina podría jugar un papel catabólico y contribuir entonces al bajo peso.

En este estudio, la malnutrición evaluada por el *score* de

MIS empeora significativamente a medida que baja el IMC, contribuyendo a la morbilidad observada en estos pacientes. La inflamación y la desnutrición podrían prevalecer sobre las propiedades antifibróticas y antiaterogénicas cardioprotectoras de la hiperadiponectinemia, sin olvidar que, como se dijo, la adiponectina también puede causar pérdida de peso por sí misma.³⁴ También se han publicado trabajos similares con respecto al rol de la adiponectina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.⁴⁰ Finalmente, la adiponectina mejora la sensibilidad hepática y muscular a la insulina.^{41,42} En nuestro trabajo se demostró que, como era de esperar, los obesos presentaron niveles diferentes significativos de insulina y de HOMA con respecto a los otros dos grupos (Tabla 2). En la obesidad, la hipoadiponectinemia podría contribuir a la resistencia a la insulina y a su máximo nivel.

Drechsler et al. sostienen que los niveles basales aumentados de adiponectina en los sujetos en diálisis reflejan una consecuencia de circunstancias patológicas, jugando un rol contrarregulador, y que el pro-BNP tiene un efecto distractor.⁹ Nosotros creemos que la interrelación entre el pro-BNP y la adiponectina es crucial en el desarrollo de los efectos cardiovasculares, y depende del IMC, principalmente debido a la masa grasa somática y visceral. El estado nutricional e inflamatorio que demuestran los pacientes en diálisis, que mejora a medida que aumenta el IMC, puede también jugar una influencia fundamental en la mortalidad conocida en esta población.

Con respecto a la segunda pregunta de este enigma, ¿cómo puede explicarse la paradoja de la obesidad en la diálisis?, la paradoja en la hemodiálisis podría explicarse debido a un mayor estado nutricional y a un menor estado inflamatorio en los obesos, que podrían ser más importantes que la adiponectina, el pro-BNP y los patrones ecocardiográficos de disfunción cardíaca. En nuestro estudio, el grupo de los obesos presentó un mayor, si bien no estadísticamente significativo, número de accesos vasculares nativos, que bien podría contribuir a un menor estado inflamatorio. Como era esperable, el porcentaje de diabéticos fue mayor a medida que aumentaba el IMC (Grupo A, 10%; Grupo B, 29%; Grupo C, 55%), acoplado a niveles elevados de insulina y de HOMA (Tablas 1 y 2).

En conclusión, este estudio transversal es limitado por el bajo pero homogéneo número de pacientes incluidos, y los parámetros fueron analizados sólo en un punto temporal. Sin embargo, nuestros resultados pueden ofrecer algunas sugerencias en cómo interpretar estos roles diferentes y aparentemente contradictorios de la adiponectina en

la diálisis. De acuerdo con nuestros resultados, también se propone una hipótesis para explicar la paradoja de la obesidad en relación con el pro-BNP, la adiponectina y el estado inflamatorio-nutricional. En la hemodiálisis crónica, el IMC debe tomarse en consideración para interpretar las fluctuaciones e interacciones entre el pro-BNP y la adiponectina en conjunción con los biomarcadores inflamatorios y los scores nutricionales.

Abstract

Cardiometabolic controversies in hemodialysis, adiponectin, may be subjected to variations in body mass index

Adiponectin exerts cardiovascular protective actions, although some studies have shown the opposite. In hemodialysis, obese subjects display lower mortality rates despite hypoadiponectinemia, while higher adiponectin concentrations correlate with an elevated cardiovascular risk in non-obese subjects. The aim of the study is to suggest that adiponectin level variations are associated with differences in the body mass index (BMI). The interplay between adiponectin and pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) levels may vary according to body fat mass. Fifty-two chronic hemodialysis patients were divided into three groups. Group A, BMI < 25 (n=20); Group B, BMI 25 to 30 (n=21), and Group C, BMI > 30 (n=11). Diabetics: Group A 10%; Group B 29%; Group C 55%, P=0.027. Determinations: Adiponectin, Pro-BNP, insulin, insulin resistance (HOMA), troponin T, nutritional status, ultrafiltration rates, C-reactive protein (CRP), vascular accesses, and echocardiography. Group A: adiponectinemia positively and significantly correlated with Pro-BNP, CRP, and troponin T. As BMI increased, adiponectin, Pro-BNP, and malnutrition significantly decreased, while insulin, HOMA, and ultrafiltration rates significantly increased. Cardiac restriction was significantly higher in obese patients. In all groups, Pro-BNP and troponin T displayed a strong positive correlation. In low-BMI subjects, high Pro-BNP and adiponectin, low myocardial restriction, and worse nutritional status were prevalent. In obesity, hypoadiponectinemia stimulates cardiac remodeling, cardiac hypertrophy, and decreased stretching, rendering Pro-BNP levels low despite high ultrafiltration rates. Thus, adiponectin correlates inversely with BMI, probably playing different cardiovascular roles as BMI changes

Bibliografía

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
2. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-2568.
3. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta

- K, et al. Paradoxical decrease of an adipocyte-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83
4. Psichon T, Girmán CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
 5. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, HU FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 534-539.
 6. Frystyk J, Tarnow L, Krarup Hansen T, Parving HH, Flyvberg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 2005; 48: 1911-1918.
 7. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, Pean F, Tichet J, Roussel R, Marre M. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1088-1092.
 8. Kistorp C, Faber J, Galatiús S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvberg A, Hilderbrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-1762.
 9. Drechsler C, Krane V, Winkler K, Dekker FW, Eanner C; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. *Kidney Int* 2009; 76: 567-575.
 10. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, Fliser D; for the MSG. 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.
 11. Zocalli C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-141.
 12. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4542-4548.
 13. Menon V, Lijun L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599-2606.
 14. Ades PA, Savage PD. The obesity paradox: Perception vs knowledge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 112-115.
 15. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 324-332.
 16. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
 17. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A Malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1251-1263.
 18. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507-1519.
 19. Ryo, M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
 20. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson P, Vasan R. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.
 21. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 581-585.
 22. Sengenès C, Berlan M, De Glisèzinski I. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000; 14: 1345-1351.
 23. Tanaka T, Tsutamoto T, Sakai H. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 360-366.
 24. Poulsen SH. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Dan Med Bull* 2001; 48: 199-210.
 25. Duhaneý SF, Duhaneý TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sonoromanelli S, et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. *Endocrinology* 2010; 151: 322-331.
 26. Pääko T, Ukkola O, Ikkäheimo M, Kesäniemi YA. Plasma adiponectin levels are associated with left ventricular hypertrophy in a random sample of middle-aged subjects. *Ann Med* 2010; 42: 131-137.
 27. Trimarchi H, Muryan A, Campolo-Girard V, Dicugno M, Barucca N, Lombi F, Young P, Pomeranz V, Forrester M, Alonso M, Iriarte R, Diaz ML, Lindholm B. Elevated Pro-Brain natriuretic peptide, troponin T and Malnutrition Inflammatory Score in chronic hemodialysis patients with overt cardiovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: 198-205.
 28. Mallamaci F, Zocalli C, Parlongo S, et al. Troponin T is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
 29. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: Sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448-454.
 30. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384-1389.
 31. Mishra R, Cool B, Laderoute K, Foretz M, Viollet B, Simonson M. AMP-activated protein kinase inhibits transforming growth factor-beta-induced Smad3-dependent transcription and myofibroblast transdifferentiation. *J Biol Chem* 2008; 283: 10461-10469.
 32. Ma K, Cabrero A, Saha PK, Kojima H, Li L, Chang BH, Paul A, Chan L. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem* 2002; 277: 34658-34661.
 33. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 853-859.
 34. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-3819.
 35. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
 36. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein activation. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 657-662.
 37. Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994; 121: 860-862.
 38. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erikson MR, Yen FT, Bihain BE, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
 39. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524-529.
 40. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, Grossman E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420-1424.
 41. Berg AH, Combs TP, Du X. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
 42. Yamauchi T, Kamon J, Waki H. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.