



## COMUNICACIÓN BREVE

# *Marcadores de inflamación vascular en la diabetes mellitus tipo 2 con hipertensión arterial y albuminuria*

**P. Gómez-Fernández, A. Ruiz, M. R. Conde, R. Campos, J. C. Vargas y M. Almaraz**

Unidad de Hipertensión Arterial y Sección de Nefrología y Cardiología. Servicios de Análisis Clínicos, Hematología y Radiodiagnóstico. Hospital General. Jerez de la Frontera.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular que se atribuye a un mayor grado de aterosclerosis en comparación con la población no diabética<sup>1</sup>.

La aterosclerosis que, precoz y aceleradamente afecta a muchos diabéticos, puede atribuirse, en parte, a la concurrencia de otros factores clásicos de riesgo cardiovascular, y, en parte, a mecanismos específicos de la diabetes.

En la génesis de la aterosclerosis intervienen la disfunción endotelial y diversos fenómenos inflamatorios<sup>2</sup>.

Se realizó el presente trabajo para investigar en un grupo de enfermos con diabetes tipo 2, hipertensión arterial y albuminuria, los niveles séricos de diversos marcadores de inflamación y de aterosclerosis, y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular y con la albuminuria.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 10 enfermos (5 varones, 5 mujeres), de una edad de  $55 \pm 2$  años, con diabetes mellitus tipo 2. Todos los enfermos tenían HTA (PAS  $\geq 140$  mmHg y/o PAD  $\geq 90$  mmHg y al-

buminuria. Ningún enfermo fumaba, tenía proceso inflamatorio agudo ni crónico conocido ni síntomas de enfermedad coronaria.

En el día del estudio, tras doce horas de ayuno, se tomaba la presión arterial en las primeras horas de la mañana (9 a.m.) y se extraía sangre para las pruebas analíticas rutinarias y para los estudios especiales que incluían homocisteína, insulina, proteína C reactiva (PCR), proteína amiloide sérica A (SAA), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), componentes solubles de molécula de adhesión intercelular (s-ICAM-1) y vascular (s-VCAM) y factor transformante de crecimiento (TGF- $\beta$ ). Los análisis de s-ICAM-1, s-VCAM y MCP1 (IBL, Hamburgo, Alemania), TGF- $\beta$  (DRG Instruments, Alemania), SAA (Biosource Europe, Bélgica) y las citocinas IL-1b, IL-6 y TNF- $\alpha$  (Roche, Mannheim, Alemania) se determinaron por ELISA. La PCR se determinó por método inmunoturbidimétrico (Roche, Mannheim, Alemania) con una sensibilidad de 0,2 mg/dl. Se definió como microalbuminuria un valor del cociente albúmina/creatinina de 30-299 mg/g. Valores superiores a 299 mg/g se consideraron representativos de macroalbuminuria.

Como controles de los parámetros estudiados se usaron 10 sujetos sanos, no fumadores (5 hombres, 5 mujeres) de edad similar a los enfermos ( $52 \pm 1$  años).

Para el estudio estadístico se usó la prueba de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas. Para el análisis de la influencia de alguna variable incontrolada se usó el análisis de la covarianza. La determinación de la relación entre las concentraciones séricas de adhesinas y otras variables se hizo por análisis de regresión simple. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar (X  $\pm$  ES). Valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos.

Recibido: 23-XI-2003.

En versión definitiva: 28-XI-2003.

Aceptado: 28-XI-2003.

**Correspondencia:** Dr. Pablo Gómez-Fernández  
Unidad de Hipertensión Arterial  
Sección de Nefrología  
Ctra. de Circunvalación, s/n.  
11407 Jerez (Cádiz)

## RESULTADOS

Comparados con el grupo control, los enfermos presentaban obesidad abdominal (diámetro de cintura  $103,8 \pm 1,9$  vs  $87,6 \pm 1,9$  cm,  $p < 0,001$ ). Los valores de la PAS, PAD y presión de pulso de los enfermos fueron significativamente más elevados que el del grupo control ( $170 \pm 2,4$  vs  $123 \pm 3,9$  mmHg,  $p < 0,001$ ;  $88,1 \pm 4,1$  vs  $73,9 \pm 1,9$  mmHg,  $p < 0,01$ ;  $82 \pm 5,1$  vs  $49,1 \pm 2,3$  mmHg,  $p < 0,001$ , respectivamente). En la tabla I se expresan los valores de los parámetros metabólicos.

Los niveles de los dos marcadores de inflamación PCR y AAS fueron mayores en los enfermos que en el grupo control ( $0,55 \pm 0,09$  vs  $0,26 \pm 0,02$  mg/dl,  $p < 0,01$  y  $12 \pm 1,3$  vs  $6,8 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml,  $p < 0,05$  respectivamente).

Entre las citocinas, sólo los valores de TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$  fueron más elevados en los diabéticos (tabla II). Los niveles séricos de sICAM1 del grupo con diabetes mellitus fueron superiores a los del grupo control ( $325 \pm 19$  vs  $203 \pm 14$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). No existieron diferencias en los valores de sVCAM.

En el análisis de regresión simple se objetivó, en el grupo con diabetes, una correlación directa significativa entre los valores de sICAM1 y los de glucosa ( $r: 0,834$ ,  $p < 0,01$ ), PAS ( $r: 0,618$ ,  $p < 0,05$ ), cociente albuminuria/creatinina ( $r: 0,626$ ,  $p < 0,05$ ) y PCR ( $r: 0,772$ ,  $p < 0,05$ ), y entre el cociente albuminuria/creatinina y SAA ( $r: 0,674$ ,  $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio revela que los diabéticos con hipertensión arterial y albuminuria, comparados con sujetos sanos de edad similar, tienen mayores concentraciones séricas circulantes de algunos marcadores y mediadores de inflamación y de aterosclerosis.

En la población de diabetes estudiada por nosotros concurren otros factores de riesgo cardiovascu-

**Tabla II.** Valores séricos de citocinas y moléculas de adhesión

Parámetro	Grupo control	Grupo diabetes	p
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	4,5 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 2,4	ns
IL-6 (pg/ml)	5,2 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,5	ns
TNF $\alpha$ (pg/ml)	10,7 $\pm$ 1,3	17,3 $\pm$ 2	< 0,05
sICAM1 (ng/ml)	203 $\pm$ 14	325 $\pm$ 19	< 0,05
sVCAM1 (ng/ml)	816 $\pm$ 89	1.010 $\pm$ 97	ns
MCP1 (pg/ml)	202 $\pm$ 18	236 $\pm$	ns
TGF $\beta$ (ng/ml)	26 $\pm$ 1,4	34 $\pm$ 1,7	< 0,01

lar como hipertensión arterial y obesidad que pueden asociarse con niveles elevados de citocinas y adhesinas.

En enfermos con HTA se ha comprobado un aumento de las concentraciones de sICAM relacionado con la PAS<sup>4</sup>. La correlación directa entre sICAM y PAS observada por nosotros prueba la relación entre ambos.

Los enfermos diabéticos también presentaban mayor grado de obesidad que el grupo control. En diabéticos tipo 2 se ha comprobado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de sICAM1 y el grado de obesidad<sup>5</sup>.

En el presente trabajo, ni la hipertensión arterial sistólica ni la obesidad abdominal justifican en su totalidad las diferencias observadas en los valores de sICAM entre los sujetos diabéticos y el grupo control ya que las diferencias de los niveles séricos de sICAM persistieron tras ajuste a los valores de la presión arterial sistólica y del diámetro de cintura.

Las alteraciones de los lípidos (disminución de HDL-colesterol y elevación de triglicéridos), la hiperuricemia y la moderada elevación de homocisteína que observamos en el grupo diabético también pueden contribuir a la activación endotelial y aumento de adhesinas<sup>5-7</sup>.

Entre los factores específicos de la diabetes, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia observada en nuestros enfermos pueden promover un aumento de la concentración sérica de citocinas y moléculas de adhesión<sup>8-10</sup>.

El papel de la hiperglucemia en la elevación de sICAM1 en nuestro estudio se evidencia por dos hechos. Por un parte, la correlación significativa entre la glucemia y los niveles séricos de sICAM1, y, por otra parte, una vez eliminada la influencia de la glucemia, desaparecían las diferencias en los valores de sICAM1 entre los dos grupos.

En nuestro estudio los enfermos diabéticos tenían disfunción renal reflejada por aumento de la excreción urinaria de albúmina. La correlación entre sICAM y albuminuria suscita la participación de esta

**Tabla I.** Parámetros metabólicos

Parámetro	Grupo control	Grupo diabetes	p
Glucosa (mg/dl)	95,2 $\pm$ 1,4	187,4 $\pm$ 9,8	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,75 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,08	ns
Insulina (mU/ml)	8,8 $\pm$ 0,7	15,4 $\pm$ 1,2	0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	118 $\pm$ 6	130 $\pm$ 8	ns
HDL-colesterol (mg/dl)	59 $\pm$ 3	45 $\pm$ 3	< 0,01
Triglicéridos (mg/dl)	91 $\pm$ 9	200 $\pm$ 35	< 0,05
Ácido úrico (mg/dl)	4,06 $\pm$ 0,2	5,48 $\pm$ 0,39	< 0,01
Homocisteína ( $\mu$ mol/l)	7,9 $\pm$ 0,5	13,9 $\pm$ 1,6	< 0,01
Microalbúmina/creatinina (mg/g)	2,36 $\pm$ 0,14	139 $\pm$ 63	< 0,05

adhesina en el daño renal. Los niveles de TGF $\beta$  de los sujetos diabéticos también fueron más elevados. Otros han objetivado valores elevados de TGF $\beta$  en sujetos diabéticos con microalbuminuria y su disminución tras terapia con bloqueantes del sistema renina-angiotensina<sup>11</sup>.

En ausencia de biopsia renal no podemos asegurar que nuestros enfermos tuviesen nefropatía diabética y/o nefroangioesclerosis. En cualquier caso, es posible que las citocinas proinflamatorias elevadas contribuyan al daño renal. Algunos estudios han demostrado que la elevación de niveles circulantes de citocinas en sujetos diabéticos se correlacionaba con la progresión de la nefropatía<sup>12</sup>. Otros han sugerido un papel de las moléculas de adhesión y mediadores inflamatorios en el daño renal y microalbuminuria en la diabetes tipo 2<sup>13,14</sup>. La correlación entre los valores de sICAM1 y de SAA con los de la albuminuria apoyaría esta posibilidad. Por otra parte, la albuminuria puede estimular la producción tubular e intersticial de factores de crecimiento y citocinas<sup>15</sup>. Por último, los dos hechos, elevación de adhesinas y citocinas, y la albuminuria, pueden tener un origen común y ser expresión de disfunción endotelial y daño vascular generalizado. Esto explicaría la relación entre albuminuria y morbi-mortalidad cardiovascular en sujetos diabéticos<sup>16</sup> y el valor de las adhesinas como marcadores moleculares de aterosclerosis y desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>.

Una limitación del presente trabajo es el reducido número de enfermos incluidos. Esto impide realizar un análisis multivariante que permita precisar el grado de participación de los factores de riesgo cardiovascular que concurren en nuestros enfermos (HTA, obesidad) en las alteraciones observadas en los niveles de adhesinas y citocinas. Dado que esta asociación es muy frecuente en la diabetes tipo 2, son necesarios estudios con elevado número de enfermos diabéticos tipo 2 para establecer la causalidad de estos hechos.

A nivel descriptivo, nuestros resultados evidencian que la población estudiada por nosotros que es homogénea (todos tienen diabetes tipo 2, HTA y albuminuria) presentan niveles séricos elevados de marcadores de inflamación vascular y sistémica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Haffner SM, Letho S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laako M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
- Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999.
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM: Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 38: 399-403, 2001.
- Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E: Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: role of adipose tissue. *Diabetes Care* 24: 1961-1966, 2001.
- Lundman P, Eriksson MJ, Silveira A, Hansson LO, Pernow J, Ericsson CG, Hamsten A, Tornvall P: Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentration of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1). *Am J Cardiol* 91: 1128-1131, 2003.
- Jonhson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodríguez-Ilturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease. *Hypertension* 41: 1183-1190, 2003.
- Silkverman MD, Tumuluru RJ, Davis M, López G, Rosenbaum JT, Lelkes PI: Homocysteine upregulates vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured human aortic endothelial cells and enhances monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 587-592, 2002.
- Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R: Molecular mechanisms of tumor necrosis factor  $\alpha$  gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and independent pathways. *J Biol Chem* 275: 17728-17739, 2000.
- Bluher M, Unger R, Rassoul F, Richter V, Paschke R: Relation between glycaemic control, hyperinsulinaemia and plasma concentration of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or type II diabetes. *Diabetologia* 45: 210-216, 2002.
- Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, Ueki Y, Miyake S: Serum concentrations of soluble adhesion molecules are related to degree of hyperglycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 55: 131-138, 2002.
- Esmatjes E, Flores L, Íñigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM: Effect of losartan on TGF- $\beta$ 1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 90-93, 2001.
- Shikano M, Sobajima H, Yoshikawa H, Toba T, Kushimoto H, Katsumata H, Tomita M, Kawashima S: Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 85: 81-85, 2000.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykänen L, Tracy R, Haffner SM: Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int* 58: 1703-1710, 2000.
- Guler S, Cakir B, Demirbas B, Yonem A, Odabasi E, Onde U, Aykut O, Gursoy G: Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 level are increased in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Horm Res* 58: 67-70, 2002.
- Donadelli R, Abbate M, Zanchi C, Coma D, Tomasoni S, Benigni A, Remuzzi G, Zoja C: Protein traffic activates NF- $\kappa$ B gene signalling and promotes MCP-1 dependent interstitial inflammation. *Am J Kidney Dis* 36: 1226-1241, 2000.
- Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett R, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Boerwinkle E: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 96: 4219-4225, 1997.