



ARTÍCULO ORIGINAL

Adiponectina en suero materno en la enfermedad hipertensiva del embarazo

José Luis Iglesias-Benavides,¹ Paola Guadalupe Méndez-Calvillo,¹ Abel Guzmán-López,¹ Donato Saldívar-Rodríguez,¹ Geraldina Guerrero-González,¹ Paula Cordero-Pérez.²

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia.

²Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Recibido: abril, 2010. Aceptado: septiembre, 2010

PALABRAS CLAVE

Adiponectina, embarazo, hipertensión, preeclampsia, México.

Resumen

Introducción: La adiponectina es una proteína sintetizada en el tejido adiposo blanco, y circula en altas concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) en el suero con efectos antiaterogénico, antidiabético y anti-inflamatorio. Se ha señalado que los niveles de adiponectina disminuyen en pacientes con hipertensión en el embarazo.

Objetivo: Evaluar las concentraciones plasmáticas de adiponectina en pacientes con y sin trastornos hipertensivos del embarazo.

Método: Es un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, no ciego, comparativo, en el que se incluyeron 55 casos pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo y 56 controles pacientes normotensas. La adiponectina plasmática se analizó por método de ELISA. Estadística fue con *t* de Student y valor de *p*; media, varianza y la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: El nivel promedio de adiponectina plasmática de las mujeres con HTA fue significativamente menor que en las pacientes sin HTA ($3.12 \mu\text{g/mL}$ vs. $4.41 \mu\text{g/mL}$) ($p \leq 0.00042$). El análisis de varianzas demostró que la adiponectina fue mayor entre las mujeres con preeclampsia-eclampsia que en las de hipertensión gestacional.

Conclusión: Se demostró una disminución significativa de los valores de adiponectina plasmática en pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo; los valores fueron aún menores en la hipertensión gestacional que en la preeclampsia-eclampsia (varianza 1.82 vs. 5.25 , $F = 2.88$).

Correspondencia: Dr. José Luis Iglesias Benavides. Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro. Monterrey, Nuevo León. C.P. 64460 Teléfono (+52 81) 8346 3443. Correo electrónico: joseiglesias_22@hotmail.com

KEY WORDS

Adiponectin, pregnancy, hypertension, preeclampsia

Adiponectin in maternal serum in hypertensive states of pregnancy**Abstract**

Introduction: Adiponectin is a protein synthesized in the adipose tissue, which circulates at high concentrations in serum with antiatherogenic, antidiabetic, and anti-inflammatory effects. It has been reported that adiponectin levels are diminished in hypertensive states of pregnancy.

Objective: To evaluate adiponectin plasmatic concentration in patients with and without hypertensive diseases of pregnancy.

Patients and Method: An observational, longitudinal, prospective, non-blind and comparative study of 55 pregnant patients with hypertension and 56 healthy pregnant patients was done. Plasmatic adiponectin was analyzed by ELISA method. The statistics were *t* Student and *p* determination; media, variance and *U* test of Mann Whitney.

Results: The average level of plasmatic adiponectin was significantly lower in patients with hypertension than patients without hypertension (3.12 mcg/mL vs. 4.41 mcg/mL) ($p < 0.00042$). The non-parametric analysis of variances showed higher values of adiponectin in preeclamptic-eclamptic patients, than the ones with gestational hypertension.

Conclusions: Statistically significant lower values of adiponectin in patients with hypertension and pregnancy were demonstrated. Meanwhile in this group, these values were lesser in gestational hypertension than preeclampsia-eclampsia (variance 1.82 vs. 5.25, $F = 2.88$).

Introducción

Recientemente se ha demostrado la presencia de algunas proteínas secretadas por la grasa, que han sido llamadas adipocinas que ejercen una profunda influencia sobre la sensibilidad de la insulina y el metabolismo. La adiponectina es una proteína formada por 244 aminoácidos, descubierta en 1995,¹ a la que se le atribuyen propiedades anti-inflamatorias, antidiabéticas y antiateroescleróticas.² Se ha visto que los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en la obesidad,³ en pacientes con hipertensión arterial esencial,⁴ diabetes, y enfermedad arterial coronaria.⁵ En los últimos años, diversos autores han informado la significativa disminución de las concentraciones de adiponectina en mujeres afectadas por preeclampsia, al compararlas con mujeres sanas.^{5,6} De lo antes descrito, ha surgido la idea de que la adiponectina puede utilizarse como un marcador químico en mujeres embarazadas con riesgo de enfermedad hipertensiva.⁷ El objetivo de este estudio es comparar la concentración de adiponectina plasmática en pacientes con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo y pacientes sin hipertensión arterial.

Métodos

Es un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, no ciego, comparativo, que se realizó en el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se estudiaron un total de 111 pacientes. En un grupo se incluyeron 55 pacientes con embarazo de tercer trimestre (28 a 42 semanas) y diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo, distribuidos en las siguientes categorías: hipertensión gestacional, preeclampsia, y eclampsia. En el grupo de mujeres sin hipertensión

arterial se estudiaron 56 pacientes cursando embarazo de tercer trimestre (28 a 42 semanas) normotensas, sin patología agregada, cuyas muestras fueron tomadas previamente al nacimiento. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de trastorno hipertensivo en embarazo previo, hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional, diabetes mellitus o intolerancia oral a la glucosa. El criterio para diagnóstico de hipertensión arterial y embarazo fue de acuerdo a lo descrito por el *American College for Obstetricians and Gynecologists* (ACOG),⁸ que define hipertensión gestacional como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor o diastólica de 90 mmHg o mayor, sin proteinuria. Se definió preeclampsia como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor o diastólica de 90 mmHg o mayor en dos ocasiones con diferencia de seis horas con la paciente en reposo, proteinuria ($>300\text{mg/L}$ en orina de 24 horas), o uno o más de los siguientes criterios: oliguria menor de 500 mL en 24 horas, alteraciones cerebrales o visuales, edema pulmonar o cianosis, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, alteración de la función hepática, trombocitopenia o restricción del crecimiento intrauterino. Se consideró eclampsia cuando se presentaron crisis convulsivas tónico clónicas en mujeres con preeclampsia severa y que no podían ser atribuidas a otras causas. La adiponectina en suero materno se analizó mediante prueba de ELISA de "adiponectina humana B-Bridge," en una muestra de 10 mL de sangre venosa periférica coagulada de cada paciente. Se compararon estadísticamente los valores de concentración plasmática de adiponectina entre los dos grupos mediante la prueba *t* Student para muestras independientes y la determinación del valor de *p*. El cálculo de la media y varianza y la prueba de análisis de varianzas de la *U* de Mann-Whitney de los grupos de hipertensión gestacional y preeclampsia eclampsia.

Tabla 1. Promedio y desviación estándar de la concentración de adiponectina en 56 mujeres embarazadas sin hipertensión arterial (HTA), 55 con hipertensión arterial y subgrupos en hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia.

	<i>n</i>	Promedio (μg/mL)	Desv. St
Grupo sin HTA	56	4.41	1.65
Grupo con HTA	55	3.12	2.07
HTA Gestacional	14	1.78	1.26
Preeclampsia	37	3.70	1.57
Eclampsia	4	4.91	1.97

Resultados

En las 55 madres hipertensas, el nivel promedio de adiponectina fue de 3.12 μg/mL. Con base en el diagnóstico de trastorno hipertensivo, correspondió: 1.78 μg/mL en 14 pacientes clasificadas como hipertensión gestacional; 3.7 μg/mL en 37 casos de preeclampsia y 4.91 μg/mL en cuatro con eclampsia. La concentración de adiponectina plasmática en el grupo de mujeres sin HTA fue de 4.41 μg/mL (Tabla 1); en tanto que en el grupo con HTA fue significativamente menor que en pacientes sin HTA (3.12 μg/mL vs. 4.41 μg/mL) ($p = 0.00042$) (Tabla 2). La comparación de los valores de la media y la varianza entre las pacientes con hipertensión gestacional y las de preeclampsia-eclampsia, así como el análisis de varianzas de los dos grupos revelaron un valor de *F* de 2.88 que para un intervalo de confianza de 0.05 demostrando que los valores de las muestras son mayores en el grupo de preeclampsia-eclampsia.

Discusión

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo se caracterizan por múltiples complicaciones, como restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal y daño renal y hepático maternos.⁹ La incidencia de preeclampsia es, en términos generales, es de 5% a 8%.¹⁰ La evidencia disponible indica que el síndrome materno de preeclampsia es un estado proinflamatorio y procoagulante, que se superpone a los cambios de hipercoagulación del embarazo.¹¹ El tejido adiposo no es sólo un tejido inerte de depósito de lípidos, sino un órgano que juega un papel importante en la integración de señales endócrinas, metabólicas e inflamatorias para el control de la homeostasis.¹² Se ha demostrado que los adipocitos secretan una gran variedad de proteínas, entre ellas, la adiponectina,^{13,14} una proteína parecida al colágeno sintetizada en el tejido adiposo blanco, inducida durante la diferenciación de adipocitos y que circula en relativamente altas concentraciones (microgramos/mililitro) en el suero. Estudios experimentales han indicado que la adiponectina tiene potencial antiaterogénico y propiedades antiinflamatorias.¹⁴⁻¹⁶ Los niveles de adiponectina

Tabla 2. Comparación de los niveles de adiponectina entre pacientes sin HTA y pacientes con HTA del embarazo (* Analizados con *t* de Student y valor de *p*).

	Grupo de pacientes		<i>p</i> *	IC 95%
Grupos de pacientes	Normotensas (n = 56)	Hipertensas (n = 55)		
Niveles de adiponectina (μg/ml)*	4.41 ± 1.65	3.12 ± 2.07	0.00042	0.59-1.99

disminuyen en la obesidad,¹³ en pacientes con hipertensión arterial esencial,⁴ diabetes y enfermedad arterial coronaria.¹⁷

En nuestra investigación se demostró una disminución significativa ($p \leq 0.00042$) en los niveles de adiponectina plasmática de pacientes con HTA, comparado con pacientes sin HTA en el tercer trimestre (3.12 μg/mL vs. 4.41 μg/mL). Estos resultados se asemejan a lo publicado por D'Anna,⁷ quien demostró una disminución significativa de las concentraciones de adiponectina en mujeres afectadas por preeclampsia. Llama la atención que el grupo de mujeres con preeclampsia-eclampsia, tuvieron valores de adiponectina elevados, algunas de ellas más aún que en las pacientes sin HTA. Este aumento paradójico de la adiponectina en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia ya ha sido señalado por Ramsay,¹⁸ quien comparó 15 mujeres eclámpicas con 30 mujeres sanas, evidenciando una marcada elevación de adiponectina en las primeras, de casi el cincuenta por ciento (21.6 mcg/mL vs. 14.7 mcg/mL). La medición fue por radioinmunoensayo. El autor postuló la hipótesis de que la adiponectina es liberada como una respuesta fisiológica para minimizar el efecto de moléculas que circulan en mayor cantidad en la eclampsia, como son la interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, inhibiendo los procesos inflamatorios que causan daño endotelial. Más recientemente, Fasshauer intentó establecer una correlación entre niveles altos de adiponectina en la eclampsia y una perfusión útero-placentaria patológica. Su teoría se basa en una alteración de la vasculatura placentaria: como los receptores para adiponectina están expresados abundantemente en la placenta, se podría tratar de una respuesta de retroalimentación como un intento de compensar el funcionamiento defectuoso de este órgano.¹⁹ De acuerdo con nuestros resultados, desde un punto de vista práctico y clínico, la determinación de adiponectina sérica materna puede ser utilizada como un marcador para identificar aquellas mujeres con predisposición a desarrollar hipertensión durante el embarazo y por lo tanto intentar una detección temprana. La preeclampsia severa y la eclampsia, son estados de extrema gravedad, por lo que la determinación de esta proteína pierde valor predictivo y los niveles de adiponectina son de utilidad

Tabla 3. Comparación de los niveles de adiponectina entre los grupos de HTA gestacional y preeclampsia-eclampsia, con valores de media, varianza. El análisis de varianzas de la U de Mann-Whitney $F=2.88$.

	<i>n</i>	Media	Varianza
HTA gestacional	14	1.78	1.82
Preeclampsia-eclampsia	41	3.70	5.25

puramente científica. La importancia de realizar más estudios sobre estas adipocinas se basa en que la utilidad futura de estas proteínas no solo es vista como un marcador metabólico que pueda ser predictivo, sino también como una forma de tratamiento que permita prevenir la hipertensión arterial, la diabetes y la aterogénesis como se ha demostrado experimentalmente.²⁰

Conclusiones

Se demostraron valores significativamente menores de adiponectina en pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo, principalmente en la hipertensión gestacional. Paradójicamente, en los casos de preeclampsia-eclampsia, la adiponectina se encontró más elevada, lo cual, aunque la causa se desconoce, parece relacionarse a una respuesta materna contra las severas alteraciones inflamatorias y vasculares que ocurren en esta enfermedad. Con base en nuestros resultados observamos que la disminución del valor de adiponectina sérica en la madre puede ser un marcador útil en la identificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Referencias

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol Chem* 1995; 270:26746-26749.
2. Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I, Kotani K. Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes. Res* 1995;3 (Suppl 5): 645S-647S.
3. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
4. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72-75.
5. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
6. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318-1323.
7. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet and Gynecol* 2005;106:340-344.
8. ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynaecologists 2002;33: 1-9.
9. Steingrub J. Pregnancy - associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-776.
10. Courtney R, Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive Status of Pregnancy, in De Cherney AH, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. USA, Lange Medical Books/McGraw-Hill Eds. 2003; p. 338-353.
11. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 1999;282:356-362.
12. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin Journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-175.
13. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:173-180.
14. Ouchi N, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor - induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-2898.
16. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
17. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
18. Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension* 2003;42:891-894.
19. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, Tönnessen P, Faber R, Stephan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol*. 2007;66:434-439.
20. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* 2003;278:2461-2468.