

Originales

URINARY INTERLEUKIN-6 EXCRETION REFLECTS MEAN 24-HOUR SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IN TYPE 2 DIABETES

Aims: Research into new risk markers for diabetic kidney disease is required. We aimed to study 24-hour urinary interleukin-6 excretion (uIL-6) in type 2 diabetic patients in relation to organ damage induced by increased blood pressure.

Methods: 24-hour uIL-6 and albumin excretion and 24-hour blood pressure recording were evaluated in 49 patients with type 2 diabetes and normal renal function. Patients with optimized mean 24-hour systolic blood pressure (SBP), defined as $SBP \leq 130$ mmHg, and those with uncontrolled SBP ($SBP > 130$ mmHg) were compared. Multiple linear regression analysis was performed to study significant contributors to variance in the 24-hour uIL-6 excretion rate.

Results: Albumin excretion rate (AER) and uIL-6 were significantly correlated ($r = 0.63$; $p < 0.0001$). Patients with mean 24-hour SBP above 130 mmHg ($n = 27$) had significantly higher mean uIL-6 excretion than those with a mean 24-hour SBP equal to or below 130 mmHg ($n = 22$) ($p = 0.009$). The strength of the association of uIL-6 with diurnal and mean diastolic blood pressure (DBP) was significantly greater than that with AER. Mean SBP ($p < 0.0001$) contributed to 25% of AER variance after body mass index, age, sex, mean SBP, mean DBP, HbA_{1c} and smoking status were accounted for. Mean 24-hour SBP ($p = 0.005$) and smoking ($p = 0.03$) contributed to 15% and 9%, respectively, of uIL-6 variance.

Conclusions: Increased uIL-6, perhaps by reflecting significant tissue damage and remodelling, could be a marker for increased mean SBP in type 2 diabetes.

Key words: Inflammation. Cytokines. Arterial hypertension. Type 2 diabetes mellitus.

La excreción urinaria de interleucina 6 refleja la presión arterial sistólica media durante 24 h en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

EDUARDO ESTEVE^a, PERE TORGUET^b, JOAN VENDRELL^c, MONTSERRAT BROCH^c, JOAN MARIA MAURI^b, WIFREDO RICART^a, MARTÍ VALLÉS^b Y JOSÉ MANUEL FERNÁNDEZ-REAL^a

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición y Nefrología. Hospital Universitario Josep Trueta. Girona. España.*

^b*Instituto de Investigación Biomédica de Girona. Girona. España.*

^c*Unidad de Investigación. Hospital de Tarragona Joan XXIII. Instituto Pere Virgili. Tarragona. España.*

Objetivo: Debido a la necesidad de investigar nuevos marcadores de riesgo de nefropatía diabética, en este estudio se decidió evaluar la excreción en orina de 24 h de interleucina 6 (uIL-6) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su relación con el daño tisular inducido por el aumento de presión arterial.

Métodos: La uIL-6, la excreción de albúmina y la presión arterial medida durante 24 h fueron evaluadas en 49 pacientes con DM2 y función renal normal. Comparamos a los sujetos con presión arterial sistólica (PAS) media de 24 h correcta, definida por $PAS \leq 130$ mmHg, con los pacientes con PAS no controlada ($PAS > 130$ mmHg). Se calculó mediante estudio de regresión múltiple qué factores contribuían de manera significativa a la uIL-6.

Resultados: La tasa de excreción de albúmina (AER) y la uIL-6 se asociaron de manera significativa ($r = 0,63$; $p < 0,0001$). Los pacientes con una PAS media de 24 h > 130 mmHg ($n = 27$) tenían una media de uIL-6 superior a la de los pacientes con PAS media de 24 h ≤ 130 mmHg ($n = 22$) ($p = 0,009$). La fuerza de la asociación de la uIL-6 con la presión diastólica diurna y con la media (PAD) fue superior a la que presentaba con la AER. La PAS media ($p < 0,0001$) contribuyó al 25% de la variancia de la AER tras ajustar por el índice de masa corporal, el sexo, la edad, la PAS media, la PAD media, la HbA_{1c} y el tabaquismo. La PAS media de 24 h ($p = 0,005$) y el tabaquismo ($p = 0,03$) contribuyeron al 15 y el 9% de la variancia de la uIL-6, respectivamente.

Conclusiones: El aumento de uIL-6, quizá reflejando el daño y el remodelado tisular, podría ser un marcador de la elevación de la PAS en sujetos con DM2.

Palabras clave: Inflamación. Citocinas. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus tipo 2.

Este trabajo ha tenido el respaldo de las becas de investigación del Ministerio de Educación y Ciencia (BFU2004-03654) y del Instituto de Salud Carlos III (RCMN C03/08, RGDM G03/212, RGTO G03/028).

Correspondencia: Dr. E. Esteve Lafuente.

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Josep Trueta.

Ctra. de França, s/n. 17007 Girona. España.

Correo electrónico: uden.estevel@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 11-2-2008 y aceptado para su publicación el 8-9-2008.

INTRODUCCIÓN

La excreción urinaria de albúmina es el predictor no invasivo más importante del riesgo de nefropatía diabética (ND) y debe determinarse de manera regular de acuerdo con las guías clínicas actuales. La microalbuminuria afecta al 20-40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2¹. No obstante, el valor predictivo que tiene la microalbuminuria para determinar qué sujetos evolucionarán a nefropatía manifiesta es menor de lo que originariamente se pensaba. Se ha planteado que la tasa de excreción de albúmina (AER) no es capaz de definir qué sujetos están a salvo de padecer ND de manera precisa. Debido a ello se está investigando nuevos factores de riesgo que solos o en combinación sean capaces de mejorar la precisión que tiene la microalbuminuria sola².

La interleucina (IL) 6 es una citocina multifuncional, cuya misión principal es la inducción de la respuesta inflamatoria aguda. La IL-6 promueve el crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de células, como las células mesangiales³.

La IL-6 en plasma se asocia a nefropatía y el grosor de la membrana basal glomerular (GBM) en los pacientes con DM2, lo que indica que la inflamación participa en el desarrollo de la glomerulopatía diabética⁴. En un estudio previo, el grosor de la GBM se correlacionó directamente con la concentración de IL-6, que era superior en los pacientes con aumento del grosor de la GBM que en los que tenían un grosor normal⁴. De hecho, el ARNm de la IL-6 se expresa en células glomerulares e intersticiales del tejido renal en sujetos con ND⁵. Muchas células del área de proliferación mesangial expresaban ARNm de IL-6. En el intersticio, se observó expresión de ARNm de la IL-6 en células de túbulos atróficos y células infiltrativas. La expresión intersticial de ARNm de IL-6 se correlacionó de manera significativa con el grado de daño intersticial⁵. La observación de que las células epiteliales del túbulo proximal demostraban activación antigénica para el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) e IL-6 llevó a los autores a especular que el aumento crónico de las citocinas derivadas de genes proinflamatorios como el de la IL-6 podían ser clave en el daño del túbulo renal⁶.

El estudio de las concentraciones en orina de IL-6 (uIL-6) ha mostrado una clara asociación con la microalbuminuria⁷. Estos resultados indican que es posible que las concentraciones de uIL-6 fueran un buen indicador de ND.

Los estudios previos⁸ han descrito asociación entre las cifras de presión arterial y la excreción de albúmina en pacientes con DM1. En este estudio se pretende evaluar la asociación de la uIL-6 con la determinación de presión arterial ambulatoria de 24 h en pacientes con DM2.

PACIENTES Y MÉTODO

Se reclutó de manera retrospectiva a 49 pacientes con DM2, según los criterios de la Sociedad Americana de Dia-

betes, valorados en las consultas externas de nuestro hospital y que presentaban un control metabólico estable en los últimos 6 meses, definidos por las cifras de glucohemoglobina (HbA_{1c}). Los criterios de exclusión fueron: enfermedad hepática, neurológica, endocrina u otra enfermedad sistémica, incluido el cáncer; historia o evidencia clínica de hemocromatosis; historia de consumo de drogas o abuso de alcohol, definido por más de 80 g/día en varones y más de 40 g/día en mujeres, o concentraciones plasmáticas de transaminasas 2 veces por encima del rango de normalidad; elevación de cifras de creatinina; evento cardiovascular mayor en los 6 meses previos; enfermedad aguda y evidencia de enfermedad inflamatoria aguda o crónica o enfermedad infecciosa, y enfermedad mental. El tratamiento farmacológico de estos pacientes era: insulina (28%), hipoglucemiantes orales (61%), estatinas (52%), fibratos (13,7%), fármacos hipotensores –bloqueadores alfa (15,5%), antagonistas del calcio (51%), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (2%)– y aspirina 27,5%. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el comité científico del hospital aprobó el protocolo.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la estatura (m). La presión arterial ambulatoria fue medida mediante un Holter de presión arterial Spacelabs 90207 que recogía lecturas cada 15 min durante 24 h. La presión arterial diurna y la nocturna fueron calculadas usando intervalos horarios fijos (diurna entre las diez de la mañana y las diez de la noche, y nocturna entre la medianoche y las seis de la mañana).

Medidas bioquímicas

La concentración sanguínea de glucosa se midió por duplicado mediante el método de la glucosa oxidasa utilizando un Beckman Glucose Analyser II (Beckman Instruments, Brea, California). Las concentraciones de colesterol total fueron medidas mediante la reacción de esterasa/colesterol oxidasa/peroxidasa. La concentración de triglicéridos se midió mediante la reacción de glicerolfosfato oxidasa y peroxidasa. La HbA_{1c} se determinó por el método de cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad, Muenchen, Alemania, y autoanalizador Jokoh HS-10, respectivamente). Los coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica fueron < 4% para todos los tests.

Para la IL-6 humana se utilizó un análisis de alta sensibilidad (Quantikine HS High Sensitivity; R&D systems, Lille, Francia). La concentración mínima detectable fue 0,039 pg/ml y el coeficiente de variación intraanalítica e interanalítica fueron < 7,8% y < 9,6%, respectivamente para la determinación sérica, y < 9,8% y < 11,2% para la determinación de orina.

Los pacientes recogieron la orina de 24 h. La correcta recogida de las muestras se evaluó por la determinación concomitante de la creatinina en orina. La excreción de albúmina se midió mediante los métodos de laboratorio habituales. La microalbuminuria se definió como una tasa de excreción de albúmina (AER) > 30 mg/24 h y < 300 mg/24 h; macroalbuminuria, si la AER era > 300 mg/24 h. La microalbuminuria se determinó por inmunoturbidimetría mediante analizador Cobas Integra 403 (Roche Diagnostics, Alemania).

Estadística

Los resultados descriptivos de las variables continuas se expresan mediante la media \pm desviación estándar. Antes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774646>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774646>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)