



## Correlación entre la concentración de nitritos y albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 normotensos e hipertensos

Alberto Francisco Rubio Guerra,\* Germán Vargas Ayala,\* José Juan Lozano Nuevo,\* Leticia Rodríguez López,\* Luz María Ramos Brizuela\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hipertensión arterial y la diabetes mellitus son factores de riesgo de disfunción endotelial, que a su vez ocasiona producción baja de óxido nítrico y favorece la albuminuria.

**Objetivo:** comparar la función endotelial de pacientes diabéticos, hipertensos y normotensos, con la de individuos sanos, y correlacionarla con el grado de albuminuria.

**Pacientes y método:** se incluyeron 80 pacientes con diabetes tipo 2 (40 normotensos y 40 hipertensos que no recibían tratamiento para la hipertensión) y 40 sanos, en quienes se determinó la función endotelial mediante la determinación sérica de nitritos y albuminuria de 24 horas. Los resultados se evaluaron con ANOVA y se relacionaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** no hubo diferencia significativa entre el valor de los nitritos de pacientes diabéticos normotensos ( $3.6 \pm 0.3$  Mmol/L) e hipertensos ( $3.4 \pm 0.1$  Mmol/L); sin embargo, ambos tuvieron valores significativamente menores que los pacientes sanos ( $5.7 \pm 0.4$  Mmol/L,  $p < 0.005$ ). Al correlacionar la concentración de los nitritos con la albuminuria, se observó que las concentraciones séricas de nitritos de los pacientes diabéticos se asociaron inversamente con el grado de albuminuria, tanto en normotensos ( $R = -0.2$ ) como hipertensos ( $R = -0.7$ ).

**Conclusión:** hubo afección importante de la función endotelial en los pacientes diabéticos, respecto de los no diabéticos, que no se agravó por la hipertensión. El grado de disfunción endotelial se relacionó directamente con los pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, disfunción endotelial, hipertensión arterial, albuminuria.

### ABSTRACT

**Background:** Both hypertension and type-2 diabetes are cardiovascular risk factors that produce endothelial dysfunction, which in turn decreases nitric oxide production and promotes albuminuria.

**Objective:** To compare endothelial function in diabetic, hypertensive and normotensive patients, with health patients, and to correlate it with albuminuria degree.

**Patients and method:** We included 80 type-2 diabetic patients (40 normotensive and 40 hypertensive), and 40 normotensive healthy patients, in whom endothelial function was measured using Griess method for detection of circulating nitrite levels, and 24-hrs albuminuria. Statistical analysis was performed with ANOVA, and correlations with Spearman coefficient of correlation.

**Results:** There was not meaningful difference between hypertensive ( $3.4 \pm 0.1$  Mmol/L) and normotensive diabetic patients ( $3.6 \pm 0.3$  Mmol/L). However, diabetic patients had significantly increased levels of nitrites when compared with healthy patients ( $5.7 \pm 0.4$  Mmol/L,  $p < 0.005$ ). When nitrite values were correlated with 24-hrs albuminuria, we found that nitrites had an inverse correlation with albuminuria in both normotensive ( $R = -0.2$ ) and hypertensive ( $R = -0.7$ ) diabetic patients.

**Conclusions:** Diabetic patients showed higher endothelial dysfunction than healthy patients, but it does not worse hypertension. This endothelial dysfunction had a correlation with 24-hrs albuminuria in diabetic patients, both normotensive and hypertensive.

**Key words:** diabetes mellitus, endothelial dysfunction, hypertension, albuminuria.

\* Clínica de Hipertensión Arterial, Hospital General de Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Clínica de Hipertensión Arterial, Hospital General de Ticomán, SSDF. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, colonia Ticomán, CP 07330, México, DF. Tel. y Fax (52 555) 754 39 39. E-mail: clinhta@hotmail.com  
Recibido: febrero, 2007. Aceptado: abril, 2008.

Este artículo debe citarse como: Rubio GAF, Vargas AG, Lozano NJJ, Rodríguez LL, Ramos BLM. Correlación entre la concentración de nitritos y albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 normotensos e hipertensos. Med Int Mex 2008;24(5):329-33.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Uno de los aspectos más relevantes del daño vascular en pacientes con diabetes o hipertensión arterial es la disfunción endotelial concomitante, que puede iniciar o prolongar el daño a la pared arterial.<sup>1</sup>

La disfunción endotelial favorece la producción de radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo) cuando se estimula la acción de la NADP (nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato oxidasa), lo que resulta, entre otros procesos, en inflamación y aterosclerosis.<sup>2</sup>

Desde el punto de vista molecular, las concentraciones elevadas de radicales libres de oxígeno disminuyen la producción endotelial de óxido nítrico (favorece su desactivación) y ocasionan mayor disfunción endotelial.<sup>2,3</sup>

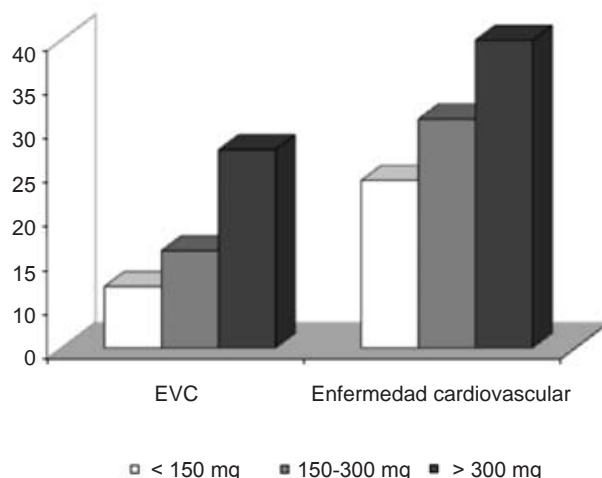
Las alteraciones vasculares son la principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 2 (80%), cuyas manifestaciones clínicas son diferentes, según el sitio que se forme la placa de ateroma, el grado de la oclusión arterial y la gravedad del cuadro. Los padecimientos vasculares se dividen en enfermedad arterial cerebral (oclusiva o ataque isquémico transitorio), coronaria (angina de pecho o infarto de miocardio) o de las arterias periféricas.<sup>4</sup>

La microalbuminuria es uno de los marcadores tempranos de aterosclerosis (y disfunción endotelial) en pacientes con diabetes mellitus. En casos de diabetes tipo 2 la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular se relacionan significativamente, sin importar otros factores, ya que la primera es un marcador de daño endotelial. En pacientes diabéticos y sanos la excreción urinaria de albúmina se relaciona directamente con mortalidad cardiovascular (figura 1).<sup>5</sup>

Stehouwer y sus colaboradores reportaron que la excreción urinaria de albúmina, la disfunción endotelial y la inflamación crónica en pacientes con diabetes tipo 2 fueron alteraciones relacionadas entre sí que se asociaron con riesgo de muerte cardiovascular; sin embargo, no evaluaron el efecto de la hipertensión arterial.<sup>6</sup>

La reacción de Griess detecta, mediante espectrofotometría, el óxido nítrico formado por la oxidación espontánea del óxido nítrico, o bien por la oxidación de nitratos a nitritos, que consiste en una reacción de diazotización entre los nitritos y el ácido sulfanílico. El método es específico y sensible, su única limitante es la concentración menor a 1 mmol de nitritos.<sup>7</sup>

El propósito de este trabajo fue valorar la función endotelial de pacientes con diabetes tipo 2, normotensos e



**Figura 1.** Correlación entre albuminuria y mortalidad cardiovascular.

hipertensos, y comparar sus concentraciones de nitritos y albuminuria de 24 horas con pacientes sanos.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron 80 pacientes con diabetes tipo 2 (40 normotensos y 40 hipertensos que no recibían tratamiento antihipertensivo), en quienes se determinó la concentración sérica de óxido nítrico (determinación sérica de nitritos) con el método de Griess y se comparó con la de 40 pacientes sanos. Todos dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

Las muestras se obtuvieron mediante punción venosa (15 mL), después de un ayuno de 8 horas, en tubos sin anticoagulante; se centrifugaron a 800 rpm durante 15 minutos, luego se separó el suero y se congeló a -30 °C hasta su determinación. Se utilizó el reactivo comercial Molecular Probes Inc. G-7921 (Oregon, EU). En todos los pacientes la albúmina en orina de 24 horas se determinó con el método UPCF (Behring, Alemania).

La relación entre los valores de nitritos séricos se comparó con la albuminuria de 24 horas.

Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas elevadas en más del doble de su límite normal) o renal (creatinina mayor de 2.5 mg/dL), diabetes tipo 1, antecedente de alcoholismo o consumo de drogas psicotrópicas, antihipertensivos, estatinas y glitazonas.

Las determinaciones de glucosa (glucosa oxidasa) y creatinina séricas (JAFPE), y el perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP), se realizaron de inmediato. La cuantificación de LDL se realizó con el método de Friedewald. En los pacientes con valores de triglicéridos menores o superiores a 400 mg/dL se determinaron directamente.

El método estadístico incluyó análisis de variancia (ANOVA) y coeficiente de correlación de Spearman. Los datos se representaron en media más menos desviación estándar; se consideró significativa la  $p$  menor de 0.05.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Hospital General de Ticomán, SSDF, según la declaración de Helsinki.

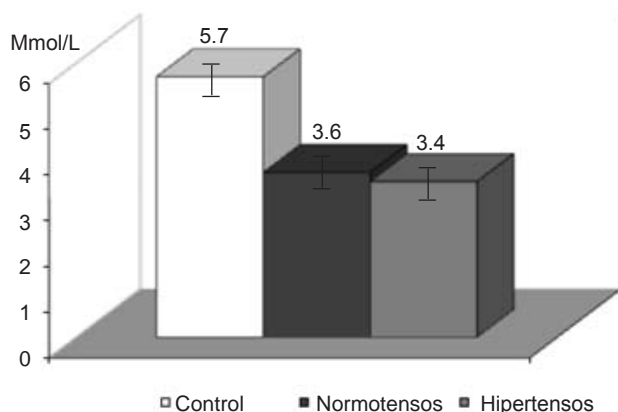
## RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. Sólo hubo diferencias significativas en la glucemia del grupo control y tensión arterial de los pacientes hipertensos.

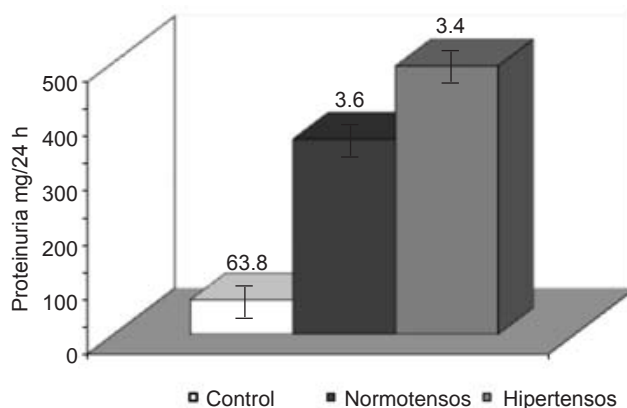
Al evaluar la concentración de nitritos, el grupo control tuvo valores significativamente más altos que los pacientes con diabetes ( $p < 0.005$ ) y en los hipertensos no disminuyó el valor de nitritos (figura 2).

En lo que a proteinuria respecta, los pacientes con diabetes tuvieron concentraciones significativamente mayores ( $p < 0.005$ ) que el grupo control y, además, se incrementó significativamente en los pacientes con hipertensión ( $p < 0.02$ ) (figura 3).

También se observó que la concentración sérica de nitritos de pacientes diabéticos se correlacionó inversamente

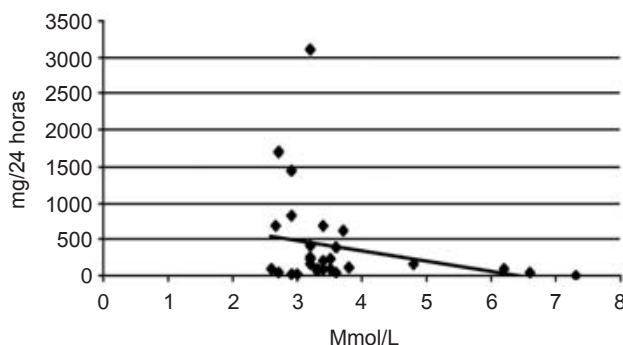


**Figura 2.** Concentración de nitritos.

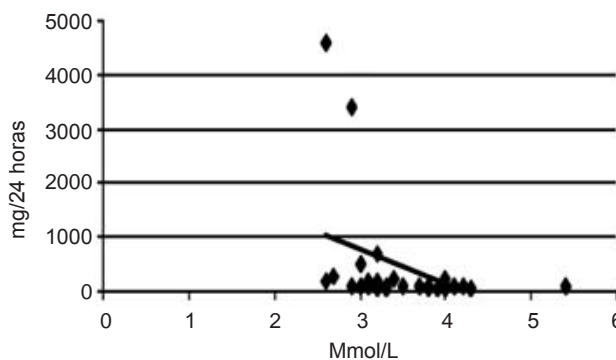


**Figura 3.** Concentración de albúmina.

con el grado de albuminuria: a mayor concentración de nitritos, menor excreción urinaria de albúmina en orina de 24 horas, en pacientes normotensos ( $R = -0.2$ ; figura 4) e hipertensos ( $R = -0.7$ ; figura 5).



**Figura 4.** Relación entre nitritos y albuminuria en pacientes normotensos ( $R = -0.2$ ,  $p > 0.1$ ).



**Figura 5.** Relación entre nitritos y albuminuria en pacientes hipertensos ( $R = -0.7$ ,  $p > 0.1$ ).

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes

Variable	Control	Pacientes con diabetes normotensos	Pacientes con diabetes e hipertensión	p
Edad	58 ± 11	58 ± 10	60 ± 9	
Sexo (M/F)	19/21	18/22	16/24	
Glucemia (mg/dL)	100 ± 11*	135 ± 25	133 ± 29	* < 0.001
Hemoglobina glucosilada (%)				
LDL (mg/dL)	127.8 ± 24	127.5 ± 26	125 ± 29	
Tensión arterial (mmHg)	122/76	124/74	175/93*	* < 0.001
Índice de masa corporal	29.8 ± 6	30.4 ± 5	30.4 ± 5	
Antecedente de diabetes tipo 2	8.48 años	8.36 años		

\* Diferencia significativa.

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los pacientes diabéticos tienen afección importante en la producción endotelial de óxido nítrico. La disfunción endotelial no se agrava con la hipertensión, quizá por la notoria disfunción endotelial debida a la propia diabetes.

El diseño de este estudio (determinación de las concentraciones de nitritos por duplicado) permitió considerar la variación interpersonal mediante análisis estadístico; además, la inclusión del grupo control, los pacientes diabéticos hipertensos sin tratamiento antihipertensivo, los pacientes con glucemia controlada (dentro de las recomendaciones internacionales)<sup>8</sup> y sin tratamiento con estatinas ni glitazonas (fármacos que mejoran la función endotelial),<sup>9</sup> probó tener resultados confiables para realizar el análisis sin sesgos y llegar a conclusiones validas.

La concentración reducida de nitritos en pacientes diabéticos es un factor importante de riesgo de complicaciones cardiovasculares, pues ocasiona baja producción endotelial de óxido nítrico (molécula con actividad antiaterogénica). La disfunción endotelial y biodisponibilidad de óxido nítrico concomitante participan en el proceso de crecimiento y desarrollo de la placa ateromatosa.<sup>2</sup>

Otro hallazgo importante fue la elevada concentración de albúmina (24 h) en los pacientes con diabetes e hipertensión, y que explica la mayor frecuencia de daño renal y mortalidad cardiovascular, en comparación con los normotensos (figura 1).<sup>5</sup> La producción endotelial baja de óxido nítrico y mayor excreción urinaria de albúmina son expresiones de un mismo fenómeno; por tanto, con la disfunción endotelial se espera una correlación inversa entre la concentración de óxido nítrico y albuminuria, es

decir, a mayor disfunción endotelial mayor proteinuria (este factor debe estudiarse experimentalmente). En los pacientes diabéticos los datos de disfunción endotelial coinciden con daño vascular importante, lo que clínicamente genera mayor mortalidad cardiovascular y ocasiona que el riesgo de infarto de miocardio en diabéticos sin infarto sea similar al de no diabéticos con infarto.<sup>10</sup> Las alteraciones endoteliales en pacientes con diabetes tipo 2 han ocasionado que diversos autores consideren a este padecimiento metabólico como vascular y no como endocrino.<sup>11</sup>

Los resultados también tienen implicaciones terapéuticas, pues se informa que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de calcio aumentan la biodisponibilidad del óxido nítrico y reducen el estrés oxidativo.<sup>12</sup> Esto explica por qué los fármacos reducen las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 e incluso en normotensos.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor grado de disfunción endotelial (concentraciones bajas de nitritos) que los no diabéticos. La disfunción endotelial del paciente diabético no se agrava por la hipertensión, quizá debido a la notoria disfunción originada por la propia diabetes. Hubo correlación inversa entre la concentración de nitritos y la excreción urinaria de albúmina, lo que demuestra que la albuminuria, en particular la microalbuminuria, es un marcador de disfunción endotelial.

## REFERENCIAS

1. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, Maceda A, Lozano JJ.

- Atherosclerosis carotídea e iliaca en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Mex 1997;13:259-62.
2. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:29-38.
  3. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. Diabetes 2004;53:2060-6.
  4. Todd R, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. Ann Intern Med 2003;139:824-34.
  5. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systemic overview of the literature. Arch Intern Med 1997;157:1413-8.
  6. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes, progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. Diabetes 2002;51:1157-65.
  7. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analysis: a clinical biochemistry perspective. Clin Biochem 1998;31:195-220.
  8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. Diabetes Care 2007;30:S4-S41.
  9. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005;96:939-49.
  10. Haffner SM, Lettho S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in non diabetic patients with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
  11. Lozano JJ. Resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En: Rubio AF, editor. Resistencia a la insulina. 2a ed. México: McGraw-Hill-Interamericana, 2003;pp:46-60.
  12. Rubio AF. Clases de fármacos. En: Rubio AF. Hipertensión arterial. 1ª ed. México: El Manual Moderno, 2005;pp:73-83.
  13. Eurico DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type-2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1330-4.

**Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

**Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.**

**Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestra dirección**

**[www.cmim.org](http://www.cmim.org)**