

Asociación del polimorfismo rs182052 con los niveles séricos de adiponectina en el desarrollo de gonartrosis

Nadia Elizabeth Santa María Gasca^{1*}, Jorge Ulises Lemus Chavez¹, Emilio Heraclio Lora Fierro², Javier Abednego Magaña Gómez³, Alva Delia Campaña Salcido⁴, Carla Ernestina Angulo rojo⁵

1. Residente de cuarto año. 2. Jefe de servicio de Ortopedia y Traumatología. 3. Comité académico Maestría en Ciencias Clínicas, 4. Departamento de Farmacovigilancia, 5. Centro de investigación aplicada para la salud pública facultad de medicina.

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa y Hospital Civil de Culiacán

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v7.n3.001>

Recibido 17 de Marzo 2017, aceptado 9 de Mayo 2017

RESUMEN

Objetivo: Establecer la asociación entre los genotipos del polimorfismo rs182052, sobrepeso u obesidad y los niveles de adiponectina en los pacientes con gonartrosis. **Metodología:** Se realizó un estudio de casos y controles analítico observacional transversal en pacientes mayores de 50 años, 45 casos de pacientes con gonartrosis IV y 23 controles sin gonartrosis establecidos mediante radiografía en bipedestación con base en la clasificación radiológica de Kellgren Lawrence, realizándose extracción de ADN del estrato leucocitario, conteo de niveles séricos de adiponectina y análisis del polimorfismo rs182052 mediante PCR en laboratorio, mediante análisis de regresión logística se determinó la asociación entre los valores registrados. **Resultados:** El comportamiento del polimorfismo rs182052 fue el esperado en la población hispana según los valores registrados en la base SNP del National Center for Biotechnology Information (NCBI), no se encontró asociación entre los 3 diferentes genotipos y los niveles séricos de adiponectina, peso o estado metabólico de los pacientes. Se encontró diferencia entre los niveles séricos de adiponectina de ambos grupos y los pacientes con alteraciones metabólicas. **Conclusiones:** No se encontró asociación del polimorfismo rs182052 a obesidad o alteraciones metabólicas de los pacientes, ni cambios en los niveles de adiponectina en alguno de los grupos. La diferencia de los valores de adiponectina de los pacientes con gonartrosis y alteraciones metabólicas vs el grupo control nos orienta a posibles alteraciones en el metabolismo de esta hormona en los pacientes con gonartrosis.

PALABRAS CLAVE: Gonartrosis, polimorfismo, rs182052, adiponectina..

ABSTRACT

Objective: To establish the association between genotypes of the polymorphism rs182052, overweight, obesity and adiponectin levels in patients with gonarthrosis. **Methods:** A cross-sectional observational analytical case-control study was conducted in patients older than 50 years, 45 cases of patients with gonarthrosis IV and 23 controls without knee osteoarthritis established by standing radiography based on the radiological classification of Kellgren Lawrence. Leukocyte stratus DNA, adiponectin serum levels count and rs182052 polymorphism analysis by laboratory PCR, by logistic regression analysis, the association between the registered values was determined. **Results:** The behavior of the polymorphism rs182052 was the expected in the Hispanic population according to the values recorded in the SNP database of the National Center for Biotechnology Information (NCBI). No association was found between the three different genotypes and the adiponectin serum levels, weight or metabolic state of patients. The difference between serum adiponectin levels in both groups was found in patients with metabolic disorders. **Conclusions:** Non association was found between the polymorphism rs182052 and obesity or metabolic disorders, and there were not changes in adiponectin levels in any of the groups. The difference between the adiponectin patients values in the patients with gonarthrosis and metabolic disorders against the control group leads us to possible alterations in the metabolism of this hormone in patients with gonarthrosis.

Keywords: Gonarthrosis, polymorphism, rs182052, adiponectin

1. Introducción

La osteoartritis es un padecimiento crónico degenerativo secundario a un desorden de las articulaciones tipo diartrodias, que se acompaña de

cambios en el cartílago, sinovia, hueso periarticular, meniscos ligamentos y cápsula fibrosa. Afecta principalmente articulaciones metacarpo falángicas y articulaciones de carga como son la cadera y rodillas. Clínicamente cursa con dolor y pérdida de la función articular, repercutiendo en la calidad

*Correspondencia: Dra. Nadia Elizabeth Santa María Gasca, Correo electrónico: nadiasantamariag@gmail.com

de vida de quien la padece, con un impacto económico considerable que se traduce en pérdida de horas laborales y altos costos de tratamiento médico o quirúrgico.^{1,2}

Este padecimiento surge de la interacción de factores ambientales, genéticos y metabólicos como son la edad, género, raza, traumatismos, sobreuso, ocupación diabetes mellitus y obesidad, debido a la interacción de estos factores se cree que comparte un perfil inflamatorio y bioquímico similar al síndrome metabólico, describiéndose en la literatura como el quinto componente de esta patología.³⁻⁵

El síndrome metabólico propicia un estado inflamatorio al que se le asigna el término de metainflamación, producido a través de las células metabólicas en respuesta al exceso de nutrimentos. Existen estudios que han encontrado asociación entre los componentes del síndrome metabólico y osteoartritis, como el estudio NHANES III (por las siglas en inglés National Health and Nutrition Examination Survey) realizado en el 2009 por Rajitkanok y cols. en la población americana en general, donde se observa una alta prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con osteoartritis, y en el Japanese Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) realizado por Yoshimura y cols. en el 2012, donde el acúmulo de componentes del síndrome metabólico se asoció de manera directa con un incremento gradual del desarrollo y progresión de la osteoartritis.⁶⁻⁹

Epidemiología

La osteoartritis es un problema de prevalencia mundial; sin embargo en latinoamérica dicha prevalencia se conoce de manera parcial. De acuerdo a estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud, La Liga internacional para Reumatología y el programa Orientado a la comunidad para el control de Enfermedades Reumáticas (COPCORD por las siglas en inglés Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) la prevalencia de osteoartritis en México es de 2.3% y 10.5%.¹⁰

Gonartrosis y obesidad

El principal factor de riesgo para el desarrollo de artrosis de rodilla es la obesidad. En el año 2011 se realizó un estudio en Estados Unidos el cual tomó una muestra de 14,338,292 personas entre 60 y 64 años, clasificados según los criterios de Kellgren-Lawrence y mediante estimación de incidencia acumulada obtenida de los estudios NHANES III y NHANES 2007 A 2008, estimando que de un 80% de los pacientes con obesidad y un 86% de los pacientes sin obesidad, con una sobrevivencia mayor a 10 años, el 20% presentaría un grado avanzado o fase terminal de osteoartritis. Esto representó una prevalencia del 10% en la población no obesa contra un 35% de la población con obesidad. En los pacientes sin artrosis al inicio del estudio la aparición de la misma a los 10 años fue de 0.4% para los pacientes no obesos y 2% para los pacientes con obesidad, con un riesgo 1.68 veces más alto en estos últimos.³

El papel de la obesidad en la evolución de la osteoartritis, se acompaña de factores, genéticos, mecánicos y bioquímicos. El aumento de las cargas mecánicas y la alta frecuencia de deformidades en varo y valgo contribuyen a la rápida evolución del proceso degenerativo. Los condrocitos tienen una función de mecano y osmo sensores, conformados por canales iónicos, transportadores de sulfato e integrinas, que responden a alteraciones físicas y químicas con cambios en su metabolismo y expresión genética, los mecanorreceptores responden a la carga con expresión de genes catabólicos que aumentan la producción de los mediadores inflamatorios y favorecen la degradación del cartílago, liberando moléculas de oxígeno que conducen a la apoptosis celular con la consecuente liberación de MMP-13, TNF-A y la agreganasa ADAMTS-5, que se encargan de la degradación de los proteoglicanos y las colagenasas que actúan principalmente en el colágeno tipo II por la acción de la MMP-13 (Metaloproteínasa de Matriz 13); proceso en el que también participan las MMP- 8 y 1. Esto produce condrocitos hipertróficos que aumentan la producción de MMP-13, fosfatasa alcalina y colágeno tipo X, ocasionando un imbalance metabólico con aumento en la degradación de cartílago.^{1,11,12}

En un estudio publicado por Reyes y cols. (2016) se les dio seguimiento durante 4.45 años a 1,764061 pacientes, observando una relación directa en la incidencia del desarrollo de osteoartritis en manos, cadera y rodilla. Encontraron que la

rodilla fue la articulación más afectada, multiplicando el riesgo de osteoartritis hasta 4.7 veces en el grupo clasificado como obesidad grado II representado por un índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² que en el grupo con un IMC < 25 kg/m².¹³

El tejido adiposo se considera además de una fuente de energía un tejido endocrino que libera mediadores solubles en la circulación como la leptina, visfatina, resistina, nefastina 1 y adiponectina que se han asociado también con el desarrollo de osteoartritis. Secreta también citocinas inflamatorias que pueden inhibir la señalización de la insulina creando una cascada metabólica inflamatoria.^{5,6,7,14}

Existe una gran variabilidad genética, comprobada con la secuenciación del genoma humano, cuyo origen son los denominados polimorfismos. Estudios realizados en gemelos y familias reportan una alta concordancia en la presencia y expresión de los polimorfismos en gemelos monocigóticos, con un componente hereditario del 50 al 65 y hasta 70 % mientras que para artrosis de rodilla tiene un componente de 60 a 70% progresando con osteofitos y disminución del espacio articular.^{15,16}

Relación de la adiponectina

Estructura

La adiponectina (APN), es una proteína secretora de 30 kDa y 244 aminoácidos expresada por los adipocitos y codificada por el gen ADIPO Q localizado en la posición 3q27. La secuencia primaria

de la adiponectina tiene 4 dominios, una secuencia aminoterminal corta, una región variable específica de la especie de 27 aminoácidos, un dominio colágeno N-terminal similar al colágeno VIII y X y un dominio globular en la región globular C terminal (gAD). Se produce como una proteína monomérica que tras eventos post traslacionales sale a la circulación como una proteína polimérica representando el 0.01% de las proteínas plasmáticas en el adulto. Por sus diferentes formas oligoméricas se divide en adiponectina de bajo, medio y alto peso molecular.^{11,17-19}

Función de la adiponectina

El gen ADIPO Q de 1.579 kb que contiene 3 exones y 2 intrones, inicia su codificación en el segundo exón y se considera el principal regulador de los niveles séricos de adiponectina, cuyos valores normales oscilan entre 5 y 30 mg/ml. También sobrerregula la expresión de IL-10 en macrófagos y leucocitos con actividad antiinflamatoria.^{6,17}

La adiponectina actúa a través de los receptores ADIPOR1, ADIPOR2 y T-Cadherina, presentes principalmente en músculo, células endoteliales, hígado y cartílago articular. Actúa en el sistema musculo-esquelético fosforilando AMPK (adenosin 5-monofosfato) que aumenta la oxidación de ácidos grasos y reduce los metabolitos tóxicos intracelulares de lípidos. El hígado es su principal sitio de bioactividad, actúa sensibilizando al músculo esquelético a la insulina. ADIPOR1 es predominantemente expresado en tejido musculoesquelético, tiene mayor afinidad por su dominio

globular y baja afinidad por su forma de bajo peso molecular, mientras que ADIPOR2 se expresa principalmente en el hígado y tiene afinidad por la molécula intacta. En estudios previos se ha encontrado que los niveles de adiponectina son hereditarios del 40-70% de los casos.^{11,18-21}

Osteoartritis y adiponectina

En un estudio comparativo de Wang y Cols. en el 2014 realizado en cartílago de pacientes con y sin artrosis, se encontró mayor expresión de ADIPOR1 y ADIPOR2 en los pacientes sin artrosis, y los niveles de adiponectina en estos receptores fueron mayores en los pacientes sin artrosis, la T-Cadherina también se encontró en el cartílago y tuvo mayor expresión en los pacientes con condrocitos normales, sus niveles de adiponectina fueron mayores aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.114$).²⁰

La adiponectina como regulador de la inflamación actualmente es un tema de debate, existe literatura que señala que esta hormona no solo es producida por los adipocitos, si no que se produce también por la bursa infrapatelar y por la sinovia, encontrándose también en líquido sinovial. En contraste con la literatura que le adjudica efectos antiinflamatorios, otros estudios proponen que esta tiene efectos adversos en el cartílago articular, mediante la sobrerregulación del inhibidor tisular de MMP-2 (TIMP-2) y una menor expresión de MMP-13 en los condrocitos. También induce citoquinas proinflamatorias como interleucina 6 y 8, monocitos quimioatrayentes de proteína -1 (MCP-1) y óxido nítrico sintasa tipo II en los condrocitos,

provocando degradación de la matriz en el cartílago en presencia de osteoartrosis. La cuantificación de adiponectina realizada comparativamente entre suero y líquido sinovial en diferentes estudios muestra niveles menores de adiponectina en líquido sinovial, otros han demostrado aumento en los niveles de adiponectina en osteoartritis erosiva, sin embargo no han demostrado diferencia al asociarse a grupos por IMC o estado radiológico articular. Algunos encuentran mayor concentración en los niveles de adiponectina en mujeres.

5,22

La hipertensión arterial también se asocia al desarrollo de gonartrosis, existe la teoría de que una disminución del flujo en la microvasculatura subcondral ocasiona isquemia y disminución en el suministro de nutrientes y altera la remodelación ósea subcondral, acelerando la apoptosis.⁹

Estados de resistencia a la insulina como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular se han asociado con disminución de los niveles séricos de adiponectina atribuyéndole actividad antidiabética, antiaterogénica y antiinflamatoria. En el estudio NHANES III la resistencia a la insulina se asoció con un aumento del 18% en el desarrollo de artrosis de rodilla en hombres no obesos, aumentando hasta un 34% cuando la resistencia a la insulina se asocia a obesidad, aunque no se logró reproducir el mismo resultado en mujeres. Debido a esto se cree que contribuyen otros factores hormonales y biomecánicos. En un estudio de seguimiento a 20 años realizado por Schett y cols. en 2013, se definió la

diabetes mellitus como un factor de riesgo para gonartrosis severa y reemplazo articular. Los condrocitos regulan su concentración intracelular de glucosa mediante la expresión del transportador de membrana de glucosa (GLUT-1), sin embargo en los pacientes con gonartrosis son incapaces de regular la expresión de GLUT-1, secuestrando altas concentraciones de glucosa y produciendo especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias como MMP 1 y 13 que inducen el inicio de un programa catalítico con destrucción de matriz y muerte celular. También se ha observado que enfermedades con respuestas inflamatorias activas como la hepatitis C, HIV y artritis reumatoide, cursan con un estado de resistencia a la insulina.^{6,9,11,23,24}

El funcionamiento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se encuentra alterado en los pacientes obesos, en pacientes con artritis reumatoide se ha observado que al administrar anticuerpos antiTNF α mejora la resistencia a la insulina, en pacientes obesos con DM2 la administración etanercept, un antagonista TNF α reduce los niveles sanguíneos de glucosa y aumenta los niveles de adiponectina. Un efecto similar se observa en los pacientes en los que se administra aspirina, en quienes se observa mejora en la glicemia, niveles sanguíneos de lípidos y aumento de los niveles de adiponectina.⁶

El polimorfismo rs182052 presente en el cromosoma 3, se expresa en el gen ADIPO Q de la región intrónica 1, e implica la sustitución de una A/G, como resultado ocurre la pérdida del sitio de

unión Sp1- que participa en la diferenciación de los adipocitos. Este polimorfismo se ha asociado con el desarrollo de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en adultos. No obstante estudios realizados en otros grupos poblacionales y en población infantil mexicana no han podido reproducir este resultado.^{11,24,25}

En un estudio realizado en Kuwait por Khaldi y colaboradores en el 2011 se observó mayor IMC en los pacientes con el genotipo homocigoto GG que cursaba con niveles menores de adiponectina, seguido por el genotipo AA y por último con el genotipo GA, en los que no hubo diferencia en los niveles de adiponectina, a pesar de esta relación, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los diferentes genotipos del polimorfismo rs182052 ($p > 0.05$) con el IMC y los niveles de adiponectina.²³

2. Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles analítico observacional transversal en pacientes mayores de 50 años, 45 casos de pacientes con gonartrosis IV y 23 controles sin gonartrosis establecidos mediante radiografía en bipedestación con base en la clasificación radiológica de Kellgren Lawrence, de noviembre de 2014 a noviembre de 2016 realizándose extracción de ADN del estrato leucocitario, conteo de niveles séricos de adiponectina y análisis del polimorfismo rs182052 mediante PCR en laboratorio, mediante análisis de regresión logística se determinó la asociación entre los valores registrados. Se incluyeron pacien-

tes de ambos sexos mayores de 50 años con gonartrosis primaria grado IV y sin gonartrosis, que aceptaron participar en el proceso. No se incluyeron pacientes que no aceptaron toma de muestra de sangre, menores de 50 años en cualquier grado de artrosis ni mayores de 50 años con gonartrosis grado I,II o III así como pacientes con gonartrosis secundaria. Fueron eliminados los pacientes con muestras de sangre hemolizada o con lisis de ADN. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva de regresión múltiple con medidas de tendencia central y de dispersión de los datos a través de medias y desviación estándar para el caso de variables continuas y mediante frecuencias y proporciones para el caso de variables categóricas. Las comparaciones entre 2 grupos se realizaron mediante la prueba de T de Student para grupos independientes en el caso de variables continuas y mediante la prueba de X² en el caso de variables categóricas. Las comparaciones entre más de dos grupos se realizaron mediante la prueba de ANOVA de un factor para variables continuas. La asociación entre los niveles de adiponectina sérica (dicotomizados en bajos y altos) con el desgaste articular se calculó a través de una tabla de 2x2 y fueron expresados como odds ratio. Se consideró una $p < 0.05$ estadísticamente significativa. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS V15.

La toma sanguínea se realizó en consultorio en un tubo de 5 ml con ácido etilendiaminotetracético (EDTA), se centrifugó y se envió a laboratorio para su análisis. Se tomaron para edad, sexo,

peso, grado de artrosis y los comorbidos como HAS y DM.

La genotipificación de las muestras se realizó por discriminación genotípica y alélica mediante la metodología de TaqMan® una termocicladora para PCR de tiempo real (StepOne Plus de Applied BioSystems, USA). La detección de los genotipos se realizó utilizando el software del equipo StepOne Plus de Applied BioSystems, para la detección de homocigotos o heterocigotos para el análisis de los genotipos GG vs GA + AA y el genotipo GG + GA vs AA.

3. Resultados

Se tomaron 68 muestras sanguíneas, 51 pacientes femeninos (19 controles y 32 casos) y 17 masculinos (4 controles y 13 casos) (tabla 1), diferencia que no se asocia a la prevalencia de la enfermedad debido a que más hombres se negaron a participar en el estudio. De éstas, 45 muestras correspondieron a los casos y 23 controles (tabla 2).

Tabla 1. Distribución de la población por sexo

Sexo	Estado Patológico		Total	%
	Control	Gonartrosis		
F	19	32	51	75%
M	4	13	17	25%
Total	23	45	68	100%

Tabla 2. Distribución de la población, según el grupo de estudio

Estado Patológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Controles	23	33.8
Con gonartrosis	45	66.2
Total	68	100.0

De la población estudiada, el 14.7% tenía un peso normal, 35.3% se encontró con sobrepeso y 50% cursaba con obesidad según los rangos de IMC establecidos por la OMS (tabla 3). Se observó que un mayor porcentaje de los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaba osteoartritis en comparación con los que tenían peso normal, sin embargo no fue estadísticamente significativo (tabla 4).

Tabla 3. Distribución de la población por IMC según la clasificación de la OMS

	Frec.	%	EdoPatol	
			Control	Osteoartritis
Normal	10	14.70%	4	6
Sobrepeso	24	35.30%	7	17
Obesidad	34	50%	12	22
Total	68	100%	23	45

Tabla 4. Asociación a gonartrosis de los pacientes con sobrepeso u obesidad

	Valor	df	Sig Asintomática. (2-bilateral)
Pearson Chi-Square	.436 ^a	2	.804
Likelihood Ratio	.437	2	.804
N de casos Válidos	68		

No se encontraron diferencias estadísticas en la concentración de adiponectina y según peso corporal (13.59 +/- 5.05 µg/ml para los normopeso vs.

10.33 +/- 4.94 $\mu\text{g/ml}$ en sobrepeso y obesidad (Tabla 5). Según el grupo de estudio el promedio de los niveles de adiponectina de los pacientes control fue de 9.83 +/- 3.48 $\mu\text{g/ml}$, mientras que para los pacientes con artrosis el valor promedio fue de 11.31 +/- 5.66 $\mu\text{g/ml}$. Cuando estos grupos se subdividieron en pacientes con peso normal y pacientes con obesidad y sobrepeso, se observó que los pacientes que tenían peso normal presentaron cifras más altas de adiponectina en grupo control que en el grupo de pacientes con artrosis incluso; que aquellos pacientes con IMC elevado (Tabla 6).

Tabla 5. Niveles promedio de adiponectina en la población según IMC

Clasificación Agrupada	Adiponectina $\mu\text{g/ml}$	Desviación Estándar	N
Normal	13,596	5,0540	10
Sobrepeso/Obesidad	10,331	4,9466	58
Total	10,811	5,0602	68

Tabla 6. Niveles de adiponectina según estado patológico e IMC

Estado Patológico	Clasificación Agrupada	Adiponectina $\mu\text{g/ml}$	Desviación Estándar	N
Control	Normal	12,873	4,6687	4
	SbOb	9,189	2,9585	19
	Total	9,830	3,4889	23
Osteoartritis	Normal	14,078	5,6747	6
	SbOb	10,887	5,6204	39

De los valores obtenidos de adiponectina de los pacientes con otro componente del síndrome me-

tabólico como diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial, se encontraron también niveles menores de adiponectina. A diferencia del grupo dividido por sobrepeso y obesidad se observaron valores más altos en los pacientes con osteoartritis que los pacientes sin patología agregada. Tampoco se observó una diferencia importante en los valores de adiponectina cuando se dividió únicamente en grupos de pacientes con y sin artrosis (Tabla 7 y 8). Contribuyendo a la teoría de que ante un estado proinflamatorio, existe una alteración en el balance de los niveles de adiponectina.

Tabla 7. Niveles de adiponectina asociados a síndrome metabólico según estado patológico

Estado Patológico	Síndrome Metabólico	Adiponectina $\mu\text{g/ml}$	Desviación Estándar	N
Control	Ninguno	11,207	4,0025	12
	Al menos uno	8,327	2,0967	11
	Total	9,830	3,4889	23
Osteoartritis	Ninguno	10,004	4,8306	19
	Al menos uno	12,268	6,1254	26
	Total	11,312	5,6696	45

Tabla 8. Niveles globales de adiponectina según estado patológico

Estado Patológico	Adiponectina	Desviación Estándar	N
Control	9,830	3,4889	23
Osteoartritis	11,312	5,6696	45
Total	10,811	5,0602	68

Respecto al polimorfismo rs182052 en nuestra población de estudio se encontró el genotipo HT(heterocigoto) en 32 muestras que representan el 47.1% que representa la presencia de los alelos GG vs GA+ AA y GG+ GA vs AA, el homocigoto

MT(homocigoto Mutante) en 16 muestras que corresponde al 23.5% y que corresponde a GG vs GA+ AA y el genotipo homocigoto WT (homocigoto WildType) en 20 muestras que conforma el 29.4% y que corresponde a la presencia de GG+ GA vs AA (Tabla 9). Esta distribución se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. Se analizaron los genotipos GG vs GA+ AA (para probar el alelo polimórfico [A] como factor de riesgo) encontrándose en 48 muestras (70.6%) y GG+ GA vs AA (para probar el alelo natural [G] como protector) el cual se encontró en 52 muestras (76.5%) (Tabla 10).

Tabla 9. Frecuencia de los genotipos del polimorfismo rs182052

		Frec. (n)	Porcentaje
Genotipo	HT	32	47.10%
	MT	16	23.50%
	WT	20	29.40%
	Total	68	100%

Tabla 10. Distribución de la frecuencia de los alelos A y G

	GGvsGAAA		GGGAvsAA	
	Frec.	Porcentaje	Frec.	Porcentaje
Ausente	20	29.40%	16	23.50%
Presente	48	70.60%	52	76.50%
	68	100	68	100

En la medición de los niveles de adiponectina según los diferentes genotipos, no se encontró una asociación significativa en los pacientes control o con osteoartritis (Tabla 11 y 12) ni en los valores de adiponectina agrupados o divididos por sexo, aunque los niveles más bajos de adiponectina se observaron en el grupo control correspondiente al alelo HT (tabla 13, 14 y 15) (Gráfico 1)

Tabla 11. Niveles de adiponectina según el genotipo GGvsGAAA

Estado Patológico	GGvsGAAA	Adiponectina $\mu\text{g/ml}$	Desviación estándar	N
Control	Ausente	11,032	3,9567	7
	Presente	9,304	3,2590	16
	Total	9,830	3,4889	23
Osteoartritis	Ausente	10,713	6,2301	13
	Presente	11,556	5,5124	32
	Total	11,312	5,6696	45

Tabla 12. Niveles de adiponectina según el genotipo GGGAvsAA

GGGAvsAA	Adiponectina $\mu\text{g/ml}$	Desviación estándar	N
Ausente	10,706	4,5110	6
Presente	9,520	3,1604	17
Total	9,830	3,4889	23
Ausente	12,296	6,4676	10
Presente	11,031	5,4918	35
Total	11,312	5,6696	45

Tabla 13. Distribución de los niveles de adiponectina por sexo y estado patológico según los alelos HT, MT y WT.

Estado Patológico	PCR Sexo	Adiponectina µg/ml	Desviación Estándar	N	
Control	HT	F	8,473	2,1988	9
		M	8,365	.	1
		Total	8,462	2,0734	10
	MT	F	10,466	5,0001	5
		M	11,910	.	1
		Total	10,706	4,5110	6
	WT	F	11,408	4,5116	5
		M	10,090	3,1678	2
		Total	11,032	3,9567	7
Osteoart	HT	F	9,770	3,7348	19
		M	10,114	2,3325	4
		Total	9,830	3,4889	23
	MT	F	11,052	4,5650	16
		M	11,666	6,9761	6
		Total	11,220	5,1527	22
	WT	F	10,897	5,0063	9
		M	24,880	.	1
		Total	12,296	6,4676	10
Total	HT	F	13,378	7,2358	7
		M	7,603	2,9620	6
		Total	10,713	6,2301	13
	MT	F	11,517	5,2621	32
		M	10,807	6,7779	13
		Total	11,312	5,6696	45

HT: heterocigoto, MT: Homocigoto Mutante, WT: homocigoto WildType, F: Femenino, M: masculino.

Tabla 14. Frecuencia alélica en casos y controles

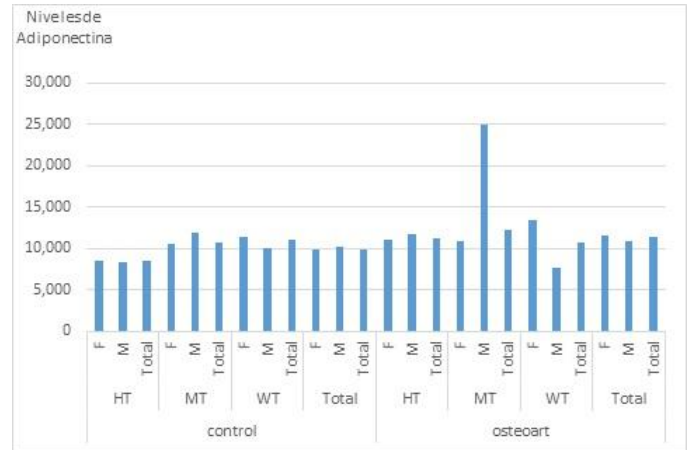
	PCR	Estado Patológico	Estado Patológico		Total
			Control	Osteoartritis	
HT	Recuento		10	22	32
	% según estado		43,5%	48,9%	47,1%
MT	Recuento		6	10	16
	% según estado		26,1%	22,2%	23,5%
WT	Recuento		7	13	20
	% según estado		30,4%	28,9%	29,4%
Total	Recuento		23	45	68
	% según estado		100,0%	100,0%	100,0%

HT: heterocigoto, MT: Homocigoto Mutante, WT: homocigoto WildTyp

Tabla 15. Chi cuadrado de Pearson y OR

	Valor
Pearson Chi-Square	.204 ^a
Likelihood Ratio	.203
N casos	68

Gráfico 1. Concentración de adiponectina según genotipo y sexo. HT: heterocigoto, MT: Homocigoto Mutante, WT: homocigoto WildType, F: Femenino, M: masculino.



4. Discusión

El objetivo de este estudio fue comprobar si existe una asociación entre los alelos del polimorfismo rs182052 en el gen ADIPOQ con alteraciones en los niveles de adiponectina y el comportamiento de esta con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico, que predispongan a la presencia de gonartrosis y su relación con las alteraciones metabólicas.

Los niveles de adiponectina obtenidos del suero de las muestras sanguíneas se encontraron dentro de los límites óptimos para un estudio de calidad. Para el análisis de ADN, el comportamiento del polimorfismo fue el esperado según los valores en población hispana de la base de sdSNP del NCBI. Las frecuencias alélicas fueron las reportadas en la población en general en concordancia

según el equilibrio de Hardy Weinberg, con una frecuencia para el alelo G de 0.53 y de 0.47 para el alelo A de los pacientes con osteoartritis mientras que para el grupo control fue de 0.52 y 0.48 respectivamente, por lo cual podemos afirmar que el procesamiento de las muestras y la recolección de datos fueron de adecuada calidad. Una limitante en el análisis de este estudio fue la distribución de los casos y controles, debido al menor número de casos, sin embargo los genotipos y valores de cada grupo fueron individualizados por las frecuencias de cada uno y se analizó en base a sus porcentajes y desviación estándar.

En el análisis del polimorfismo rs182052 no se encontró asociación entre los diferentes genotipos y los pacientes controles y los pacientes con gonartrosis. Esta comparación no se había realizado previamente ya que el polimorfismo en estudio se ha asociado a síndrome metabólico, sin embargo no se había analizado su asociación con el grado radiológico de gonartrosis. En relación a los niveles de adiponectina únicamente el alelo HT del grupo control tuvo valores menores que el resto, sin ser estadísticamente significativo. Tampoco se encontró una asociación directa entre el genotipo y los alelos con el IMC. Otros estudios reportan asociación del polimorfismo con el IMC en población hispana, sin embargo en nuestro estudio no fue posible reproducir este resultado, contrario a los reportes en la literatura referidos por Muñoz Yañez y cols. en el 2016, el genotipo GA mostró una menor concentración de adiponectina en el

grupo control, sin ser estadísticamente significativo con respecto al resto de los alelos. Tampoco se encontró una asociación de los genotipos a los niveles de adiponectina por sexo.

En la asociación de adiponectina con el IMC y la presencia o ausencia de artrosis, tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa. Se pudo observar una disminución en los niveles de adiponectina en ambos grupos de los pacientes con sobrepeso u obesidad cuando se compararon con los pacientes del mismo grupo con peso normal, ante la presencia de artrosis se observó una elevación en ambos grupos de IMC, los valores de los pacientes con obesidad se mantuvieron por debajo de los valores de los pacientes con peso normal en cualquiera de sus estados patológicos que apoya la teoría de que al presentarse un estado inflamatorio como parte de los componentes del síndrome metabólico se presenta una disminución de los niveles de adiponectina. Los niveles de adiponectina en el grupo con alteraciones metabólicas tuvieron en comparación con los pacientes del grupo control a manera de tendencia un aumento en el grupo con artrosis. (Tabla 13). Sin representar un resultado estadísticamente significativo, nos permite de igual forma apoyar la teoría de la disminución de adiponectina en los pacientes con alteraciones del estado metabólico, y su aumento orientarnos a la elevación que se presenta ante el daño a matriz ósea como un predisponente del estado proinflamatorio como los resultados referidos por Staikos y cols.

En nuestro estudio, de los pacientes con obesidad un 70.83% presentaron artrosis contra un 60% de los pacientes con peso normal. Se comprobó la relación entre los pacientes con sobrepeso y obesidad con gonartrosis, orientándonos a la importancia de las cargas mecánicas en la patología articular

Las limitaciones del estudio fueron la menor cantidad de controles y el desbalance entre pacientes masculinos y femeninos. Por las diferencias hormonales entre ambos grupos no analizadas en este estudio. Sería de utilidad valorar los cambios que se dan entre los tres primeros estadios radiológicos de Kellgren Lawrence y los niveles de adiponectina.

CONCLUSIÓN

No se encontró asociación del polimorfismo rs182052 a obesidad o alteraciones metabólicas de los pacientes, ni cambios en los niveles de adiponectina en alguno de los grupos. La diferencia de los valores de adiponectina de los pacientes con gonartrosis y alteraciones metabólicas vs el grupo control nos orienta a posibles alteraciones en el metabolismo de esta hormona en los pacientes con gonartrosis.

No se encontró ninguna asociación entre los genotipos HT, MT y WT del polimorfismo rs 182052 con la presencia o ausencia de gonartrosis, ni en los ni en los niveles séricos de adiponectina. Tampoco se demostró la asociación con la presencia de síndrome metabólico a pesar de un equilibrio de Hardy Weinberg adecuado.

En conjunto los datos obtenidos permiten asociar la disminución de la adiponectina con la presencia de un estado inflamatorio como se menciona en los pacientes con sobrepeso y obesidad, considerando de ésta manera la adiponectina como una hormona antiinflamatoria. Sin embargo el aumento en los niveles de adiponectina en ambos grupos de IMC en los pacientes con artrosis, a pesar de no ser estadísticamente significativo, nos orienta a considerar una alteración en el balance de adiponectina probablemente como un mecanismo proinflamatorio. Se observa también un aumento de los niveles de adiponectina en los pacientes con artrosis que cursan con alguna enfermedad metabólica contra los que solo cursan con el trastorno metabólico. No podemos concluir si los cambios son secundarios a la elevación de adiponectina como mecanismo regulador de la inflamación o como enzima proinflamatoria en una ya iniciada cascada inflamatoria, considerando que sería de gran valor para próximas investigaciones valorar su metabolismo en los diferentes estadios radiográficos de la rodilla.

Referencias

1. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis.. *Arthritis Res Ther* 2009 May 19; 11(3):227.
2. Donald MS, Sui LS, Heng SL. Epidemiology and Genetics of Osteoarthritis. *J Med Sci* 2014;34(6):252-259
3. Holt HL, Katz JN, Reichmann WM, Gerlovin H, Wright EA, Hunter DJ et al. Forecasting the burden of advanced knee osteoarthritis over a 10-

- year period in a cohort of 60e6⁴ year-old US adults, *Osteoarthr. Cartil.* 2011 Jan;19(1):44-50
4. Fernández MM, Rego I, Blanco FJ. Genética en la osteoartritis. *Reumatol Clin.* 2007;3:S13-8
 5. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavridou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jun;52(6):1077-83
 6. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:415-445.
 7. Puenpatom RA, Victor TW. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Individuals with Osteoarthritis: An Analysis of NHANES III Data. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):9-20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
 8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucosetolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthr. Cartil.* 2012;20:1217-26.
 9. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease?. *Joint Bone Spine.* 2013 Dec;80(6):568-73
 10. Burgos Vargasa R, Cardielb MH, Loyola Sánchez A, Mendes De Abreud M, Pons Estele B, Rossignolf M. et al. Characterization of Knee Osteoarthritis in Latin America. A Comparative Analysis of Clinical and Health Care Utilization in Argentina, Brazil, and Mexico; *Reumatol Clin.* 2014;10(3):152-159
 11. Richardson DK, Schneider J, Fourcaudot MJ, Rodriguez LM, Arya R, Dyer TD et. all. Association between variants in the genes for adiponectin and its receptors with insulin resistance syndrome (IRS)-related phenotypes in Mexican Americans. *Diabetologia* (2006) 49:2317-2328
 12. Duarte C, Duarte A. Osteoarthritis, obesidad e inflamación. *Investigación en Discapacidad.* 2014 Jun; 3(2) 53-60
 13. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):1869-75
 14. Aydın E, Turan Y. Biochemical Markers for Osteoarthritis: Is There any Promising Candidate?. *Meandros Med Dent J* 2016;17:27-34
 15. Prieto Montaña JR, Riancho JA. La artrosis como enfermedad genética. *Rev.esp.cir.ortop.traumatol.*2009;53(4):271-277.
 16. Blanco FJ, Möller I, Romera M, Rozadilla A, Sanchez Lázaro JA, Rodríguez J et. all. The Arthrotest Study Group; Improved prediction of knee osteoarthritis progression by genetic polymorphisms: the Arthrotest Study; *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jul;54(7):1236-43
 17. Petto J, Nery dos Santos A, Trotte Motta M, Santos R, Teixeira Filho R. Adiponectin: Characterization, Metabolic and Cardiovascular Action. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences.* 2015;28(5):424-432
 18. Riestra P, Gebreab SY, Xu R, Khan RJ, Bidulescu A, Correa A, Tekola-Ayele F, Davis SK. Gender-specific associations between ADIPOQ gene polymorphisms and adiponectin levels and obesity in the Jackson Heart Study cohort. *BMC Med Genet.* 2015 Aug 20;16:65

19. Fraga VG, Gomes KB. Adiponectin gene polymorphisms: Association with childhood obesity. *J Pediatr Genet.* 2014 Mar;3(1):17-28
20. Wang Q, Cai J, Wang J, Xiong C, Yan L et al. Down-Regulation of Adiponectin Receptors in Osteoarthritic Chondrocytes. *Cell Biochem Biophys.* 2014 Sep;70(1):491-7
21. Kyriakou T, Collins LJ, Spencer-Jones NJ, Malcolm C, Wang X et al. Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. *J Hum Genet.* 2008;53(8):718-27
22. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Aug;20(8):846-53
23. Al Khaldi RM, Al Mulla F, Al Awadhi S, Kapila K, Mojiminiyi OA. Associations of single nucleotide polymorphisms in the adiponectin gene with adiponectin levels and cardio metabolic risk factors in patients with cancer. *Dis Markers.* 2011;30(4):197-212
24. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:403–9.
25. Peralta JJ, Karam R, Burguete AI, Estrada BI, López C, Figueroa PMC, Valladares A, Cruz M. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(1):26---33