



Comparación de los efectos de las estatinas sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina

Comparison of statins effects on serum concentrations of leptin and adiponectin

Leidy Yurany Cárdenas-Parra ¹, José Henry Osorio ²

1. Universidad de Caldas. Universidad Católica de Manizales. Manizales, Colombia. Correo: leidy.cardenas@ucaldas.edu.co - <https://orcid.org/0000-0001-7505-8539>
2. Universidad de Caldas. Universidad de Manizales. Manizales, Colombia. Correo: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co - <http://orcid.org/0000-0002-6875-3215>

Tipología: Artículo de investigación científica y tecnológica

Para citar este artículo: Cárdenas-Parra LY, Osorio JH. Comparación de los efectos de las estatinas sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina. Duazary. 2022 abril; 19(3): 173 - 184. Doi: <https://doi.org/10.21676/2389783X.4833>

Recibido en julio 10 de 2021

Aceptado en agosto 30 de 2022

Publicado en línea en septiembre 19 de 2022

RESUMEN

Palabras

clave: leptina;
adiponectina;
estatinas;
lovastatina;
atorvastatina.

Los estudios que relacionan el efecto de las estatinas sobre los niveles de adipocitoquinas, han reportado controversias; por lo que, es necesario contribuir a dilucidar la relación entre estas. El objetivo fue comparar las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, en pacientes crónicos, según el régimen de estatina instaurado. El presente estudio es de tipo observacional, transversal, de nivel relacional. Fueron tomados datos de historias clínicas de 76 participantes y se les cuantificó leptina y adiponectina en suero, mediante la técnica de ELISA tipo *sándwich*. El análisis relacional se realizó mediante las pruebas de *U-Mann-Whitney* y *H-Kruskal-Wallis*. Las concentraciones séricas de leptina fueron homogéneas e independientes del régimen de estatina suministrado; por el contrario, las de adiponectina, fueron menores en quienes consumían 40 mg/ día de atorvastatina. Atorvastatina a 40 mg/día se relaciona con concentraciones plasmáticas de adiponectina inferiores, respecto a la adiponectinemia de los participantes manejados con otros regímenes de estatina. Para la comunidad científica es importante investigar sobre estos biomarcadores, para dilucidar relaciones que permitan predecir con mayor precisión el impacto, especialmente de atorvastatina a dosis intermedia y alta, como fármaco con mayores beneficios frente a eventos cardiovasculares y síndrome metabólico.

ABSTRACT

Keywords:

Leptin;
adiponectin;
Statins;
Lovastatin;
Atorvastatin.

Studies linking the statins effect over adipocytokines levels have reported controversies; therefore, it is necessary to contribute to elucidate the relationship between them. The objective of this study was to compare leptin and adiponectin serum concentrations, according to the statin regimen. The present is an observational, cross-sectional, and relational-level study. Data of clinical history for 76 participants were obtained, and leptin and adiponectin were quantified by using ELISA sandwich technique. The relational analysis was performed using *U-Mann-Whitney* and *H-Kruskal-Wallis*. Serum leptin concentrations were homogeneous and independent of the statin regimen; on the contrary, those of adiponectin were lower in those who consumed 40 mg / day of atorvastatin. Atorvastatin at 40 mg / day is associated with plasma adiponectin concentrations lower than adiponectinemia in participants who were treated with other statin regimens. It is important for the scientific community to research on these biomarkers in order to elucidate relationships that will allow a more accurate prediction of the impact, especially atorvastatin at intermediate and high doses, as a drug with greater benefits against cardiovascular events and metabolic syndrom.

INTRODUCCIÓN

Las adipoquinas son proteínas involucradas en fenómenos de comunicación intercelular¹. Se ha reconocido su participación en la regulación de la sensibilidad periférica a la insulina, metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, génesis de arterioesclerosis, crecimiento y diferenciación de los miocitos y células endoteliales, fenómenos inflamatorios y control del apetito, entre otras²; lo que sugiere una asociación con la patogénesis de la cardiopatía coronaria, síndrome metabólico, enfermedades de origen inflamatorio y otras, que se relacionan con afectaciones del sistema vascular³. Algunos fármacos usados en el manejo de dislipidemias, afectan las concentraciones plasmáticas de algunas adipoquinas⁴. Se ha reportado en algunos estudios, que la dosis y el tiempo de exposición son aspectos a considerar⁵; sin embargo, Szotowska *et al* indica, que el tiempo de exposición a estatina, no es determinante⁶.

El tejido adiposo posee propiedades endocrinas, paracrinas y autocrinas, que se fundamentan en la capacidad de secretar elementos peptídicos². Leptina y adiponectina son algunas de las moléculas secretadas por los adipocitos, llamadas en conjunto adipocitoquinas; estas instauran una red extensa de comunicación a partir de la cual se ven modificados algunos procesos biológicos¹⁰.

Leptina

Es una proteína de 16kDa que contiene 167 residuos de aminoácidos, codificada por el gen LEP, su producción por los adipocitos especialmente a nivel subcutáneo, guarda proporción directa con la cantidad de tejido, el índice de masa corporal y el contenido de triglicéridos⁷. Es principalmente secretada por el tejido conectivo graso; sin embargo se ha identificado que también el tejido muscular esquelético, las glándulas salivales submandibular y parótida, y el estómago, secretan esta proteína¹¹.

Leptina favorece la formación de placa ateromatosa, aumenta la presión arterial, producción y activación de células T, macrófagos y neutrófilos, liberación de

IL-6, IL-8, prostaglandina E2 y TNF- α , capacidad citotóxica de las células NK, gasto energético, síntesis de tirotrópina (TRH), hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), oxidación de los ácidos grasos; por lo contrario, disminuye la síntesis, liberación y sensibilidad a la insulina, suprime la producción de glucagón y reduce la absorción de glucosa en los enterocitos¹².

Adiponectina

El tejido adiposo blanco, libera la mayor cantidad de esta hormona de 30 KDa, corresponde a una de las adipoquinas más abundantes en el plasma, en el donde puede circular en forma de tres diferentes complejos, un trímero, un hexámero y un multímero^{3,13}. Esta proteína se relaciona con riesgo cardiovascular y síndrome metabólico¹³, se han descrito menores concentraciones plasmáticas en personas obesas, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia periférica a la insulina y en hombres¹⁴.

Las acciones más representativas corresponden a disminución de la apoptosis de los miocitos cardiacos, producción de TNF- α , IFN- γ , IL-6, proliferación y activación de células T, capacidad fagocítica y adhesión de macrófagos al endotelio vascular, acumulación subendotelial de lípidos, estrés oxidativo, gluconeogénesis y lipogénesis hepática, ingesta de alimentos y por el contrario, aumenta la captación de glucosa y ácidos grasos en hígado, músculo y corazón, actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico, trombólisis, oxidación de ácidos grasos, secreción y sensibilidad periférica a la insulina¹⁵.

Estatinas

Este grupo farmacológico, tiene la capacidad de disminuir las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), mediante el bloqueo competitivo de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), la cual cataliza la conversión de 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A a mevalonato para continuar la síntesis de otros precursores hasta

llegar a colesterol, el cual hace parte de uno de los constituyentes de la porción lipídica de las LDL; secundario a la disminución de colesterol intracelular, se activa la proteína de unión a elementos de respuesta a esterol (SREBP), un factor de transcripción que induce la expresión del gen que codifica para el receptor de LDL hepático, de manera que se aumenta la captación hepática de LDL, lo que contribuye al descenso de las cantidades circulantes en plasma^{16,17}. Las estatinas disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y su depuración vía receptores LDL, por lo que se reducen también los triglicéridos plasmáticos en aproximadamente 10 a 20% y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento de HDL, que puede estar entre el 1 y el 10%¹⁸.

Leptina y adiponectina se relacionan de manera estrecha con riesgo cardiovascular y síndrome metabólico; los pacientes con enfermedades cardiovasculares reciben en su terapéutica, algunos fármacos entre ellos las estatinas, cuyo objetivo terapéutico es el control de las dislipidemias, y al respecto; varios estudios han sugerido impacto o relación de estas con las concentraciones de adipoquinas; sin embargo, no es claro el mecanismo mediante el cual lo hacen y de manera adicional, existen resultados controversiales⁽¹⁹⁻²¹⁾. Por lo anterior, en este estudio se tuvo como objetivo general comparar las concentraciones de leptina y adiponectina, según el régimen de estatina que recibían los participantes al momento de la extracción de la muestra.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación y participantes

La investigación se realizó con 76 participantes, asistentes al programa de paciente crónico, del Hospital San Antonio de Villamaría (Caldas). Se planteó bajo las características de un estudio observacional, transversal, analítico y de nivel relacional. Los criterios de inclusión fueron la aceptación voluntaria a participar en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado; pacientes diagnosticados con dislipidemia por el médico tratante y que estuvieran manejados

farmacológicamente con lovastatina o atorvastatina en cualquier dosificación por lo menos durante un año. Los criterios de exclusión fueron que, al momento de la extracción de la muestra, los participantes estuvieran consumiendo de manera concomitante medicamentos agonistas adrenérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos, fibratos, glucocorticoides, insulina, antipsicóticos y/o estrógenos.

Cuantificación de las concentraciones de leptina y adiponectina

Las auxiliares de enfermería del hospital, tomaron la muestra de sangre a cada paciente, para luego ser almacenadas en el Laboratorio de Bioquímica Aplicada de la Universidad de Caldas. Se realizó la medición de adipocitoquinas mediante la técnica de inmunoensayo (*Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay*) *ELISA sándwich* "DAS" (*Double Antibody Sandwich*) cuantitativa. Se usaron los kits *Leptin-ELISA KAP2281 (DIASource)* y *Adiponectin-ELISA KAPME09 (DIASource)*, para el desarrollo de las pruebas inmunoenzimáticas^{22,23}. La determinación de la concentración se hizo mediante una reacción colorimétrica, usando el equipo lector de micro *ELISA (TitertekMultiscan™)* a una absorbancia de 450 nm.

Análisis de datos

Se establecieron tres grupos de análisis: Lovastatina 20 mg/ día; atorvastatina 20 mg/ día y atorvastatina 40 mg/ día. Se asumió un valor alfa de 0,05 y posterior a los resultados de las pruebas de normalidad; se aplicaron los estadígrafos no paramétricos *H- Kruskal Wallis* y *U Mann – Whitney* según la agrupación. Finalmente se aplicó la prueba de Spearman, para las pruebas de correlación. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences* por sus siglas en inglés) versión 25 de la empresa IBM- Estados Unidos²⁴.

Datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas

El sexo, edad, índice de masa corporal y medicamentos consumidos al momento de la

extracción de la muestra de sangre, fueron datos obtenidos de la historia clínica. La información se registró en un archivo de Excel, que posteriormente se importó a uno de almacenamiento genérico del programa SPSS.

Consideraciones éticas

Este estudio adaptó las normas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1975 y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia²⁵. Fue autorizado por el comité de bioética del Hospital y los participantes voluntariamente aceptaron participar, mediante la firma del consentimiento.

RESULTADOS

30 voluntarios consumían 20 mg/ día de lovastatina, 26 consumían 20 mg/ día de atorvastatina y los 20 restantes consumían 40 mg/ día de atorvastatina. La edad promedio de quienes consumían lovastatina 20 mg/día, era de 61,96 años; de quienes consumían atorvastatina 20 mg/día, 64,3 años y por último; los que consumían atorvastatina 40 mg/ día, tenían un promedio de edad de 65,35 años. Se identifica un mayor promedio de edad en el grupo atorvastatina 40 mg/ día; así como también, se identificó en este grupo de análisis, el máximo de edad en los participantes, con una diferencia de 7 años respecto al máximo de edad del grupo lovastatina. El P50 fue mayor en los participantes que consumían atorvastatina en cualquier dosificación, frente a quienes consumían lovastatina.

El promedio de IMC (índice de Masa Corporal) fue de 25,1 en los participantes que consumían lovastatina, 25,8 en quienes consumían atorvastatina 20mg/día y 26,7 en quienes estaban intervenidos con atorvastatina 40 mg/día. El mayor promedio de IMC se encontró en los participantes que consumían 40 mg/ día de atorvastatina, seguido de quienes consumían atorvastatina 20 mg/ día; y por último, lovastatina 20 mg/día. Los mayores P50 se identificaron en los participantes que consumían atorvastatina en cualquier dosificación; y el mayor P75 en el grupo lovastatina 20 mg/ día.

Los participantes de este estudio, además de las estatinas consumían otros medicamentos de

manera concomitante. En el grupo lovastatina, los otros medicamentos más consumidos eran asa, seguido de enalapril, omeprazol, hidroclorotiazida y losartán. Los participantes del grupo atorvastatina 20 mg/día, consumían con mayor frecuencia hidroclorotiazida, seguido de asa, losartán, levotiroxina, enalapril, omeprazol y metformina; y por último, los participantes del grupo atorvastatina 40 mg/ día, consumían con mayor frecuencia, asa e hidroclorotiazida, seguido de enalapril, losartán, omeprazol y metformina.

A los participantes, se les midieron las concentraciones en sangre de leptina y adiponectina (Tabla 1). Las concentraciones (ng/ml) de leptina en los tres grupos de análisis, fue estadísticamente similar: Lovastatina 20 mg/ día: 8,70 – Atorvastatina 20mg/día: 16,48 - Atorvastatina 40 mg/día: 17,93; sin embargo, se identifican medidas de tendencia central de leptina, superiores en quienes consumían atorvastatina en cualquier dosificación. P50 y el P75 fueron mayores en quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día, seguido de quienes consumían atorvastatina 20 mg/ día y por último, quienes estaban intervenidos con lovastatina 20 mg/ día. Es de interés que en los participantes que consumían atorvastatina 40 mg / día, el P50 de las concentraciones de leptina, fue más del doble frente a quienes consumían lovastatina (Tabla 1 y Figura 1).

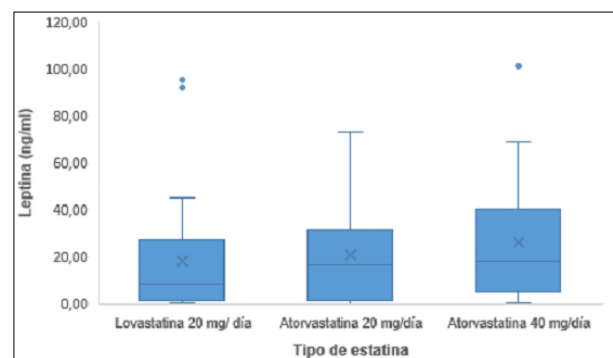


Figura 1. Cajas y bigotes. Concentración sérica de leptina frente al régimen de estatina.

La mayor mediana (P50) de adiponectina, se encontró en los participantes que consumían atorvastatina 20mg/ día (8191,5), seguido del grupo lovastatina 20 mg/ día (8103,0) y por último, en quienes estaban intervenidos con atorvastatina 40 mg/ día (3156,1), en los que además; se identificó que P50 fue menos de la mitad de las

concentraciones halladas en los participantes que consumían otros regímenes de estatina. P50 entre quienes consumían lovastatina y atorvastatina 20 mg / día, fue estadísticamente similar (Tabla 1 y Figura 2).

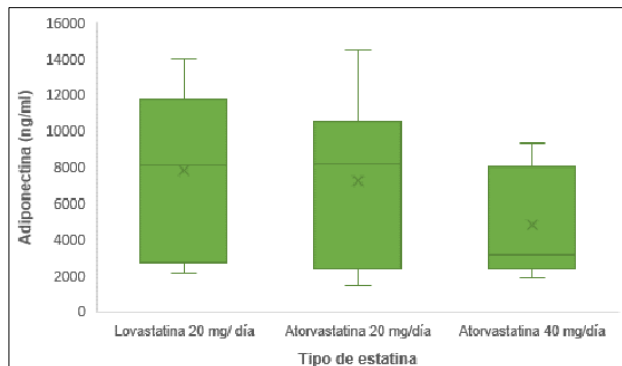


Figura 2. Cajas y bigotes. Concentración sérica de adiponectina frente al régimen de estatina.

En el grupo lovastatina fueron frecuentes las concentraciones de leptina entre 1-15ng/ml (rango normal), seguido de concentraciones superiores a 15 ng/ml. Mientras que, en los participantes del grupo atorvastatina en cualquier dosificación, las concentraciones de leptina más frecuentes fueron superiores a 15 ng/ml. Para los tres grupos de análisis, las concentraciones inferiores a 1 ng/ml de leptina, se hallaron en menor proporción respecto a concentraciones en rango normal y superior.

No se hallaron concentraciones de adiponectina superiores a 30.000 ng/ml en ningún grupo de análisis; y en cambio se observó, que los participantes con concentraciones entre 5000 y 30.000 ng/ml (rango normal), superaron a los que tenían concentraciones inferiores a 5000 ng/ml en los grupos lovastatina y atorvastatina 20 mg/día; a diferencia de los participantes que consumían atorvastatina 40 mg/ día, en quienes las concentraciones más frecuentes se caracterizaron por ser inferiores a 5000 ng/ml.

Finalmente, con relación a los grupos de estudio y en contraste con los valores séricos de referencia de adiponectina; se aprecia que tuvieron mayores concentraciones en rango normal, quienes consumían lovastatina 20 mg/ día, que quienes consumían atorvastatina en cualquier régimen; de

Tabla 1. Régimen de estatina frente a concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

manera adicional se observó, que mayor dosis de atorvastatina se relaciona con concentraciones inferiores a 5000 ng/ml.

Como se presenta en la Tabla 2, al analizar los resultados plasmáticos de leptina según la intervención farmacológica, se identificó que existen diferencias entre los grupos de estudio; sin embargo, éstas no fueron estadísticamente significativas, de modo que las concentraciones plasmáticas de leptina fueron similares e independientes del medicamento y/o dosificación. Grupos de exposición: Lovastatina 20mg/día Vs Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,322$), grupos Lovastatina Vs Atorvastatina independiente de la dosis ($p=0,195$) y grupos Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,506$).

Respecto a las concentraciones séricas de adiponectina, como se muestra en la Tabla 2; se observó que no existe relación estadísticamente significativa entre el tipo y/o dosificación de atorvastatina, respecto a los grupos de exposición: Lovastatina Vs Atorvastatina independiente de la dosis ($p=0,085$); y grupos, Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,073$); Sin embargo, frente al análisis de los grupos Lovastatina Vs Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día, se hallaron diferencias significativas, consistentes en concentraciones séricas menores de adiponectina, para quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,047$).

			Media (IC 95%)	EEM	Moda	DE	Mínimo	Máximo	Percentiles		
									25	50	75
Lovastatina 20 mg / día	Leptina ng/ml	n= 30	18,36 (9,52-27,22)	4,52	0,51	24,73	0,51	95,36	1,34	8,70	27,08
	Adiponectina ng/ml		7832,2 (6375,7-9288,7)	743,1	2142,8	407,02	2142,8	13973,0	2697,3	8103,0	11744,8
Atorvastatina 20 mg / día	Leptina ng/ml	n= 26	21,10 (13,04-29,18)	4,12	0,00	21,00	0,00	73,00	1,61	16,48	31,90
	Adiponectina ng/ml		7272,9 (5659,3-8886,6)	823,3	2346,8	419,80	1416,2	14500,0	2346,8	8191,5	10554,0
Atorvastatina 40 mg / día	Leptina ng/ml	n= 20	26,31 (14,74-37,89)	5,91	0,35	26,41	0,35	101,31	5,36	17,93	40,01
	Adiponectina ng/ml		4827,9 (3559,5 – 6096,4)	647,1	1867,8	289,41	1867,8	9318,0	2372,6	3156,1	8050,0

*IC: Intervalo de Confianza al 95%. EEM: Error Estándar de la Media. DE: Desviación Estándar.

Tabla 2. Análisis relacional. Régimen de estatina Vs concentraciones séricas de leptina y adiponectina

		Leptina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)		
		Media	Mediana	P Valor*	Media	Mediana	P Valor*
Lovastatina 20 mg/ día	n= 30	18,36	8,7	0,322	7832,2	8103,0	0,047
Atorvastatina 20 mg/ día	n= 26	21,1	16,48		7272,9	8191,5	
Atorvastatina 40 mg/día	n= 20	26,31	17,93		4827,9	3156,1	
				P Valor**			P Valor**
Lovastatina	n= 30	18,36	8,7	0,195	7832,2	8103,0	0,085
Atorvastatina	n= 46	23,37	16,48		6209,9	7495,5	
				P Valor**			P Valor**
Atorvastatina 20 mg/ día	n= 26	21,1	16,48	0,506	7272,9	8191,5	0,073
Atorvastatina 40 mg/día	n= 20	26,31	17,93		4827,9	3156,1	

*Estatígrafo utilizado: *H-Kruskal-Wallis*. **Estatígrafo utilizado; *U-Mann-Whitney*.

Se aplicó el Coeficiente de Correlación de Spearman, que dio como resultado= -0,389, con un p-valor de 0,001, lo que indica relación inversa entre las concentraciones de leptina y adiponectina; esto es que, a menores concentraciones séricas de leptina, mayores concentraciones de adiponectina. Otras correlaciones arrojan como resultado, relación directa entre las concentraciones de leptina y el IMC; sin embargo, no fue significativa $p=0,112$ y correlación inversa entre leptina y la edad $p= 0,064$. De otro modo, respecto a las correlaciones entre las concentraciones de adiponectina y la edad, se observa correlación directa $p= 0,197$ e inversa con el IMC $p= 0,692$.

Se hallaron las concentraciones de leptina y adiponectina, diferenciadas por sexo y clasificación del IMC; y se aplicaron los estadígrafos correspondientes para el análisis relacional. En promedio para los tres grupos de análisis, según la intervención y régimen terapéutico de estatinas, las mujeres tuvieron concentraciones significativamente superiores de leptina, frente a los hombres ($p=0,018$), y no se identificaron diferencias significativas respecto a las concentraciones de adiponectina frente al sexo ($p=0,733$).

El IMC no influyó de manera significativa en las concentraciones plasmáticas de leptina ($p=0,353$), ni adiponectina ($p=0,663$); sin embargo, se

identificaron promedios mayores de leptina en los participantes obesos.

DISCUSIÓN

Las concentraciones superiores a 15 ng/ml de leptina, fueron más frecuentes en los participantes que consumían atorvastatina; y aún más, en quienes consumían 20 mg/ día; sin embargo, no hubo diferencias significativas respecto a las concentraciones de leptina, frente al régimen de estatina. Se han registrado pocos estudios en los que se relacionen los efectos de las estatinas y específicamente lovastatina y/o atorvastatina sobre las concentraciones séricas de leptina, en los estudios realizados por Bulcão *C et al* y Velarde *G et al*, se aportó evidencia en la cual se sugiere que no se relaciona el nivel de leptina con la estatina administrada a los participantes^{19,26}, pero en cambio se han descrito de manera amplia múltiples factores que se relacionan con la cantidad plasmática de leptina y que pudieron influir en estos resultados.

Los participantes con promedios de IMC superior al valor normal de referencia, en su mayoría estaban consumiendo atorvastatina y quienes consumían 20 mg/día registraron los mayores promedios de IMC; lo que se ha descrito ampliamente como un factor correlacionado de manera directa con las concentraciones plasmáticas de leptina²⁷. La estimulación dada por estrógenos y la mayor cantidad de tejido graso subcutáneo de las mujeres, a menudo se han descrito como factores relacionados con mayores concentraciones circulantes de leptina, y debe indicarse que para cada grupo de análisis de este estudio, las mujeres siempre fueron mayoría; además, los participantes intervenidos con atorvastatina independiente de la dosis, proporcionalmente estuvieron representados por mayor cantidad de mujeres respecto a quienes estaban intervenidos con lovastatina; probablemente la influencia del sexo estuvo a favor de las cifras halladas de leptina²⁸. El mayor promedio (67,9 años) de edades, se halló en los participantes con concentraciones de leptina inferiores, respecto a los valores de referencia; varios estudios han aportado datos en los que se evidencia una correlación inversa entre la edad y las

concentraciones de leptina; al igual que la reportada en este estudio²⁹.

En los tres grupos de análisis se identificó una importante frecuencia de concentraciones inferiores de adiponectina, respecto a los valores de referencia. Las concentraciones en rango inferior, fueron más frecuentes en quienes consumían atorvastatina, y a su vez en quienes recibían dosis mayores de este medicamento; lo que concuerda con las conclusiones de otros estudios, en los que evaluaron el impacto de algunas estatinas sobre las concentraciones de adiponectina^{6,30}; sin embargo, los resultados no son concluyentes, en la medida que otras investigaciones han citado que por el contrario, las estatinas elevan las concentraciones de adiponectina^{31,32}; y otros han sugerido que no existe ningún tipo de influencia³³. Los resultados disímiles al respecto, se enmarcan en la multicausalidad e influencia de otros factores en la actividad secretora del tejido graso y en esta medida, puede aportar datos importantes para la comunidad científica, que los participantes de este estudio, que consumían atorvastatina en cualquier dosificación, tenían promedios de edades mayores; y se ha visto una correlación inversa entre la edad y la diponectinemia³⁴.

En cuanto al IMC fue similar entre quienes resultaron con concentraciones de adiponectina normales e inferiores, frente a los valores de referencia. Tuvieron un IMC superior a 24,9 con mayor frecuencia, quienes consumían atorvastatina en cualquier dosificación; y aunque no fue un hallazgo significativo estadísticamente en este estudio, se identificó una relación inversa entre éstas variables (IMC y adiponectinemia), como también lo describió Viso Miguel *et al* en su estudio³⁵ y se ha puesto de manifiesto que, la obesidad induce la disminución en la expresión del gen de adiponectina³⁶. Respecto al sexo, en general los hombres tuvieron mayor promedio de concentraciones de adiponectina en este estudio; sin embargo, la testosterona se ha asociado con menor adiponectinemia³⁵. Frente a la incongruencia respecto a lo reportado en la literatura, vale la pena mencionar que los menores promedios de concentraciones de adiponectina, lo tuvieron en conjunto quienes consumían atorvastatina, que

además tenían en su mayoría, promedios superiores de edades e IMC; y como se mencionó con antelación, estas últimas se correlacionan de manera inversa con la adiponectinemia, lo que pudo ser más influyente en los resultados³⁷. Algunos estudios han puesto de manifiesto a la hipertensión arterial, como un factor que se relaciona, con concentraciones plasmáticas menores de adiponectina³⁸; congruente con lo anterior, en este estudio; a la mayoría de quienes consumían antihipertensivos, se les identificó un nivel inferior a 5000 ng/ml de adiponectina en suero.

La farmacocinética de las estatinas es un factor a considerar en los efectos farmacológicos, y es fundamental reconocer que en este estudio los participantes que consumían de manera concomitante con estatina mayor cantidad de bloqueadores CYP3A4 eran los del grupo lovastatina, seguido del grupo atorvastatina 20 mg/día y por último los del grupo atorvastatina 40 mg/día^{39,40}; lo anterior debe tenerse en cuenta en la medida que CYP3A4 es responsable de la biotransformación hepática, tanto de lovastatina como atorvastatina, y de manera adicional, se ha descrito una amplia eliminación presistémica de lovastatina y en menor medida de atorvastatina generada por esta isoforma enzimática; además la oxidorreducción, genera alrededor del 70% de metabolitos activos de atorvastatina, de modo que el tratamiento concomitante con bloqueadores CYP3A4, puede generar modificaciones en las concentraciones plasmáticas de ambas estatinas; que probablemente influyeron en sus efectos lipídicos así como en los extralipídicos y cabe aclarar, que establecer el impacto real sobre las concentraciones plasmáticas es un fenómeno complejo y multifactorial, que sería importante considerar entre los objetivos farmacocinéticos de otros estudios⁴¹.

En un estudio se reportó que el consumo de verapamilo (Bloqueador CYP3A4 y de glicoproteína P), concomitante con estatina; elevó el AUC de lovastatina en 2,3 a 4 veces, y el de atorvastatina también lo elevó; sin embargo no fue cuantificada dicha elevación⁴². De otro modo, el estudio de Hirota *et al* concluyó, que el consumo no propiamente de losartán, pero si de temlisartán y

valsartán en conjunto con atorvastatina, aumentó el AUC de esta última; y que el consumo de amlodipino concomitante con simvastatina, aumentó su AUC; al respecto debe precisarse, que simvastatina es estructuralmente similar a lovastatina; lo que le confiere características semejantes en cuanto a su solubilidad; de manera adicional, se administra también en su forma lactona, que difunde con facilidad a través de las membranas, es sustrato de CYP, de glicoproteína P y sus formas hidroxiladas requieren igualmente, del transportador OATP1B1 para atravesar membranas; por lo anterior es probable que asimismo, la administración conjunta de lovastatina con amlodipino, pueda también elevar el AUC de lovastatina⁴³. Otro aspecto relevante y que pudo influir en los resultados de este estudio, consiste en que quienes mayor cantidad de fármacos inhibidores de glicoproteína P consumían de manera concomitante con estatinas; son los del grupo lovastatina, seguido del grupo atorvastatina 40mg/ día y por último atorvastatina 20 mg/día⁴⁴; y debe tenerse en cuenta a la luz de los resultados de este estudio, la afectación que se pudo generar sobre las concentraciones plasmáticas, no solo por la dificultad para acceder a la circulación sistémica, sino también por el impacto en la eliminación biliar; lo que pudo haber condicionado los efectos farmacológicos en general; y por supuesto, los evaluados en este estudio⁴².

En el entendido de que el nivel plasmático de adipocitoquinas, es un aspecto multifactorial, y que se desconocen en este estudio características como el tipo de dieta, actividad física, tabaquismo, estados fisiopatológicos como enfermedades de tipo inflamatorio, con compromiso metabólico, entre otras; y posibles variaciones genéticas que afecten no solo la secreción de hormonas por parte del tejido graso, sino también, la captación intracelular, el metabolismo y la eliminación de medicamentos⁴⁵; se asumen los anteriores aspectos como una limitación adicional al estudio retrospectivo y al diseño transversal y no longitudinal del estudio, en el que se pudiera controlar estas covariables; así como también, la muestra reducida pudo influir en el análisis estadístico. Otro importante aspecto limitante en este estudio, fue la falta de información respecto a la adherencia farmacológica; así como, las

condiciones de administración de estatinas, en términos de horarios y posibles interacciones fisicoquímicas y farmacocinéticas de importancia.

En conclusión, el tipo y dosis de estatina, no se relacionan con las concentraciones de leptina; sin embargo, respecto a adiponectina, se identificó que la dosis de 40 mg/ día de atorvastatina, tiene relación con concentraciones inferiores; de otro modo, por el mayor consumo concomitante de bloqueadores CYP3A4 y de glicoproteína P pudo ser que se tuviera mayor incremento de AUC de lovastatina, respecto a atorvastatina; y asimismo, desde la perspectiva farmacocinética, pudieron verse favorecidos los efectos extralipídicos; sin embargo, como también se mencionó, otras variables como el sexo, edad, dieta, actividad física, consumo de tabaco, morbilidad, variabilidad genética, entre otras; pudieron haber afectado las acciones farmacológicas relacionadas con las concentraciones de leptina y adiponectina

La producción de adipocitoquinas y sus niveles séricos, está influenciada por múltiples fenómenos; por esta razón debe continuarse investigando, para dilucidar relaciones causales y porque no; predecir aspectos biológicos con la intención de generar aplicación terapéutica a futuro.

DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos que somos independientes a las instituciones financiadoras, comerciales y de apoyo, y que para este estudio no han incidido intereses o valores distintos a los que usualmente tiene la investigación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Primer autor: conceptualización, diseño metodológico, redacción, análisis estadístico, lectura de comprobación final.

Segundo autor: conceptualización, revisión técnica crítica, revisión lingüística y lectura de comprobación final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* 2009;24(4):415-21. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000400004.
2. Quenan YE, Osorio JH. Relación entre obesidad, adipocitoquinas y osteoatrosis: Una revisión. *Univ Salud.* 2017;19(3):410-8. Doi: <https://doi.org/10.22267/rus.171903.103>.
3. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:151-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.004>
4. Noguchi T, Kobayashi J, Yagi K, Nohara A, Yamaaki N, Sugihara M, et al. Comparison of effects of bezafibrate and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and adipocytokine levels in dyslipidemic subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: Results from a crossover study. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):165-70. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.012>.
5. Sahebkar A. Head-to-head comparison of fibrates versus statins for elevation of circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2013;62(12):1876-85. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.017>
6. Szotowska M, Czerwińska B, Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Effect of Low-Dose Atorvastatin on Plasma Concentrations of Adipokines in Patients with Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(4):226-32. Doi: <https://doi.org/10.1159/000332403>.
7. Mayorga MP. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med.* 2007;15(2):225-42. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v15n2/V15n2a10.pdf>.

8. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairet C, Maldonado M, et al. Funciones Endocrinas del Tejido Adiposo. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2006;4(1):15-21. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102006000100003.
9. Torres DG, González MFC, Morales RC, Rodríguez MB, Arteaga IR. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Rev Finlay.* 2011;1(2):131-51. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/articloe/view/39/1209>.
10. Alhadeff AL, Conway SM, Ong ZY, Wald HS, Roitman MF, Grill HJ. Central leptin signaling transmits positive valence. *Brain Res.* 2019;1724:1-23. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146441>.
11. Solberg R, Aas V, Thoresen GH, Kase ET, Drevon CA, Rustan AC, et al. Leptin expression in human primary skeletal muscle cells is reduced during differentiation. *J Cell Biochem.* 2005;96(1):89-96. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.20521>.
12. Zhang Y, Chua S. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017;8(1):351-69. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c160041>.
13. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med Interna México.* 2017;33(6):770-7. Doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1672>.
14. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92. Doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29126>.
15. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1-17. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18061321>.
16. Lestavel S, Fruchart JC. Lipoprotein receptors. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr.* 1994;40(4):461-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8061563/>.
17. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Fruchart JC, Tailleux A, Fiévet C, Auwerx J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase. *FEBS Lett.* 1999;452(3):160-4. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)00632-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(99)00632-8).
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
19. Velarde GP, Choudhary N, Bravo-Jaimes K, Smotherman C, Sherazi S, Kraemer DF. Effect of atorvastatin on lipogenic, inflammatory and thrombogenic markers in women with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(2):634-40. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.10.002>.
20. Qu H-Y, Xiao Y-W, Jiang G-H, Wang Z-Y, Zhang Y, Zhang M. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res.* 2009;26(4):958-64. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-008-9798-6>.
21. Sahebkar A, Giua R, Pedone C. Impact of Statin Therapy on Plasma Leptin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials: Impact of statin therapy on leptin plasma concentration: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6):1674-84. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13086>.
22. Adiponectin-ELISA KAPME09 [Internet]. DIASource; 2020. Disponible en: <https://www.diasource-diagnostics.com/IVD->

Products/ImmunoAssays/Diabetes-Metabolism/Adiponectin/Adiponectin-ELISA-96-tests

23. Leptin-ELISA KAP2281 [Internet]. DIASource; 2020. Disponible en: [https://www.diasource-diagnostics.com/IVD-](https://www.diasource-diagnostics.com/IVD-Products/ImmunoAssays/Diabetes-Metabolism/Leptin/Leptin-ELISA-96-tests)

Products/ImmunoAssays/Diabetes-Metabolism/Leptin/Leptin-ELISA-96-tests

24. IBM SPSS Software [Internet]. 2021 [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ibm.com/co-es/analytics/spss-statistics-software>

25. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993 - Colombia [Internet]. www.redjurista.com. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.redjurista.com/Documents/resolucion_8430_de_1993.aspx

26. Bulcão C, Giuffrida FMA, Ribeiro-Filho FF, Ferreira SRG. Are the beneficial cardiovascular effects of simvastatin and metformin also associated with a hormone-dependent mechanism improving insulin sensitivity? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):229-35. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000042>.

27. Morales Clavijo M, Carvajal Garcés CF. Obesidad y resistencia a la leptina. *Gac Médica Boliv.* 2010;33(1):63-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v33n1/a13.pdf>.

28. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4406-13. Doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954050>.

29. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3909-13. Doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923837>.

30. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Park JB, Kim SJ, et al. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;146(3):319-25. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.002>.

31. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Gómez-Guerrero C, Masramon X, de Teresa E, Farsang C, et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk. *Eur J Pharmacol.* 2008;586(1-3):259-65. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.042>.

32. Buldak L, Dulawa-Buldak A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(11):805-13. Doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CP201735>.

33. Al-Azzam SI, Alkhateeb AM, Alzoubi KH, Alzayadeen RN, Ababneh MA, Khabour OF. Atorvastatin treatment modulates the interaction between leptin and adiponectin, and the clinical parameters in patients with type II diabetes. *Exp Ther Med.* 2013;6(6):1565-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2013.1347>.

34. Krysiak R, Żmuda W, Marek B, Okopień B. Age may determine the effect of hypolipidemic agents on plasma adipokine levels in patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):271-6. Doi: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2016.0019>.

35. Viso M, Porrello B, Rauseo D, Reverón D, Rivas B, Galdona E, et al. Adiponectina y su relación con obesidad, insulinorresistencia y síndrome metabólico en adultos de la cohorte cdc de canarias en Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013;11(2):76-86. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000200004.

36. Greenhill C. Obesity-induced hypermethylation of adiponectin gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):504-504. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8585>.
37. Khan UI, Wang D, Sowers MR, Mancuso P, Everson-Rose SA, Scherer PE, et al. Race-ethnic differences in adipokine levels: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Metabolism.* 2012;61(9):1261-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.02.005>.
38. Stepien M, Stepien A, Banach M, Wlazel RN, Paradowski M, Rizzo M, et al. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. *Angiology.* 2014;65(4):333-42. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0003319713485807>.
39. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):462-71. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000001089>.
40. Krasulova K, Holas O, Anzenbacher P. Influence of Amlodipine Enantiomers on Human Microsomal Cytochromes P450: Stereoselective Time-Dependent Inhibition of CYP3A Enzyme Activity. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem.* 2017;22(11):1-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22111879>.
41. Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol.* 2015;15(1):22-7. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(15\)70121-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(15)70121-4).
42. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp.* 2012;36(2):97-108. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2011.02.010>.
43. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug*
- Metab Toxicol.* 2020;16(9):809-22. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634>
44. Gallo P, De Vincentis A, Pedone C, Nobili A, Tettamanti M, Gentilucci UV, et al. Drug-drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2019;65:51-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.002>.
45. Guan Z-W, Wu K-R, Li R, Yin Y, Li X-L, Zhang S-F, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):858-67. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13025>