



# DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE FERRITINA Y CININÓGENO EN PACIENTES CON PREDIABETES

## DETERMINATION OF SERUM LEVELS OF FERRITIN AND HUMAN KININOGEN IN PREDIABETES PATIENTS

Luis Fernando López Soto<sup>1\*</sup>, José Manuel Galván Moroyoqui<sup>1\*</sup>, María del Carmen Candia-Plata<sup>1</sup>, Ana Lourdes Mata-Pineda<sup>1</sup>, María de Fátima Romero Ayala<sup>2</sup>, Gerardo Álvarez-Hernández<sup>1</sup>, Adriana Soto-Guzmán<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora Campus Hermosillo. Luis Encinas y Rosales S/N, Colonia Centro, C.P. 83000, Hermosillo, Sonora, México.

<sup>2</sup> Hospital Psiquiátrico Cruz del Norte. Luis Donald Colosio y Carlos Quintero Arce, Colonia El Llano, C.P. 83230, Hermosillo, Sonora, México.

### RESUMEN

Se ha reportado incremento de Ferritina Sérica (FS) en individuos con estados inflamatorios crónicos tales como diabetes y cáncer. Se ha relacionado a cininógeno (HK) en hipertensión arterial, la cual se ha observado modificada desde etapas tempranas de la diabetes. El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles de FS y HK en prediabetes. Se incluyeron 103 sujetos en 2 grupos (prediabetes y control). Se observó una elevación de FS (178.66 [± 63.18] vs 81.41 [± 6.92] µg/L,  $p < 0.0001$ ) y una disminución de HK (456.14 [± 137.67] vs 565.21 [± 112.28] ηg/mL,  $p = 0.0002$ ) en pacientes con prediabetes vs sujetos control. Mediante análisis univariado se observó que FS mostró asociación negativa con HK ( $\beta = -0.0002$ ,  $p < 0.0369$ ), además se observó asociación positiva FS-sístole ( $\beta = 0.0061$ ,  $p = 0.0354$ ) y FS-diástole ( $\beta = 0.0090$ ,  $p = 0.0369$ ). Sin embargo, se mostró tendencia a asociación negativa de HK-sístole ( $p = 0.052$ ) y HK-diástole ( $p = 0.0823$ ). En conclusión, nuestros resultados muestran que existe un incremento en los niveles séricos de FS y disminución de HK en pacientes con prediabetes.

**Palabras Clave:** Cininógeno, Ferritina Sérica, Prediabetes.

### ABSTRACT

It has been reported increased Serum Ferritin (SF) in chronic inflammatory conditions such as diabetes and cancer. Kininogen (HK) has been related to hypertension, which shows alterations from early stages of diabetes. The aim of this study was to determine SF and HK levels in prediabetes. One hundred and three subjects were included in two groups (prediabetes patients and control). We found an elevation of SF (178.66 [± 63.18] vs 81.41 [± 6.92] µg/L,  $p < 0.0001$ ) and reduction of HK (456.14 [± 137.67] vs 565.21 [± 112.28] ηg/mL,  $p = 0.0002$ ) levels in prediabetes patients compared with control subjects. SF show negative association with HK ( $\beta = -0.0002$ ,  $p < 0.0369$ ), we also observed positive association between SF-systolic pressure ( $\beta = 0.0061$ ,  $p = 0.0354$ ) and SF-diastolic pressure ( $\beta = 0.0090$ ,  $p = 0.0369$ ). However, our results show a negative trend of HK-systolic pressure ( $p = 0.052$ ) and HK-diastolic pressure ( $p = 0.0823$ ). In conclusion, our results show that SF levels are increased and serum HK is

decreased in prediabetes patients.

**Keywords:** Human Kininogen, Prediabetes, Serum Ferritin.

### INTRODUCCIÓN

La prediabetes se define como una condición intermedia entre la glicemia que permite establecer el diagnóstico de diabetes y la glicemia normal. Dicha condición se identifica cuando la glicemia en ayuno es de 100 - 125 mg/dL y/o la glicemia posprandial a las 2 h es de 140 - 199 mg/dL (ADA, 2017). La prediabetes también puede ser identificada si la concentración de HbA1c está entre 5.7 - 6.4 %. La prediabetes es un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (IDF, 2015). Anualmente, del 5 - 10 % de las personas diagnosticadas con este desorden glicémico desarrollarán DM2, aunque eventualmente el 70 % de los individuos con prediabetes tendrán DM2 (Tabák *et al.*, 2012).

Aún cuando la prediabetes es un estado disglucémico subclínico, los pacientes pueden presentar alteraciones en los lípidos sanguíneos y elevación de compuestos prooxidantes. Uno de estos compuestos es la ferritina sérica (FS), una proteína con alto contenido de hierro (Fe) que se utiliza frecuentemente como marcador clínico de patologías tales como neoplasias, osteoartritis y DM (Wang *et al.*, 2010). Estudios realizados en varios grupos étnicos describen la asociación positiva entre FS y pacientes con prediabetes, y sugieren que la elevación de esta molécula es un factor de riesgo en esta población para desarrollar DM2, sin embargo, la relación clínica entre FS y el desarrollo de prediabetes no se ha dilucidado completamente (Sharifi *et al.*, 2008; Cheung *et al.*, 2013; Aregbesola *et al.*, 2015; Meng *et al.*, 2017).

Se ha propuesto a FS como un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con prediabetes, esto debido a que el riesgo aumenta cuando hay un incremento importante en los niveles de Fe sanguíneo (Mainous III *et al.*, 2014). Adicionalmente, cuando incrementan los niveles de Fe, aumenta la tasa de lipólisis y con ello los ácidos grasos libres, que a su vez favorecen la resistencia a la insulina (RI) y disminuyen la captación tisular de glucosa (Arredondo *et al.*, 2011).

El riesgo cardiovascular, es mayor en pacientes con prediabetes comparado con personas normoglicémicas

\*Autor para correspondencia: Adriana Soto-Guzmán  
Correo electrónico: adriana.soto@unison.mx

Recibido: 04 de septiembre de 2017

Aceptado: 30 de noviembre de 2017

(Esper *et al.*, 2008). La disfunción endotelial (DE) y la aterosclerosis que desarrollan los pacientes con prediabetes favorecen al incremento del estrés oxidativo, la RI y el síndrome metabólico (Esper *et al.*, 2008).

La DE es un evento inicial en la patogénesis de la aterosclerosis y está íntimamente relacionada con la angiogénesis patológica (Goveia *et al.*, 2014), un proceso de síntesis de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes normalmente regulado por la participación equilibrada de moléculas pro-angiogénicas y anti-angiogénicas, como HK (Folkman, 2007).

HK es una glicoproteína plasmática que participa como cofactor en la cascada de coagulación intrínseca y ha sido relacionada con angiogénesis, un proceso necesario para revertir la DE (Coffman *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2013; Flegg *et al.*, 2015). HK forma parte del Sistema caliceína/cinina (KKS), el cual interviene en una amplia gama de actividades biológicas en las que destaca la reducción de tensión arterial. Estudios recientes han relacionado a la hipertensión arterial con alteraciones en el sistema KKS, sin embargo, el mecanismo molecular de este proceso dismetabólico no se ha descrito completamente (Chao *et al.*, 2014; Papageorgius *et al.*, 2014).

Estudios *in vitro*, mostraron que la interacción entre HK y FS modula la diferenciación de las células endoteliales y consecuentemente la angiogénesis (De-Domenico *et al.*, 2009; Colman *et al.*, 2010; Kushner *et al.*, 2013); esta relación funcional entre ambas moléculas y la evidencia de que los pacientes con DM2 tienen niveles elevados de FS (Akter *et al.*, 2017; Gao *et al.*, 2017) destacan la necesidad de evaluar la posible asociación entre los niveles de FS y de HK en pacientes en etapas tempranas de disglucemia. Por lo que el propósito de este estudio fue el determinar los niveles de FS y HK en pacientes con prediabetes, esto con la finalidad de contribuir en la comprensión de la participación del binomio FS-HK en la prediabetes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y grupos de estudio

Este estudio transversal analítico tuvo una duración de un año y fue aprobado previamente por el Comité de Bioética en Investigación del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, en acuerdo con los estándares de ética de la declaración de Helsinki, mediante el uso de un consentimiento informado donde se indican los procedimientos a realizar y los riesgos que conllevan. Los participantes fueron seleccionados en un muestreo no probabilístico por conveniencia, que consistió en invitar a adultos entre 23 - 75 años de edad, que acudieron al Laboratorio de Bioquímica Clínica del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora. Se contó con la participación voluntaria de 34 adultos con prediabetes, de 24 - 75 años de edad, de ambos sexos, residentes de Hermosillo, Sonora. El diagnóstico de prediabetes se realizó de acuerdo con los criterios recomendados por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de prediabetes (American Diabetes Association,

2017). Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes fueron comparados con los de un grupo de 69 adultos normoglicémicos, de 23 a 68 años.

No se incluyeron pacientes o sujetos control cuyo historial clínico revelara antecedentes quirúrgicos durante los seis meses previos a su participación en el estudio, o que presentaran condiciones de salud que influyeran en los niveles de FS y Fe (cáncer, enfermedad hepática, anemia ferropénica, entre otras) o haber recibido algún tratamiento con anti-inflamatorios esteroideos, suplementos alimentarios con Fe o antioxidantes.

### Colección de muestras sanguíneas

A cada uno de los participantes en ayuno de 10 - 12 h, se les tomó una muestra sanguínea por punción venosa en tubos al vacío adicionados con EDTA y en tubos sin aditivo. El suero fue empleado para determinar lípidos totales, química sanguínea y marcadores de inflamación.

### Determinación de parámetros de bioquímica clínica

Se determinó la concentración de glucosa, proteínas totales, albúmina, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol, HDL y LDL mediante métodos colorimétricos y/o enzimáticos de la casa comercial RANDOX®. Todas las cuantificaciones se realizaron conforme se indica en el inserto del proveedor correspondiente a cada prueba.

### Medición de ferritina sérica y cininógeno

La medición de FS y HK se realizó mediante el método enzimático colorimétrico, para la determinación cuantitativa de FS, se utilizó el kit comercial ELISA Cat. No. 1810, de Alpha Diagnostic Internacional® y para la cuantificación de HK se utilizó el kit comercial de ELISA Cat. No. Ab108875, de AB-CAM®.

### Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico NCSS 9 statistical software (NCSS 9 Statistical Software 2013, NCSS LCC, Kaysville, UT, USA). La distribución de los valores de las variables clínicas, bioquímicas y antropométricas fueron analizadas utilizando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para el grupo control y Shapiro para el grupo de pacientes con prediabetes. Para el análisis de homocedasticidad se realizó la prueba de Levene. Las diferencias entre grupos fueron analizadas utilizando la prueba T de Student para variables continuas con distribución normal o por la prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas con distribución no normal. Las asociaciones entre los parámetros clínicos, bioquímicos y antropométricos con los niveles de FS y HK sérica de los sujetos estudiados se analizaron mediante un Análisis de Regresión Univariado ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios *in vitro* han demostrado la interacción entre FS y HK y su participación en el proceso angiogénico (Kushner *et al.*, 2013; Flegg *et al.*, 2015). En pacientes con DM2, se

ha evidenciado elevación de FS, sin existir reportes previos sobre los niveles de HK; por lo que se desconoce si existe relación entre ambas biomoléculas en estados disglucémicos subclínicos. Por lo anterior, la finalidad de este estudio fue determinar los niveles séricos del binomio FS-HK, y su posible asociación con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos básicos en prediabetes.

### Parámetros bioquímicos en los grupos de estudio

En la Tabla 1 se enlistan las características bioquímicas y clínicas de los 103 sujetos incluidos en el estudio, de los cuales 34 se clasificaron como pacientes con prediabetes y 69 individuos fueron catalogados como sujetos normoglicémicos aparentemente sanos (grupo control). Como se puede observar en la Tabla 1, no hubo diferencias significativas en la distribución por género y edad entre los grupos de estudio.

La glicemia de los pacientes con diagnóstico de prediabetes fue de 106.91 ( $\pm$  6.19) mg/dL, mientras que la del grupo control fue de 87.91 ( $\pm$  6.92) mg/dL, las diferencias entre estos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ). Estos valores concuerdan con los reportados, en poblaciones mexicanas étnicas y urbanas por otros grupos de investigación (Robles-Ordaz *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2016).

La concentración de colesterol total presentó diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 1). El grupo control, presentó niveles significativamente menores, 207.00 ( $\pm$  43.44) mg/dL, en comparación con los pacientes con prediabetes, 233.94 ( $\pm$  51.80) mg/dL con  $p = 0.0082$ . De acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, el grupo control presentó hipercolesterolemia leve (200 a 239 mg/dL), mientras que el grupo de prediabetes presentó hipercolesterolemia moderada (240 a 300 mg/dL). La relación clínica del colesterol con patologías como la DM2 (Zhao *et al.*, 2017) y el síndrome metabólico (Sipahioglu *et al.*, 2017) se ha evidenciado previamente, sin embargo, la relación clínica del valor de colesterol total con la prediabetes no es del todo claro, probablemente la disglucemia subclínica podría incidir en el metabolismo del colesterol.

Por otro lado, se ha demostrado que los valores por encima de 100 mg/dL de colesterol de baja densidad (LDL) incrementan significativamente el riesgo cardiovascular en poblaciones sin considerar otros factores de riesgo adicionales (Zhao *et al.*, 2017). En el presente trabajo, tanto los pacientes con prediabetes como el grupo aparentemente sano presentaron niveles de colesterol de baja densidad (LDL) por encima de 100 mg/dL, 151.07 ( $\pm$  50.93) y 127.93 ( $\pm$  43.90) mg/dL, respectivamente, y se observaron diferencias significativas entre grupos ( $p = 0.0110$ ) (Tabla 1). Los valores obtenidos de LDL en los pacientes con prediabetes fueron superiores a lo reportado previamente por otros investigadores (Tabák *et al.*, 2012; Mainous III, *et al.*, 2014).

Una complicación frecuente en pacientes con DM es la hipertensión arterial, sin embargo, este trastorno se comienza a manifestar desde etapas tempranas del estado de dis-

**Tabla 1.** Características descriptivas de los grupos de estudio.  
**Table 1.** Descriptive characteristic of the study groups.

	Grupo Control	Grupo de Prediabetes	Valor de p
N	69	34	
Mujer %	61.76	60.86	0.9300
Hombre %	38.23	39.13	0.9160
Edad (años)	41.02 ( $\pm$ 13.38)	46.06 ( $\pm$ 13.10)	0.0588
Presión arterial alterada (sí,%)	27.53	55.80	0.0050*
Sístole	119.9 ( $\pm$ 15.33)	125.97 ( $\pm$ 12.56)	0.0095*
Díastole	77.49 ( $\pm$ 9.18)	82.38 ( $\pm$ 10.56)	0.0184*
Glucosa	87.91 ( $\pm$ 6.92)	106.91 ( $\pm$ 6.19)	<0.0001*
Colesterol total	207 ( $\pm$ 43.44)	233.94 ( $\pm$ 51.8)	0.0082*
Triglicéridos	148.53 ( $\pm$ 45.79)	210.47 ( $\pm$ 68.67)	0.3287
HDL	49.36 ( $\pm$ 14.57)	44.73 ( $\pm$ 10.6)	0.1249
LDL	127.93 ( $\pm$ 43.9)	151.07 ( $\pm$ 50.93)	0.0110*
Proteínas totales	7.08 ( $\pm$ 0.50)	7.25 ( $\pm$ 0.6)	0.1652
Albumina	4.31 ( $\pm$ 0.6)	4.3 ( $\pm$ 0.56)	0.9719
Creatinina	1.02 ( $\pm$ 0.22)	1.06 ( $\pm$ 0.28)	0.6550
Ferritina sérica	81.41 ( $\pm$ 6.92)	178.66 ( $\pm$ 63.18)	<0.0001*
Cinínógeno	565.21 ( $\pm$ 112.28)	456.14 ( $\pm$ 137.67)	0.0002*
Ácido úrico	5.41 ( $\pm$ 1.83)	6.37 ( $\pm$ 2.01)	0.0229*
Índice de masa corporal	28.14 ( $\pm$ 0.59)	29.12 ( $\pm$ 4.95)	0.0268*
Circunferencia de cintura	94.53 ( $\pm$ 14.89)	97.28 ( $\pm$ 14.58)	0.5581
Circunferencia de cadera	106.17 ( $\pm$ 10.51)	106.81 ( $\pm$ 8.57)	0.4743

Para las variables continuas, los datos mostrados son el promedio de Desv. Est. de 3 experimentos independientes.

La distribución de los datos fue analizada utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y los datos fueron posteriormente normalizados transformándolos al Ln.

El valor de \*p fue calculado entre el grupo control y el de pacientes con prediabetes, \* denota significancia estadística.

glicemia como la prediabetes. Nuestros resultados muestran que el 55.8 % de los pacientes con prediabetes presentaron presión arterial alterada, en comparación con el 27.53 % de los sujetos sanos ( $p = 0.0050$ ). Con respecto a la sístole, los pacientes con prediabetes mostraron 125.97 ( $\pm$  12.56) mm de Hg, mientras que los sujetos sanos 119.90 ( $\pm$  15.33) mm de Hg ( $p = 0.0095$ ). En referencia a los valores de la presión diástole, los pacientes con prediabetes revelaron 82.38 ( $\pm$  10.56), mientras que los sujetos sanos 77.49 ( $\pm$  9.18) mm de Hg, ( $p = 0.0184$ ) (Tabla 1). Nuestros resultados concuerdan con otros estudios donde se relaciona la hipertensión arterial en pacientes con DM y prediabetes (Chu *et al.*, 2017; Nwose *et al.*, 2017).

### Cuantificación de los niveles de ferritina sérica y cininógeno

Los pacientes con prediabetes mostraron una concentración de FS de  $178.66 (\pm 63.18) \mu\text{g/L}$ , que fue significativamente mayor a la del grupo control que presentó  $81.41 (\pm 6.92) \mu\text{g/L}$  a razón de  $p < 0.0001$  (Tabla 1). Estos resultados coinciden con estudios previos, los cuales reportan que los niveles elevados de FS están directamente relacionados con la incidencia de prediabetes en población adulta en Finlandia, China y Estados Unidos (Cheung et al., 2013; Aregbesola et al., 2015; Meng et al., 2017), y que la fuerza de la asociación entre ambas variables, depende íntimamente de la alteración glicémica (Aregbesola et al., 2015), lo cual nos permite sugerir que la FS podría ser un factor de riesgo de DM2 y el desarrollo de las complicaciones vasculares (Cheung et al., 2013; Mainous III et al., 2014).

Por otro lado, existen pocos reportes que relacionan los niveles elevados de HK con patologías como la aterosclerosis y la hipertensión (Coffman et al., 2009; Papageorgiou et al., 2014), sin embargo, no existen estudios que evalúen los niveles séricos de HK en prediabetes. HK es una glicoproteína plasmática que participa como cofactor en la cascada intrínseca de la coagulación, sin embargo, estudios previos indican que esta molécula en conjunto con KKS, están relacionados con hipertensión arterial y en enfermedades como la enfermedad renal crónica (Rhaleb et al., 2011; Papageorgiou et al., 2014) y la DM2 (Sharma et al 2013), sin embargo,

no existen reportes que describan la participación de estas moléculas en prediabetes. En este estudio, se observó que la concentración de HK en el grupo de pacientes fue significativamente menor ( $456.14 \pm 137.67 \mu\text{g/mL}$ ) que la observada en los sujetos sanos ( $565.21 \pm 112.28 \mu\text{g/mL}$ ), a razón de  $p = 0.0002$ . Sharma y colaboradores describen que los pacientes con DM2 presentan niveles elevados de bradicinina y KKS, además sugieren que estas biomoléculas están relacionadas con la hipertensión arterial de los sujetos de estudio (Sharma et al., 2013). Por lo anterior, cabe destacar que no existen reportes que describan la posible participación de HK en relación con hipertensión arterial.

### Análisis de asociación ferritina sérica, glucosa y perfil de lípidos en prediabetes

Los resultados del análisis de regresión lineal univariada mostraron asociación positiva de FS con colesterol total ( $\beta = 0.7299, p = 0.0040$ ) y LDL ( $\beta = 0.8430, p = 0.0009$ ). Estos resultados nos indican que al aumentar los niveles de FS, se elevan los niveles de colesterol total y LDL. Por el contrario, FS y HDL mostraron asociación negativa ( $\beta = -2.1954, p = 0.0150$ ) (Tabla 2). Estos datos indican que al aumentar los niveles de FS, se disminuyen los niveles de HDL. Estas asociaciones han sido previamente descritas en otros trabajos realizados en prediabetes (Liu et al., 2017). Los resultados generados también muestran asociación positiva de FS y niveles de glucosa ( $\beta = 3.1238, p = 0.0040$ ) (Tabla 2). Estos da-

**Tabla 2.** Análisis de regresión univariada entre ferritina sérica y cininógeno con las características clínicas, bioquímicas y antropométricas de los grupos de estudio (n=103).

**Table 2.** Univariate analyses for relationship analyses between serum ferritin and human kininogen with clinical, biochemical and anthropometric characteristic in whole study groups (n=103).

	Ferritina Sérica			Cininógeno (HK)		
	$\beta$	Error Estándar	Valor de p	$\beta$	Error Estándar	Valor de p
Sístole	0.0061	0.0029	0.0354*	-0.0001	0.0008	0.0521
Díastole	0.0090	0.0043	0.0369*	-0.0006	0.0012	0.823
Glucosa (mg/dL)	3.1238	1.0608	0.0040*	-4.7122	1.0720	< 0.001*
Colesterol (mg/dL)	0.7299	0.2479	0.0040*	-0.3201	0.2715	0.2412
Triglicéridos (mg/dL)	0.0741	0.0837	0.3783	0.1438	0.0878	0.1048
HDL (mg/dL)	-2.1954	0.8872	0.0150*	1.5603	0.9546	0.1053
LDL (mg/dL)	0.843	0.2466	0.0009*	-0.7273	0.2660	0.0074*
Proteínas totales (g/L)	46.853	22.496	0.0398*	2.1135	243153	0.9309
Albúmina (g/L)	6.1855	21.0902	0.7699	-0.7887	22.3318	0.9719
Creatinina (mg/dL)	81.3516	49.3079	0.1021	13.6014	528699	0.7975
Ferritina Sérica ( $\mu\text{g/L}$ )	#	#	#			
Cininógeno ( $\mu\text{g/mL}$ )	-0.0002	0.0001	0.0369*	#	#	#
Ácido úrico (mg/dL)	9.5036	6.3047	0.1348	0.6074	6.7474	0.9175
Índice de masa corporal	1.6797	2.2867	0.4643	1.4390	2.4225	0.5538
Circunferencia de cintura	1.0762	0.8290	0.1972	0.0918	0.8847	0.9175
Circunferencia de cadera	0.2541	1.2508	0.8394	0.8481	1.3215	0.5225

Para las variables continuas, los datos mostrados son el promedio de la  $\pm$  Desv. Est. de tres experimentos independientes. La distribución de los datos fue analizada utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smimov y Shapiro-Wilk y los datos fueron posteriormente normalizados transformándolos al Ln.

El valor de \*p fue calculado entre todos los grupos de estudio, \* denota significa estadística. # No requiere análisis.

tos indican que los niveles de FS aumentan a medida que se elevan los niveles de glucosa sérica, condición demostrada en estudios previos (Akter *et al.*, 2017), los cuales describen que dichas asociaciones participan en la respuesta natural de la transición de prediabetes hacia DM2.

### **Análisis de asociación de cininógeno, glucosa y perfil de lípidos en prediabetes**

Los resultados de regresión lineal univariada denota asociación negativa de HK con LDL ( $\beta = -0.7273$ ,  $p = 0.0074$ ), y HK con glucosa sérica ( $\beta = -4.7122$ ,  $p < 0.001$ ) (Tabla 2). Estos resultados nos indican que a medida que se aumentan los niveles de glucosa sérica y LDL, se disminuyen los niveles de HK. En la actualidad, no existen reportes que analicen la asociación de HK con LDL en la prediabetes. Adicionalmente, no se ha descrito la asociación entre HK y glucosa sérica. Sin embargo, existe un reporte que describe la asociación positiva de bradicinina con los niveles de glucosa en pacientes con DM2 (Sharma *et al.*, 2013), no obstante, este estudio no evaluó los niveles séricos de HK. Es importante mencionar que, en condiciones fisiológicas, bradicinina es un producto de la hidrólisis de HK por KKS (Coffman *et al.*, 2009).

### **Análisis de asociación ferritina sérica, cininógeno y presión arterial en prediabetes.**

El análisis univariado (Tabla 2) mostró asociación negativa significativa entre FS y HK en todos los sujetos de estudio ( $\beta = -0.0002$ ;  $p = 0.0369$ ), es decir que a medida que se aumentan los niveles de FS, se disminuyen los niveles de HK. Contrario a lo anterior, se observó asociación positiva de FS-sístole ( $\beta = 0.0061$ ;  $p = 0.0354$ ), y FS-diástole ( $\beta = 0.009$ ;  $p = 0.0369$ ) (Tabla 2). Estos datos muestran que al aumentar los niveles de FS, se elevan los niveles de presión arterial, tanto en sístole como en diástole. Previamente, este resultado no había sido reportado. Por otro lado, HK muestra una tendencia negativa con sístole ( $\beta = -0.0001$ ;  $p = 0.052$ ), y diástole ( $\beta = -0.0006$ ;  $p = 0.0823$ ) (Tabla 2). Nuestros datos no muestran datos estadísticamente significativos entre HK-sístole y HK-diástole. Sin embargo, se observó que a medida que aumentan los niveles de HK, los niveles de sístole y diástole muestran una tendencia marginal a disminuir.

Estudios previos han descrito la asociación entre hipertensión-prediabetes (Kamdem *et al.*, 2017), hipertensión-KKS (Chao *et al.*, 2014), sin embargo, no se ha descrito la participación de HK en este proceso. La prediabetes es un estado disglucémico temprano, donde probablemente se inicien alteraciones dismetabólicas, como la hipertensión arterial, las cuales han sido demostradas en DM2. Los datos obtenidos no permiten sugerir una asociación entre HK-sístole o HK-diástole. Por lo tanto, se requieren estudios posteriores para evaluar la posible participación de HK en hipertensión y prediabetes.

### **CONCLUSIONES**

Se observó que los pacientes con prediabetes presentan elevación en los niveles de FS y disminución en los niveles

séricos de HK en comparación con sujetos normoglicémicos aparentemente sanos. Además, se evidenció asociación positiva entre FS-presión alterada, FS-sístole y FS-diástole. Adicionalmente, se encontró una tendencia negativa de HK-sístole y HK-diástole.

Nuestros datos indican asociación positiva de FS con glucosa, colesterol, LDL, creatinina y ácido úrico; así como asociación negativa de FS con HDL.

### **REFERENCIAS**

- Akter, S., Nanri, A., Kuwahara, K., Matsushita, Y., Nakagawa, T., Konishi, M., Honda, T., Yamamoto, S., Hayashi, T., Noda, M., Mizoue, T. 2017. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *J Diabetes Investig.* 8: 462-470.
- American Diabetes Association (ADA). 2017. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 40: S11-S24.
- Aregbesola, A., Virtanen, J.K., Voutilainen, S., Mursu, J., Lagundoye, A., Kauhanen, J., Tuomainen, T.P. 2015. Serum ferritin and glucose homeostasis: change in the association by glycaemic state. *Diabetes Metab Res Rev.* 31: 507-514.
- Arredondo, M., Fuentes, M., Jorquera, D., Candia, V., Carrasco, E., Leiva, E., Mujica, V., Hertrampf, E., Pérez, F. 2011. Cross-talk between body iron stores and diabetes: iron stores are associated with activity and microsatellite polymorphism of the heme oxygenase and type 2 diabetes. *Biol Trace Elem Res.* 142: 625-636.
- Chao, J., Bledsoe, G., Chao, L. 2014. Tissue kallikrein-kinin therapy in hypertension and organ damage. *Prog Drug Res.* 69:37-57.
- Cheung, C.L., Cheung, T.T., Lam, K.S., Cheung, B.M. 2013. High ferritin and low transferrin saturation are associated with prediabetes among a national representative sample of U.S. adults. *Clin Nutr.* 32: 1055-1060.
- Chu, F.Y., Chang, C.C., Huang, P.H., Lin, Y.N., Ku, P.W., Sun, J.T., Ho, J.L., Yen, T.H., Su, M.J. 2017. The Association of Uric Acid Calculi with Obesity, Prediabetes, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension. *Biomed Res Int.* 2017:7523960. doi: 10.1155/2017/7523960.
- Coffman, L.G., Parsonage, D., D'Agostino, R., Torti, F.M., Torti, S.V. 2009. Regulatory effects of ferritin on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106: 570-575.
- Colman, R.W., Wu, Y., Liu, Y. 2010. Mechanisms by which cleaved kininogen inhibits endothelial cell differentiation and signaling. *Thromb Haemost.* 104: 875-885.
- De-Domenico, I., Ward, D.M., Kaplan, J. 2009. Serum ferritin regulates blood vessel formation: a role beyond iron storage. *Proc Natl Acad Sci. USA* 106: 1683-1684.
- Esper, R., Vilariño, J., Machado, R., Paragano, A. 2008. Endothelial dysfunction in normal and abnormal glucose metabolism. *Adv Cardiol.* 45: 17-43.
- Flegg, J.A., Menon, S.N., Maini, P.K., McElwain, D.L. 2015. On the mathematical modeling of wound healing angiogenesis in skin as a reaction-transport process. *Front Physiol.* 6: 262. doi: 10.3389/fphys.2015.00262.
- Folkman, J. 2007. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine?. *J Pediatr Surg.* 42: 1-11.
- Gao, S., Zhao, D., Qi, Y., Wang, M., Zhao, F., Sun, J., Liu, J. 2017. The association between serum ferritin levels and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: A 10-year follow-up of

- the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 130: 154-162.
- Goveia, J., Stapor, P., Carmeliet, P. 2014. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO Molecular Medicine.* 6: 1105-1120.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas.* 7<sup>th</sup> Edition 2015. [www.idf.org](http://www.idf.org)
- Kamdem, F., Lemogoum, D., Doualla, M.S., Kemta-Lepka, F., Temfack, E., Ngo-Nouga, Y., Kenmegne, C., Luma, H., Hermans, M.P. 2017. Glucose homeostasis abnormalities among Cameroon patients with newly diagnosed hypertension. *J Clin Hypertens.* 19 (5): 519-523.
- Kumar, A., Wong, R., Ottenbacher, K. J., Al-Snih, S. 2016. Prediabetes, undiagnosed diabetes, and diabetes among Mexican adults: findings from the Mexican Health and Aging Study. *Ann Epidemiol.* 26: 163-170.
- Kushner, E.J., Bautch, V.L. 2013. Building blood vessels in development and disease. *Curr Opin Hematol.* 20: 231-236.
- Liu, J., Feener, E.P. 2013. Plasma kallikrein-kinin system and diabetic retinopathy. *Biol Chem.* 394: 319-328.
- Liu, J.R., Liu, B.W., Yin, F.Z. 2017. Change in nonhigh-density lipoprotein cholesterol levels in adults with prediabetes. *Medicine.* 96: 44-48.
- Mainous III, A., Tanner, R., Coates, T., Richard, B. 2014. Prediabetes, elevated iron and all causes mortality: a cohort study. *BMJ Open* 4: e006491.
- Meng, G., Yang, H., Bao, X., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Du, H., Xia, Y., Shi, H., Guo, X., Liu, X., Li, C., Su, Q., Gu, Y., Fang, L., Yu, F., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Guo, Q., Song, K., Huang, G., Wang, G., Wu, Y., Niu, K. 2017. Increased serum ferritin levels are independently related to incidence of prediabetes in adult populations. *Diabetes Metab.* 43: 146-153.
- Nwose, E.U., Richards, R.S., Bwititi, P.T., Igumbor, E.O., Oshionwu, E.J., Okolie, K., Onyia, I.C., Pokhrel, A., Gyawali, P., Okuzor, J.N., Oguoma, V.M., Gardiner, F.W., Wang, L. 2017. Prediabetes and cardiovascular complications study (PACCS): international collaboration 4 years' summary and future direction. *BMC Res Notes.* 10 (1): 730-738.
- Papageorgiou, P.C., Chan, C.T., Yeo, E.L., Backx, P.H., Floras, J.S. 2014. Coagulation factor XIIa-kinin-mediated contribution to hypertension of chronic kidney disease. *J Hypertens.* 32: 1523-1533.
- Rhaleb, N.E., Yang, X.P., Carretero, O.A. 2011. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. *Compr Physiol.* 1 (2): 971-993
- Robles-Ordaz, M.D., Gallegos-Aguilar, A.C., Urquidez-Romero, R., Diaz-Zavala, R.G., Lavandera-Torres, M.G., Esparza-Romero, J. 2017. Prevalence of prediabetes and modifiable factors in an ethnic group of Mexico: the Comcáac Project. *Public Health Nutr.* 17: 1-6.
- Sharifi, F., Nasab, N.M., Zadeh, H.J. 2008. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res.* 5: 15-18.
- Sharma, J.N., Al-Shoumer, K.A., Matar, K.M., Al-Gharee, H.Y., Madathil, N.V. 2013. Bradykinin-forming components in Kuwaiti patients with type 2 diabetes. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 26 (3): 699-705.
- Sipahioglu, N.T., Ilerigelen, B., Gungor, Z.B., Ayaz, G., Ekmekci, H., Gurel, C.B., Can, G., Sonmez, H., Ulutin, T., Sipahioglu, F. 2017. Relation of Biochemical Parameters with Flow-mediated Dilatation in Patients with Metabolic Syndrome. *Chin Med J (Engl).* 130: 1564-1569.
- Tabák, A.G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E., Kivimäki, M. 2012. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet.* 379: 2279-2290.
- Wang, W., Knovich, M.A., Coffman, L.G., Torti, F.M., Torti, S.V. 2010. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 1800: 760-769.
- Zhao, H., Zeng, F., Wang, X., Wang, L. 2017. Prevalence, risk factors, and prognostic significance of masked hypertension in diabetic patients. *Medicine (Baltimore).* 96: e8363.