

La adiponectina y el riesgo de enfermedad coronaria

P. Pedrianes Martín, P.L. de Pablos Velasco

Departamento de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Correspondencia:

Dr. P. Pedrianes Martín

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Dr. Negrín

Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria

Correo electrónico: ppedmar@yahoo.es

La adiponectina es una proteína secretada por los adipocitos cuyas concentraciones plasmáticas se hallan reducidas en la obesidad. Presenta diversos efectos biológicos que se han demostrado *in vitro*. Se ha propuesto como posible marcador de riesgo cardiovascular a raíz de diversos estudios que relacionan la hipoadiponectinemia con una mayor incidencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, estudios posteriores han contradicho esta asociación y han puesto seriamente en duda el papel de esta proteína como una nueva herramienta para el cálculo del riesgo cardiovascular. Con la revisión de los diferentes

datos obtenidos en ensayos clínicos, los autores pretenden dar una opinión objetiva sobre la utilidad de la adiponectina como marcador de riesgo cardiovascular basándose en la evidencia disponible.

Palabras clave: *Adiponectina. Riesgo cardiovascular. Enfermedad coronaria*

Adiponectin and coronary heart disease risk

Adiponectin is a protein secreted by adipocytes. In obesity, adiponectin levels have been found to be reduced. Adiponectin has several biological effects that have been

demonstrated *in vitro*. Some clinical trials have described an association between hypoadiponectinemia and cardiovascular disease. Hence the suggestion of considering it a feasible cardiovascular risk marker. However, later studies have found completely opposite results, so its role as a reliable risk marker has been seriously questioned. By reviewing the most recent data, the authors will attempt to give an objective view of the matter, based on the available medical evidence.

Key words: *Adiponectin. Cardiovascular risk. Coronary heart disease*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos que tratan de establecer una relación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina y la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV). Se basan en la hipoadiponectinemia descrita en la obesidad, lo cual podría sugerir un teórico papel protector de esta proteína frente a los distintos trastornos metabólicos que concurren en la aparición de la ECV. Sin embargo, junto a los estudios cuyos resultados parecen apoyar esta hipótesis, han aparecido otros que la contradicen o, simplemente, no han hallado ninguna relación significativa entre la adiponectinemia y la ECV. La creciente prevalencia de obesidad en los países occidentales ha despertado el interés sobre los posibles trastornos en la secreción hormonal del tejido adiposo, que hasta hace relativamente poco tiempo se consideraba un reservorio energético metabólicamente inerte.

El mecanismo de acción de la adiponectina en la célula todavía no es completamente conocido y, por tanto, tampoco sus

efectos en los diferentes tejidos. Ello impide explicar claramente los hallazgos recogidos en los ensayos clínicos.

La presente revisión tratará de exponer la evidencia científica disponible en cuanto a las concentraciones plasmáticas de adiponectina y su valor como predictor de la ECV. También se discutirán los posibles mecanismos por los que la adiponectina podría jugar dicho papel.

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN CELULAR

La adiponectina es una proteína de 30 kDa formada por 244 aminoácidos con un extremo N-terminal colagenoso y otro C-terminal globular. Es secretada predominantemente por los adipocitos y presenta homología con el factor C1q del complemento⁽¹⁾. Puede circular al menos en 3 configuraciones distintas: en forma de alto peso molecular (de 12 a 36 unidades), en

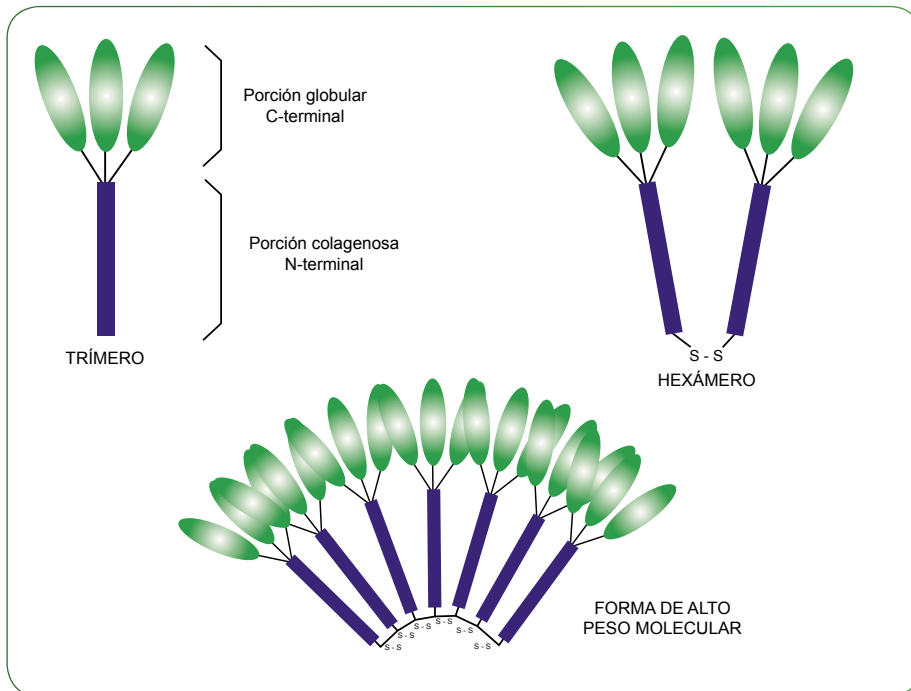


Figura 1. Estructura de la adiponectina.

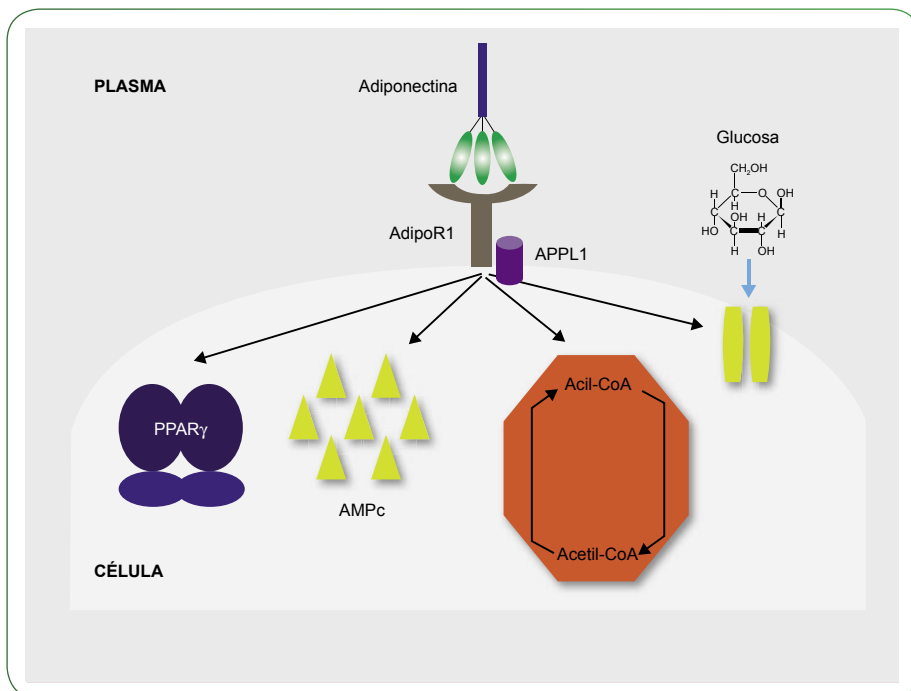


Figura 2. Mecanismo de acción celular de la adiponectina.

forma de bajo peso molecular (hexámero) y como trímero⁽²⁾. Cada una de ellas puede ejercer un efecto biológico diferente, pero la de alto peso molecular es la que se ha relacionado con

trastornos asociados con la obesidad. En la **Figura 1** se muestra la estructura de la adiponectina.

Existen dos receptores celulares sobre los que actúa la adiponectina, con una estructura bastante parecida entre sí: AdipoR1 y AdipoR2. El AdipoR1 abunda en el tejido muscular y estimula la activación del PPAR, de la AMP cinasa, la captación de glucosa y la β -oxidación⁽³⁾. Estos datos han hecho que la adiponectina se haya propuesto como mediadora del efecto sensibilizante a la insulina de las glitazonas.

En el interior de la célula, interactúa con una proteína ligada a la fosforilación, la APPL1, que se ha propuesto como mediador de los efectos del AdipoR1 y posible efector común de la adiponectina y la insulina.

El AdipoR2 es más expresado en el hígado. Comparte con el primero la activación del PPAR y la estimulación de la β -oxidación, pero además promueve el atrapamiento de especies reactivas de oxígeno. En la **Figura 2** se presenta un resumen de las acciones intracelulares de la adiponectina.

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA ADIPONECTINA

Se ha establecido que la adiponectina tiene efectos sobre el endotelio vascular. Dado que la arteriosclerosis se considera un fenómeno inflamatorio endotelial, podría postularse que un aumento de sus valores plasmáticos retrasaría la aparición de enfermedad coronaria (EC) al reducir la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁽⁴⁾.

En este mismo contexto se han publicado trabajos que demuestran el aumento en la síntesis de óxido nítrico (NO) endotelial mediante estimulación de la NO sintetasa en respuesta a la acción de la adiponectina, con disfunción endotelial cuando sus concen-

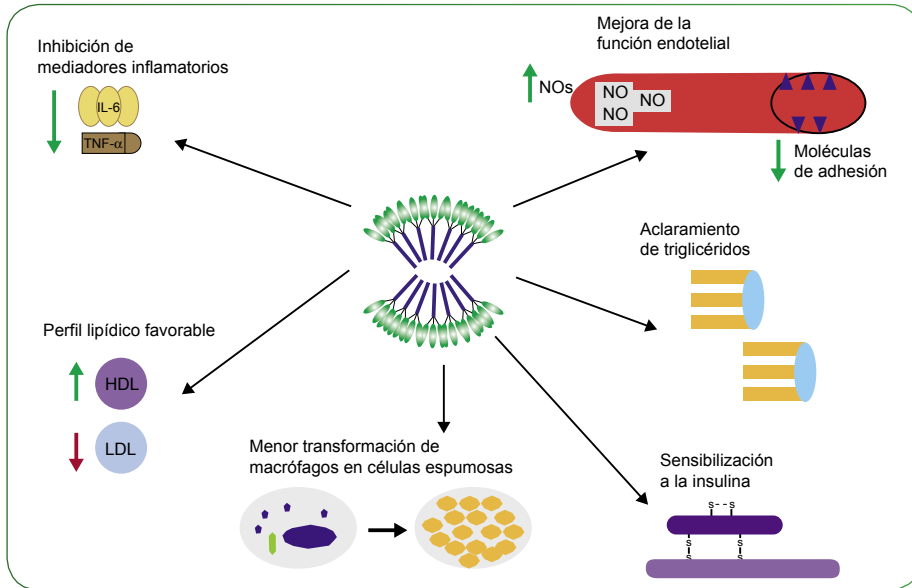


Figura 3. Efectos biológicos de la adiponectina. HDL: lipoproteína de alta densidad; IL-6: interleucina 6; LDL: lipoproteína de baja densidad; NO: óxido nítrico; NOs: óxido nítrico sintetasa; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

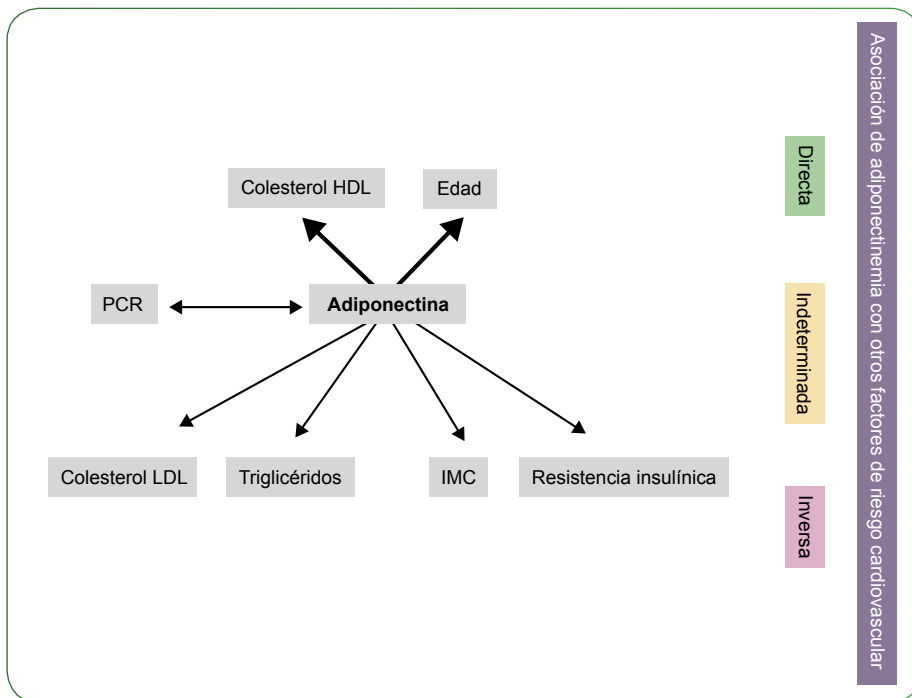


Figura 4. Asociación de adiponectina con otros factores de riesgo cardiovascular. IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

males^(6,7). Estos efectos biológicos se hallan resumidos en la **Figura 3**.

Por otro lado, es conocido que la hipoadiponectinemia se relaciona con una mayor incidencia de diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) a través del aumento de la resistencia insulínica⁽⁸⁾.

Existe una relación inversa entre la adiponectinemia y los valores séricos de triglicéridos, la proteína C reactiva (PCR), el colesterol LDL (c-LDL) y el índice de masa corporal⁽⁹⁾. Por el contrario, es conocida la relación directa entre aquella y las concentraciones de colesterol HDL (c-HDL)⁽¹⁰⁾. De hecho, en los estudios en que se ha encontrado una significación estadística entre la hipoadiponectinemia y la EC, se ha sugerido esta asociación como posible mecanismo fisiopatológico. Como es sabido, el papel del c-HDL es transportar colesterol desde las células al hígado, lo cual se considera un mecanismo protector del endotelio. Con estos datos no es difícil comprender la hipótesis que proponen estos autores. Se ofrece un esquema de la relación de la adiponectina con los factores de riesgo cardiovascular (RCV) en la **Figura 4**.

En lo referente a la hipertensión arterial (HTA), la hipoadiponectinemia es un factor de riesgo para su desarrollo, independientemente de otros factores, como la DM⁽¹¹⁾.

La angiotensina II inhibe la producción de adiponectina mediante la activación de los receptores AT1 y la generación de peróxido de hidrógeno⁽¹²⁾. Además, puede activar directamente los PPAR y favorecer la sensibilidad a la insulina, como se ha descrito en algunos estudios.

La hiperactivación del sistema nervioso simpático se ha relacionado con una menor expresión de adiponectina en modelos animales pero, dado que la adiponectina se ha aislado en el sistema nervioso central, podría ser ésta la que regulara la respuesta simpática, y no a la inversa⁽²⁾.

tracciones circulantes están reducidas⁽⁵⁾. También reduce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y potencia el aclaramiento lipídico en estudios basados en modelos ani-

EVIDENCIA SOBRE LA ADIPONECTINA COMO PREDICTOR DE ECV

Varios trabajos han sugerido que las concentraciones reducidas de adiponectina se relacionan con una mayor incidencia de ECV, mientras que en otros se ha establecido la relación contraria. Además, en no pocas ocasiones los hallazgos no han sugerido relación estadísticamente significativa, por lo que el papel de la adiponectina ha quedado como una verdadera incógnita. A continuación se enuncian los principales estudios desarrollados sobre esta materia.

En el *Health Professionals Study*⁽¹³⁾, una duplicación de los valores de adiponectina se asoció a una reducción del 20% del riesgo de infarto de miocardio tras ajustar los resultados a otros factores de riesgo conocidos. Se realizó sobre 266 hombres de entre 40 y 75 años de edad seguidos durante 6 años, y se analizó la incidencia de EC fatal y no fatal. Los casos tenían concentraciones de adiponectina significativamente más bajas que los controles, y los sujetos en los quintiles de adiponectinemia más altos presentaron un RR de 0,39 respecto al quintil más bajo. Esta asociación se afectó sólo ligeramente tras ajustar por valores de c-LDL y c-HDL.

En un estudio alemán de 788 pacientes de entre 40 y 68 años sometidos a estudio angiográfico comparados con controles sanos (donantes de sangre) se evidenciaron valores de adiponectina más bajos en los casos que en los controles⁽⁴⁾. Se presentó una relación inversa entre el *odds ratio* de EC y la adiponectinemia en el análisis multivariante. Sin embargo, esta asociación desapareció cuando se llevó a cabo el ajuste por valores de c-HDL.

Otro estudio similar llevado a cabo en 225 hombres japoneses arrojó datos similares⁽¹⁴⁾. Los pacientes con EC presentaron valores plasmáticos de adiponectina más bajos que los controles de forma significativa, independientemente de otros factores de riesgo. Se concluyó que la hipoadiponectinemia producía una duplicación de la prevalencia de EC.

El *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study* es un estudio prospectivo de cohortes realizado sobre 645 pacientes con DM1 y 765 controles. Aquí, las concentraciones altas de adiponectina se asociaron con una menor progresión de la calcificación arterial coronaria determinada mediante TAC con rayo de electrones doble⁽⁹⁾. La duplicación de la adiponectina se asoció con una reducción del 67% del *odds ratio* de todos los sujetos tras ajustar por otros factores de riesgo, más marcada en los no diabéticos. Comparativamente, el riesgo de progresión fue un 82% menor en los pacientes en el cuartil superior de adiponectina basal respecto al cuartil inferior. Los valores de adiponectina basales fueron un 22% más elevados

en los controles que en los casos, y en los pacientes con DM1 respecto a los no diabéticos.

En contraposición a lo anterior, en un estudio de casos controles en una población de 5.661 hombres británicos, no se halló diferencia estadísticamente significativa en los valores medios de adiponectina entre casos y controles⁽⁶⁾, ni tampoco en el *odds ratio* para EC entre los valores de adiponectina en el tercil superior y el inferior. La débil asociación inicial desapareció tras ajustar por factores de RCV conocidos. Sí fue consistente con los datos previamente conocidos la relación entre adiponectina y otros factores de riesgo, como c-HDL y c-LDL, PCR o triglicéridos.

En el *Hoorn Study* se observó que los pacientes con valores plasmáticos de adiponectina más elevados presentaban un perfil de RCV más favorable incluyendo c-HDL, triglicéridos, perímetro de cintura y glucemia. La población estudiada constaba de 2.484 sujetos holandeses de entre 50 y 74 años de edad. En cuanto a los eventos cardiovasculares, se encontró que la mortalidad total fue más alta en los sujetos con mayores valores de adiponectina, siendo la relación más significativa cuando se eliminaron los posibles factores de confusión. Además, tanto la EC no fatal como la mortalidad por cualquier causa también mostraron asociación directa con los valores de adiponectina. Únicamente hubo asociación inversa entre EC no fatal y adiponectinemia en la población femenina⁽¹⁵⁾.

Recientemente se ha llevado a cabo en EE UU un estudio sobre más de 3.000 pacientes de entre 69 y 79 años de edad. El aumento de la adiponectina plasmática se relacionó estadísticamente con un aumento tanto de la mortalidad total como de la cardiovascular. Tras el ajuste de múltiples factores de confusión se mantuvo la significación estadística, descartándose la composición corporal como posible fuente de discrepancias en estudios previos. Como datos de interés se describe una adiponectina plasmática mayor en sujetos de raza caucásica respecto a los afroamericanos⁽¹⁶⁾.

Los diferentes resultados de estos estudios se comparan en las **Tablas 1 y 2**.

POSIBLES MECANISMOS DE ASOCIACIÓN DE ADIPONECTINA CON ENFERMEDAD CORONARIA

La adiponectina produce una reducción *in vitro* de los indicadores de inflamación y una mejoría de la función de la célula endotelial⁽¹⁷⁾. Su déficit favorecería la disfunción endotelial por descenso de la actividad de la NO sintetasa⁽²⁾. También la

Tabla 1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS DE LOS ESTUDIOS QUE RELACIONARON LA ADIPONECTINEMIA CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Estudio	Objetivo	n	Resultados
<i>Health Professionals Follow-Up Study</i>	Determinar si las concentraciones de adiponectina se asocian con riesgo de IM prospectivamente	798	Las concentraciones altas de adiponectina plasmática se asociaron con menor riesgo de IM en los hombres
<i>Hoom Study</i>	Valor predictivo de la adiponectina sobre la mortalidad total y CV y sobre la morbilidad CV	2.484	Las concentraciones altas de adiponectina se asociaron con menor riesgo de ECV no fatal en mujeres y con mortalidad total y CV
<i>British Regional Heart Study</i>	Relación de la adiponectinemia con el IM fatal y no fatal	5.661	No hubo diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a las concentraciones de adiponectina
<i>Coronary Artery Disease Study Group</i>	Valorar la posible asociación de la hipoadiponectinemia con la EC	225	La hipoadiponectinemia se asoció de forma significativa e independiente con una mayor incidencia de EC
<i>The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes</i>	Relacionar la progresión de la calcificación arterial coronaria con adiponectinemia	645	Las concentraciones de adiponectina se asociaron inversamente con la progresión de la calcificación arterial coronaria
<i>Ulm Medical Centre Study</i>	Asociación de las concentraciones de adiponectina con el riesgo de EC	788	Las concentraciones de adiponectina fueron más bajas en los pacientes con EC
<i>Health, Aging and Body Composition Study</i>	Asociación de las concentraciones de adiponectina con el riesgo de mortalidad total y CV según la composición corporal	3.075	El aumento de la adiponectina se asoció con un aumento de la mortalidad total y cardiovascular, independientemente de la proporción de grasa corporal

CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IM: infarto de miocardio

Tabla 2. ESQUEMA DE LAS DIFERENCIAS ENTRE VALORES DE ADIPONECTINA BASAL ENTRE CASOS Y CONTROLES Y ODDS RATIOS ENTRE VALORES EXTREMOS DE ADIPONECTINEMIA

Estudio	Adiponectina basal				Incidencia de EC según los valores de adiponectina			
	Unidades	Casos	Controles	p	Valor inferior	Valor superior	p	OR
<i>British Regional Heart Study</i>	µg/mL	10,22	10,75	0,500	< 8,32	> 13,33	0,476	0,89
<i>Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes</i>	µg/mL	8,6	10,2	< 0,001	5,2	17	< 0,001	0,18
<i>Health Professionals Follow-Up Study</i>	mg/L	15,6	17,9	< 0,001	7,9	29,2	0,02	0,56
<i>Ulm Medical Centre Study</i>	µmol/L	6,32	7,83	< 0,001	4,12	> 11	0,007	0,52
<i>Coronary Artery Disease Study Group</i>	µg/mL	4,7	5,9	< 0,0001	4	7	n.s.	0,749
<i>Hoom Study*</i>	µg/L	—	—	—	5,54	15,58	n.s.	1,71

EC: enfermedad coronaria; n.s.: no significativo; OR: odds ratio

* Datos presentados exclusivamente para la población masculina

inflamación, proceso central en el desarrollo de la arteriosclerosis, estaría potenciada en dichas circunstancias.

Además, la disminución de las moléculas de adhesión endoteliales y la menor transformación de macrófagos en células

espumosas serían otros factores propuestos como protectores de la aterogénesis acelerada⁽¹⁸⁾.

Con la menor progresión de la calcificación coronaria valorada mediante pruebas de imagen asociada a concentraciones

elevadas de adiponectina, los resultados *in vitro* y de incidencia de EC parecen respaldados por una evidencia morfológica⁽⁹⁾.

Todos los argumentos comentados parecen indicar que, a menores valores de adiponectina plasmática, mayor riesgo de EC. Sería posible que, de forma patológica y paradójica, la adiponectina estuviera reducida en la obesidad y fuera precipitadora de los efectos cardiovasculares adversos. Sin embargo, estos hallazgos iniciales fueron refutados por los resultados de estudios posteriores, que encontraban una relación completamente opuesta, en especial en pacientes con insuficiencia cardiaca y EC previa.

Para tratar de explicar estos hallazgos, se postuló que podría darse un fenómeno de *down-regulation* de la adiponectina⁽¹⁹⁾. En este modelo el organismo sufriría una “resistencia” a la acción de la adiponectina, que trataría de contrarrestarse a través de un aumento compensador de sus concentraciones plasmáticas. Por supuesto, este razonamiento no fue compartido por los autores que opinaban que la relación entre adiponectina y RCV era cada vez más dudosa.

Otro dato reconocido es que las mujeres suelen presentar unos valores de adiponectina más elevados que los hombres^(4,9). La tendencia del RCV a igualarse entre ambos sexos tras la menopausia femenina sería incongruente con la hipoadiponectinemia.

Algunos autores incluso proponen un mecanismo deletéreo directo de la adiponectina sobre el RCV.

Aparte de un mecanismo directo, se ha especulado con una posible acción intermedia de la adiponectina con otros factores de RCV. Sobre todos ellos, se ha considerado que la relación más estrecha se establece entre adiponectina y c-HDL, puesto que en los ensayos clínicos la mayor incidencia de EC se relacionó con concentraciones más bajas de dicha lipoproteína. En algún caso la asociación dejó de ser significativa cuando se ajustaron las concentraciones de c-HDL⁽⁴⁾.

Igualmente, es posible aventurar una relación inversa con el c-LDL o los triglicéridos, cuyas concentraciones plasmáticas fueron consistentemente más elevadas en los estudios que incluyeron casos de cardiopatía isquémica. Otros marcadores, como la PCR, no parecieron tener ninguna asociación destacable.

Tampoco puede establecerse la sensibilización a la insulina como el mecanismo protector principal, ya que tras ajustar por la presencia de DM2 no pareció hallarse ninguna relación relevante⁽¹⁵⁾.

Posiblemente, los estudios que más han contribuido a enturbiar la posible utilidad de la adiponectina como marcador de ECV han sido los que han descrito una relación indiferente entre aquella y los eventos cardiovasculares adversos; esto es, ni como factor protector ni como marcador de riesgo. En mu-

chas ocasiones los datos arrojados proceden de metaanálisis de varios estudios, de forma que, a mayor número de sujetos incluidos, menor parece ser la significación estadística. Sin embargo, el último estudio publicado sobre este tema cuenta con un tamaño muestral respetable y se ha centrado en descartar potenciales factores de confusión. Sus resultados parecen apoyar la relación directa entre hiperadiponectinemia e incidencia de ECV.

Como dato a tener en cuenta, cabe destacar que en ningún estudio ha podido determinarse cuál de las diferentes isoformas de la adiponectina tiene mayor efecto biológico⁽¹⁵⁾. Algunos de los resultados discrepantes podrían explicarse por la acción predominante de una u otra molécula, lo que abre nuevos campos de investigación centrados en las diferentes isoformas de esta controvertida proteína.

Pueden enumerarse ciertas limitaciones a los resultados publicados. Predominantemente se llevaron a cabo en población masculina, y algunos de los posteriores se limitan a subgrupos poblacionales (DM1, nefropatía crónica⁽²⁰⁾). En general, incluyen sujetos de edades comprendidas entre los 40 y 80 años, por lo que, en principio, podrían representar a la población en mayor riesgo de ECV. Por tanto, los datos son menos extrapolables a la población femenina y a la población general.

Desde el punto de vista metodológico, la variación interindividual en las determinaciones y la estabilidad de las muestras no parece haber sido el origen de las discrepancias. Los análisis realizados sobre los especímenes congelados descartan que una degradación de la adiponectina del suero sea un factor de confusión importante⁽²¹⁾.

Sin embargo, según aumenta la cantidad de datos disponibles, la evidencia científica no parece ser en absoluto sólida y homogénea a favor del empleo de la adiponectina como marcador de RCV. Es de interés que, siguiendo la línea temporal tras las últimas publicaciones, los nuevos datos apuntan hacia la hiperadiponectinemia como factor de ECV y no a la inversa, como sugirieron los estudios iniciales. En las últimas décadas se ha consensuado que las decisiones médicas no deben estar basadas en datos teóricos, sino en su comprobación empírica. Es por ello por lo que parece prudente establecer una duda razonable sobre el posible papel de la adiponectina en este contexto.

En nuestra opinión, sería deseable desarrollar todavía nuevos estudios que aportaran datos sólidos para perseverar o desistir por completo en la determinación plasmática de la adiponectina, posiblemente centrándose en el papel deletéreo de la hiperadiponectinemia. Cualquier nuevo marcador de RCV sería bienvenido para tratar de identificar a los pacientes en mayor riesgo, siempre que se demostrara fiable y reproducible. Desgraciadamente para nuestros pacientes, en la práctica dia-

ria, la adiponectina parece estar lejos todavía de convertirse en una herramienta eficiente a medio plazo con este propósito. Más aún si tenemos en cuenta que actualmente no disponemos de fármacos capaces de modificar las concentraciones de adiponectina en ningún sentido, por lo que su determinación serviría exclusivamente como dato informativo del riesgo, no mejorable con ninguna intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
2. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 8-14.
3. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-9.
4. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26: 1640-6.
5. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 803-16.
6. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace M, et al. Adiponectin and coronary heart disease. *Circulation* 2006; 114: 623-9.
7. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
8. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
9. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747-53.
10. Zietz B, Herfarth G, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich A, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 2003; 545: 103-4.
11. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318-23.
12. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine induced hypertension. *Circulation* 1997; 95: 588-93.
13. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291 (14): 1730-7.
14. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (1): 85-9.
15. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CC, Snijder MB, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (4): 1489-96.
16. Poehls J, Wassel CL, Harris TB, Havel PJ, Swarbrick MM, Cummings SR, et al.; for the Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the health, aging and body composition study. *Diabetologia* 2009; 52: 591-5.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
19. Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: a paradox or a paradigm? *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2266-8.
20. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
21. Pischon T, Hotamisligil GS, Rimm EB. Adiponectin: stability in plasma over 36 hours and within-person variation over 1 year. *Clin Chem* 2003; 49: 650-2.