



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***ADIPONECTINA COMO MARCADOR DE ATHEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA
EN POBLACIÓN MESTIZO-MEXICANA***

TESIS

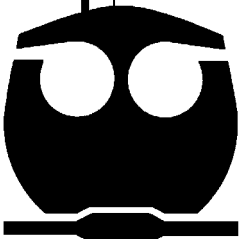
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ERIKA YAMEL MANCILLA VALENZUELA

MÉXICO, D.F.

AÑO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor Ignacio Camacho Arroyo
VOCAL: Profesor Marco Antonio Cerbón Cervantes
SECRETARIO: Profesor Juan Gabriel Juárez Rojas
1er. SUPLENTE: Profesor Guillermo Celestino Cardoso Saldaña
2do. SUPLENTE: Profesor Laura Carmona Salazar

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"
Departamento de Endocrinología

ASESOR DEL TEMA

Dr. Juan Gabriel Juárez Rojas

SUSTENTANTE

Erika Yamel Mancilla Valenzuela

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	4
1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN.....	8
2.1. Epidemiología de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)	8
2.2. Fisiopatología de la EAC	9
2.3. Factores de riesgo para EAC.....	16
2.3.1. Factores de riesgo clásicos.....	16
2.3.2. Factores de riesgo emergentes.....	19
2.4. Adiponectina	21
2.4.1. Estructura, síntesis y secreción de adiponectina	21
2.4.2. Receptores de adiponectina.....	23
2.4.3. Papel de adiponectina sobre la aterosclerosis	25
2.5. Aterosclerosis subclínica	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
4. JUSTIFICACIÓN	32
5. OBJETIVOS	33
5.1. Objetivo general.....	33
5.2. Objetivos particulares	33
6. HIPÓTESIS	34
7. MATERIAL Y MÉTODOS	35
7.1. Selección de la muestra.....	35
7.2. Antropometría y tensión arterial.....	36
7.3. Análisis de laboratorio.....	36
7.4. Estudio de ultrasonido	38
7.5. Análisis estadístico	38
8. RESULTADOS	40
9. DISCUSIÓN	46
10. CONCLUSIONES.....	50
11. REFERENCIAS.....	51

ABREVIATURAS

EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
c-HDL	Colesterol de Lipoproteínas de alta densidad
FEC-M	Factor estimulante de colonias de macrófagos
PAI-1	Inhibidor del activador tisular del plasminógeno
PQM-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
ON	Óxido nítrico
PGI₂	Prostaciclina
ET	Endotelina
IL-1β	Interleucina 1 β
FP4	Factor plaquetario 4
FNT-α	Factor de necrosis tumoral alfa
IFN-γ	Interferón gamma
FECGM	Factor estimulante de colonias granulocito-monocito
FCEV	Factor de crecimiento de endotelio vascular
FCDP	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
FCT-β	Factor de crecimiento transformador beta
USIV	Ultrasonido intravascular

TAC	Tomografía axial computarizada
VMF	Vasodilatación mediada por flujo
GIM	Grosor de la íntima media
HA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
CT	Colesterol total
Lp (a)	Lipoproteína (a)
PCR	Proteína C reactiva
ADPN	Adiponectina
ADPNb	Adiponectina baja
FSI-1	Factor símil insulina tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
TG	Triglicéridos
GIME	Grosor de íntima media elevada
p25	Percentila 25
p75	Percentila 75

1. RESUMEN

Antecedentes: La aterosclerosis es una de las principales causas de morbi-mortalidad en México y el inicio de esta enfermedad se ha asociado con distintos factores de riesgo. El manejo y control de los factores de riesgo más conocidos para la aterosclerosis no ha mostrado disminuir la mortalidad de esta enfermedad, por lo que en los últimos años se han identificado nuevos factores de riesgo que podrían ayudar a la detección y manejo temprano de la enfermedad cardiovascular.

La adiponectina, es una adipocitocina cardioprotectora con capacidad para regular diferentes vías metabólicas asociadas con la aterogénesis, se ha sugerido que las concentraciones bajas de esta proteína pudieran participar en la enfermedad cardiovascular. Actualmente se desconoce la asociación de las concentraciones bajas de adiponectina con la aterosclerosis subclínica en población mestizo-mexicana sin antecedentes de diabetes ni enfermedad arterial coronaria (EAC).

Objetivo: Investigar la posible asociación de las concentraciones bajas de adiponectina, con la presencia de aterosclerosis subclínica, en población mestizo-mexicana sin antecedentes de diabetes ni EAC.

Material y métodos: El estudio incluyó 818 sujetos (53.4±9 años, 49.9% mujeres). Se realizó antropometría, se determinaron lípidos, lipoproteínas, glucosa y proteína C reactiva (PCR) en plasma, así como insulina y adiponectina en suero. La aterosclerosis subclínica se definió como el grosor de íntima media elevado (GIME) de las carótidas y se midió por ultrasonido en modo B. Las

concentraciones bajas de adiponectina (ADPNb) se consideraron cuando el valor de esta proteína en suero fue < a la percentila 25 (p25) (8.67 µg/mL en mujeres, 5.30 µg/mL en hombres).

Resultados: La prevalencia de ADPNb fue de 43.6% (42.9% en mujeres y 44.4% en hombres; $p= 0.66$) y la de GIME 23.8% (25.8% en mujeres y 21.9% en hombres; $p= 0.184$). Además de una mayor prevalencia de ADPNb, los sujetos con GIME se caracterizaron por tener mayor índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, glucosa y PCR. Sin embargo, el análisis ajustado por múltiples factores de riesgo cardiovascular, mostró que la ADPNb se asoció de manera independiente con el GIME, (RM [IC95%]: 1.528 [1.071- 2.180]).

Conclusiones: En población mestizo-mexicana sin diabetes ni antecedentes de EAC, las concentraciones bajas de adiponectina se asocian con una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, independientemente de factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Epidemiología de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

Durante mucho tiempo y hasta mediados del siglo pasado, las enfermedades infecciosas eran la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Sin embargo, actualmente se sabe que las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), o también llamadas enfermedades crónicas degenerativas, han superado a las enfermedades infecciosas como la principal causa de morbi-mortalidad.¹ Aunque hace algunas décadas se consideraba que las enfermedades crónicas afectaban principalmente a las personas de edad avanzada, hoy en día se sabe que casi un 50% de las muertes por estas enfermedades, se produce en personas de menos de 70 años, mientras que un 25% sucede en personas menores de 60 años.²

Entre las ECNT, las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, y se ha estimado que éstas pueden reducir hasta 7 años la expectativa de vida.^{2, 3} En México, la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerosa o Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), es la principal causa de mortalidad, de acuerdo con las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) en 2013 (Tabla 1).⁴

Tabla1. Principales causas de mortalidad general en hombres y mujeres de México (INEGI, 2013).

Orden de importancia	MUJERES		HOMBRES	
	Causa	Tasa x 100 000	Causa	Tasa x 100 000
1	Enfermedades del corazón	55.1	Enfermedades del corazón	60.8
2	Diabetes Mellitus	46	Diabetes Mellitus	43.3
3	Tumores malignos	38.3	Tumores malignos	36.8
4	Enfermedades cerebrovasculares	16.9	Accidentes	27.7
5	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9.6	Enfermedades del hígado	25.3
6	Enfermedades del hígado	9.4	Agresiones	20.2
7	Accidentes	8.4	Enfermedades cerebrovasculares	15.7
8	Influenza y neumonía	7.8	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10.8
9	Afecciones del periodo perinatal	5.4	Influenza y neumonía	9.5
10	Insuficiencia renal	5.3	Afecciones del periodo perinatal	7.4

2.2. Fisiopatología de la EAC

Actualmente es bien conocido que la EAC inicia durante la primera década de la vida, con la aparición de las llamadas estrías grasas como la primera manifestación morfológica del proceso aterogénico.^{3, 5} La EAC o aterosclerosis es un proceso que transcurre asintomático por mucho tiempo, pero en etapas avanzadas puede presentar complicaciones que provocan invalidez e incluso la muerte (Figura1).⁶

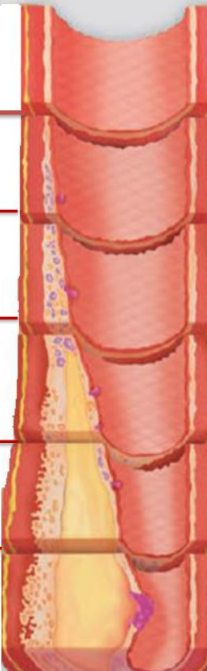
ATEROSCLEROSIS				
Características histológicas	Evolución morfológica	Desarrollo en el tiempo	Mecanismo de crecimiento	Manifestación clínica
Lesión inicial: ❖ Histológicamente normal ❖ Infiltración de macrófagos ❖ Células espumosas aisladas		A partir de la primera y segunda década	Crecimiento por agregación de lípidos	Clínicamente silenciosa
Estría grasa: ❖ Inicia la acumulación intracelular de lípidos				
Lesión intermedia: ❖ Acumulación intra y extracelular de lípidos		A partir de la tercera década		
Ateroma: ❖ Incremento en acumulación intracelular de lípidos ❖ Núcleo de lípidos extracelulares				
Fibroateroma: ❖ Núcleo de lípidos ❖ Capas fibrosas/calcificación		A partir de la cuarta década	Aumento de células de músculo liso, macrófagos y colágeno	Clínicamente evidente
Lesión complicada: ❖ Daño en la superficie endotelial ❖ Hemorragia/ Trombosis	Trombosis			

Figura 1. Representación gráfica del inicio y desarrollo de la aterosclerosis.

Existen diferentes hipótesis sobre el inicio y desarrollo de la placa aterosclerosa. La hipótesis de la “incrustación” señala que el engrosamiento de la íntima arterial resulta del depósito de fibrina, con el posterior cúmulo de fibroblastos y de lípidos. Por otro lado, la hipótesis de los lípidos o de la “insudación”, propone que los lípidos se adhieren a la pared arterial y subsecuentemente forman complejos con los mucopolisacáridos ácidos, distorsionando la función tisular normal.⁷ Estas dos hipótesis se integran en la llamada “hipótesis de respuesta a la lesión”, en donde se reconoce el origen multifactorial de la aterosclerosis y se propone que la formación de trombos, así como la infiltración lipídica, son pasos críticos en la progresión de los ateromas (Figura 2).⁷

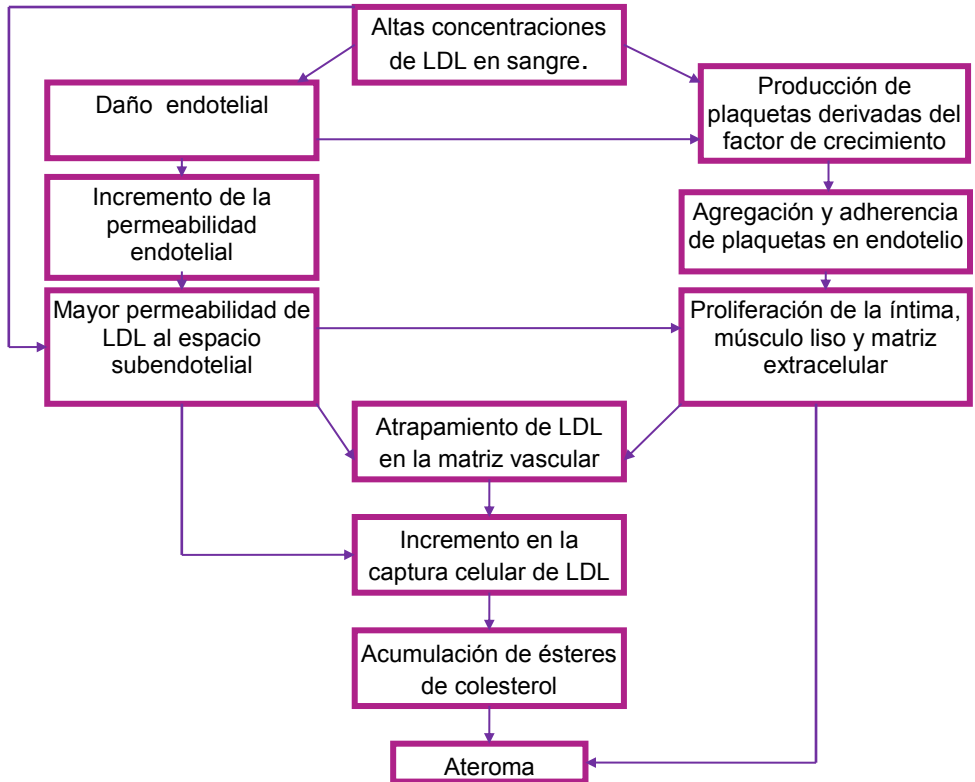


Figura 2. La teoría llamada “hipótesis de respuesta a la lesión” asocia a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el daño en la función endotelial; lo que permite una alta permeabilidad de las lipoproteínas y otras moléculas al espacio subendotelial. Otros eventos como la agregación plaquetaria y la proliferación de la íntima, del músculo liso y de la matriz extracelular, provocan cambios en la pared vascular que pueden culminar con el desarrollo de un ateroma.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que también involucra mecanismos de inmunidad celular y humoral (Figura 3).⁸ A continuación se mencionan algunos elementos que participan en el desarrollo de aterosclerosis a través de su interacción con procesos inflamatorios:

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL). Las LDL son partículas lipídicas encargadas del transporte de lípidos hacia los tejidos periféricos. La elevación excesiva de las LDL en circulación y la modificación de la estructura de estas partículas, principalmente por oxidación de sus componentes, son factores

estrechamente asociados con el desarrollo de la placa aterosclerosa.⁹ En condiciones normales, las LDL pueden entrar y salir del endotelio de la pared arterial; sin embargo, la retención prolongada de estas partículas en el subendotelio promueve un ambiente aterogénico y protrombótico que se caracteriza por el aumento del tono vascular, la activación plaquetaria y la liberación del factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M), el incremento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) y de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1).^{8,9}

ENDOTELIO. Las células endoteliales tienen un papel central en la homeostasis arterial. Sin embargo, en condiciones adversas éstas pueden ser disfuncionales y contribuir con el inicio y desarrollo de los procesos aterogénicos.⁷ Las funciones de las células endoteliales se caracterizan por: a) mantener una superficie vascular no trombógena, b) establecer una barrera de permeabilidad selectiva para los elementos circulantes, c) mantener el tono vascular a través de la producción equilibrada de sustancias vasodilatadoras [óxido nítrico (ON) y prostaciclina (PGI₂)], y vasoconstrictoras [endotelina (ET)], d) mediar la secreción de moléculas reguladoras de crecimiento y de producción de citocinas, e) mantener la colágena y proteoglicanos de la membrana basal, y f) proveer una superficie no adherente para los leucocitos circulantes.^{7,10} En estado de disfunción endotelial, las células endoteliales pierden sus propiedades protectoras e inducen la síntesis de factores de crecimiento y citocinas que junto con la mayor permeabilidad de las LDL, promueven el reclutamiento de otras sustancias y líneas celulares que favorecen el proceso aterogénico y el daño vascular.^{11, 12}

MONOCITOS/MACRÓFAGOS. Los monocitos son células del sistema inmune y su principal función es fagocitar partículas extrañas o microorganismos; se originan en la médula ósea y después de permanecer 24 horas en el torrente sanguíneo, migran hacia el tejido conectivo, en donde se diferencian en macrófagos.^{12, 13} En condiciones de disfunción endotelial, los monocitos migran hacia el subendotelio, en donde el factor estimulante FEC-M y los linfocitos T, inducen su activación y diferenciación a macrófagos.¹³ Los receptores scavenger localizados en los macrófagos, internalizan una amplia gama de moléculas y partículas, incluyendo las LDL. La captura excesiva del colesterol-LDL por los macrófagos, promueve la formación de células espumosas, que son características de la placa aterosclerosa.^{11, 14}

PLAQUETAS. Las plaquetas son células producidas a partir de los megacariocitos, se originan en la médula ósea mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, circulan en el torrente sanguíneo y liberan sustancias importantes para el proceso de coagulación.¹² Las plaquetas participan en las fases tempranas del proceso inflamatorio y en la formación de trombos durante la ruptura de la placa aterosclerosa. Además de secretar sustancias proinflamatorias como la interleucina 1 β (IL-1 β) y la quimiocina FP4 (factor plaquetario 4), las plaquetas pueden expresar moléculas de adhesión, P-selectina y ligandos para CD40; por lo que las plaquetas son capaces de interactuar con monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Todos estos procesos participan directamente en el desarrollo y la ruptura de la placa aterosclerosa.^{12, 15}

CITOCINAS. Las citocinas son péptidos señalizadores que regulan la respuesta inmune y participan en los fenómenos inflamatorios, en respuesta a la agresión de un tejido. Las citocinas se pueden definir como proaterogénicas, cuando estimulan el crecimiento y la diferenciación celular, la expresión de receptores de superficie y la función efectora de los leucocitos. Entre las citocinas, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el interferón gamma (IFN- γ), los factores de crecimiento FEC-M, factor estimulante de colonias de granulocito-monocito (FECGM), factor de crecimiento de endotelio vascular (FCEV) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), las interleucinas IL- 1, IL-2, IL-6, IL-7, IL8, IL-12, IL-15, IL-17 e IL-18, la PQM-1, la leptina y la resistina, son algunas de las moléculas más ampliamente estudiadas en el desarrollo de la placa aterosclerosa.¹⁶ Por otro lado, las citocinas protectoras o antiaterogénicas se pueden definir como aquellas que restringen el desarrollo y la progresión de la placa aterosclerosa. Estas citocinas favorecen la inhibición de agentes proinflamatorios que son secretados por monocitos y macrófagos.¹⁶ Entre las citocinas antiaterogénicas más estudiadas están la IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13, factor de crecimiento transformador beta (FCT- β) y la adiponectina. Esta última, ha mostrado tener uno de los mayores efectos sobre la regulación de múltiples mecanismos asociados al proceso de aterogénesis.^{1, 10, 16}

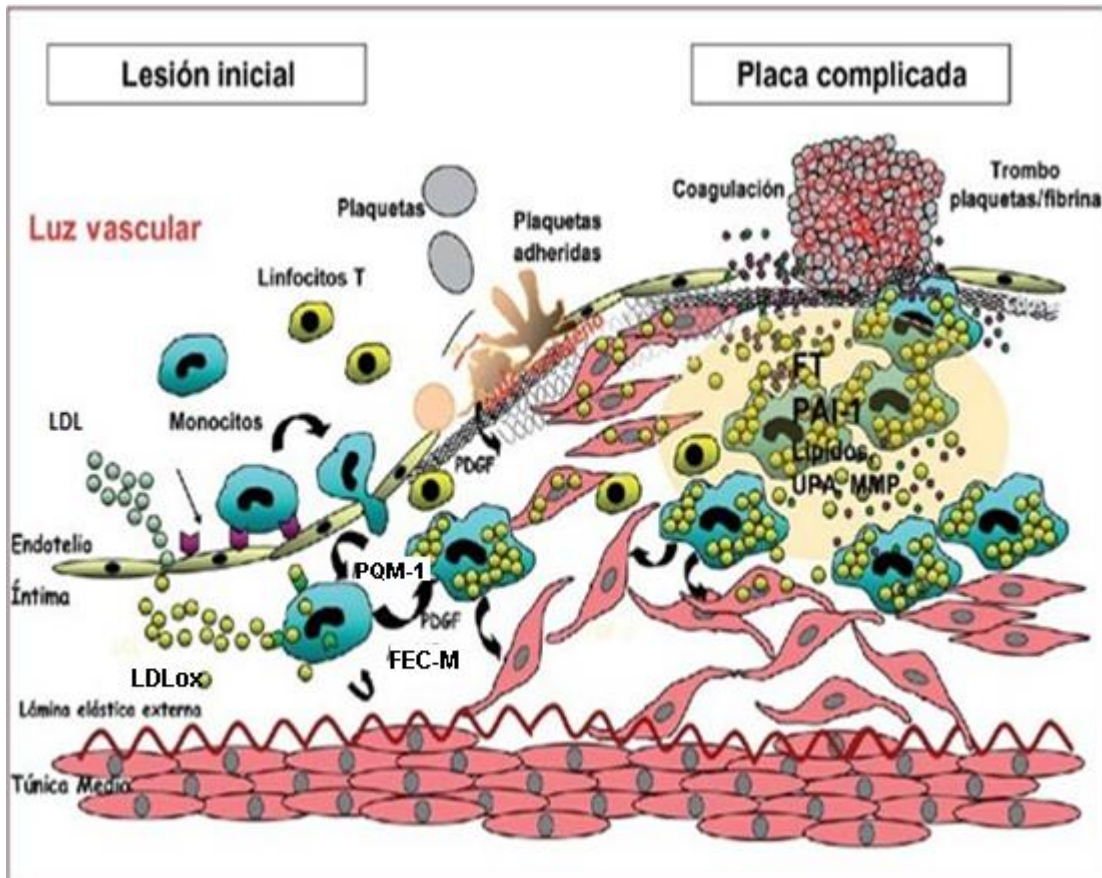


Figura 3. Elementos participantes en el desarrollo de la aterosclerosis. En estados de disfunción endotelial, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) penetran hacia el subendotelio en donde pueden ser oxidadas y promover un proceso inflamatorio que induce la aterogénesis. Las LDL oxidadas tienen una acción quimiotáctica para los monocitos circulantes y citotóxica para las células endoteliales. El cambio químico en la partícula lipídica favorece que las lipoproteínas sean fagocitadas por macrófagos, que una vez enriquecidos en lípidos, secretan otras sustancias proinflamatorias y dan origen a las células espumosas. Las células espumosas son precursoras de la estria grasa y en etapas más avanzadas, de la placa aterosclerosa.^{8, 17}

2.3. Factores de riesgo para EAC

Numerosos estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales, han mostrado que existen múltiples factores asociados al desarrollo de EAC.² El término factores de riesgo se usa para denotar la presencia de marcadores de orden clínico, bioquímico, socioeconómico o demográfico, significativamente asociados con daños a la salud.⁷ Los factores de riesgo para EAC se pueden clasificar como clásicos o emergentes y se resumen a continuación:

2.3.1. Factores de riesgo clásicos

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos son aquellos que cuentan con suficiente evidencia de tener una relación causal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Aunque estos factores son capaces de explicar aproximadamente un 80% del riesgo cardiovascular poblacional, su control ha mostrado disminuir el riesgo solamente entre 35-50% en población de alto riesgo.¹⁸

Entre los factores de riesgo clásico para EAC, la edad es importante, ya que aumenta gradual e independientemente el riesgo de presentar eventos cardiovasculares.¹⁹ Por otro lado, estudios previos han mostrado que el género también es un factor de riesgo relevante en la incidencia de EAC; ya que en comparación con las mujeres, los hombres tienen aproximadamente 4 veces más riesgo de desarrollar EAC.²⁰ Además, otros reportes han mostrado que la menopausia aumenta significativamente la incidencia de EAC en las mujeres, lo que sugiere un papel protector de los estrógenos y la progesterona.²⁰

El riesgo aterogénico asociado al consumo de tabaco, depende principalmente de los efectos sobre el metabolismo lipídico, la oxidación y la pared arterial.²¹ El

consumo de tabaco produce disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), altera la función del endotelio, disminuye el flujo coronario, aumenta las concentraciones de fibrinógeno y favorece la agregación plaquetaria; lo que promueve el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y la trombosis.^{18, 21}

La hipertensión arterial (HA) es un factor de riesgo ampliamente conocido.²² La tensión arterial sistólica y diastólica tienen una asociación directa y positiva con todas las causas de muerte por EAC.²² Se desconocen los mecanismos exactos a través de los cuales la HA induce la aterosclerosis; sin embargo, es factible que esta asociación se dé por factores mecánicos que dañan el endotelio vascular.²³

En los individuos con hipertensión la frecuencia de cardiopatía isquémica es tres veces mayor que en la población general.^{22, 23} Otro factor de riesgo clásico, importante por su elevada incidencia, es la obesidad que se define como la acumulación excesiva de grasa y que es causada fundamentalmente por un desequilibrio energético entre calorías ingeridas y gastadas.²⁴ El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar la obesidad. Múltiples estudios han descrito la estrecha relación entre el IMC y el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares.²⁵ Además, la obesidad se asocia significativamente a otras patologías involucradas con problemas cardiovasculares como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa.²⁵

El sedentarismo también es un factor de riesgo para EAC y se define como la ausencia de actividad física o la tendencia a la falta de movimiento.²⁴ Se ha observado que en ausencia de actividad física aumenta el riesgo de enfermedad

cardiovascular, así como la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y la presencia de obesidad.^{26, 27, 28}

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por la acción deficiente de la insulina endógena, lo que provoca un estado de hiperglucemia crónica, alteraciones en los lípidos séricos y lesiones vasculares.^{29, 30} La diabetes también se ha encontrado frecuentemente asociada con otros factores de riesgo clásicos como HA, obesidad y dislipidemia. Los sujetos con diabetes tienen una evolución más acelerada de la aterosclerosis, debido a que presentan un estado de inflamación incrementado y disfunción endotelial.³⁰

Las dislipidemias son alteraciones metabólicas asintomáticas, que se caracterizan por la presencia de concentraciones anormales de las lipoproteínas en circulación. Numerosos estudios han reportado que el colesterol total (CT) es un factor de riesgo independiente y se afirma que por cada 1% de aumento en la concentración de CT plasmático o de las lipoproteínas de baja densidad, se produce un incremento del riesgo cardiovascular del 2%.³¹ Por el contrario, la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tiene una relación inversa con el riesgo de EAC.³² Finalmente, la hipertrigliceridemia también se ha encontrado asociada a otras alteraciones que favorecen la EAC, como la hiperinsulinemia, intolerancia a los carbohidratos y anomalías estructurales en las diferentes fracciones lipoprotéicas.^{31,32}

2.3.2. Factores de riesgo emergentes

Como se mencionó previamente, los factores de riesgo clásicos no explican por completo la EAC. Aproximadamente 20% de los eventos coronarios ocurre en individuos sin factores de riesgo tradicionales y durante la última década se han logrado identificar otros factores de riesgo emergentes.²³ Entre estos nuevos marcadores de EAC, la lipoproteína (a) [Lp (a)] ha mostrado ser un factor causal importante de la enfermedad cardiovascular. La Lp (a) es una molécula aterogénica y trombogénica, estructuralmente parecida al plasminógeno. Debido a esta similitud, la lipoproteína tiene la capacidad de unirse al receptor del plasminógeno, impidiendo su acción fibrinolítica. Además, esta lipoproteína puede alterar la función endotelial y la agregación plaquetaria.^{33, 34, 35}

La alteración de los factores hemostáticos, como los valores elevados del factor VII de la coagulación, del fibrinógeno o del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), relacionado con las concentraciones de triglicéridos e insulina, han mostrado tener menor actividad fibrinolítica; lo que se asocia con eventos cardiovasculares.³⁶

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado y regulada por las concentraciones circulantes de IL-6. En estados pro-inflamatorios, las concentraciones de PCR aumentan y promueven el desarrollo de EAC; debido a su papel en la regulación de la producción de NO endotelial, en la función endotelial, la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, PAM-1 y selectinas) y en la secreción de diferentes citocinas con actividad pro-inflamatoria.³⁷

La leptina es una adipocina que funciona como molécula señalizadora en el cerebro y participa en la retroalimentación negativa que inhibe el apetito. En condiciones como la obesidad, las concentraciones de leptina se encuentran aumentadas y favorecen la presencia de procesos asociados al desarrollo de EAC como la acumulación de lípidos en los macrófagos, proliferación de células musculares lisas y endoteliales y la disfunción endotelial.³⁸

La adiponectina es una citocina del tejido adiposo que ha sido consistentemente asociada con la EAC y con la regulación de múltiples procesos metabólicos, debido a sus efectos endócrinos, parácrinos y autócrinos.^{9, 39, 40} A nivel vascular, la adiponectina tiene la capacidad de regular la síntesis de óxido nítrico, la expresión de moléculas de adhesión, la maduración de monocitos a macrófagos y células espumosas, la proliferación y migración de las células musculares lisas.⁴⁰ En presencia de obesidad, las concentraciones de adiponectina disminuyen y además de contribuir con la alteración de los mecanismos antes señalados, favorecen la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia que son importantes en el desarrollo de EAC.⁴¹

2.4. Adiponectina

La adiponectina es una hormona peptídica producida principalmente en el tejido adiposo.⁴² Fue identificada entre 1995 y 1996 por cuatro grupos de investigadores independientes, los cuales la aislaron y la describieron de diferente manera de acuerdo al enfoque de su investigación, es por ello que la adiponectina recibe diferentes nombres como proteína de 30kDa del adipocito relacionada con el complemento (Acrp30), AdipoQ, proteína derivada del gen transcrito más abundante del tejido adiposo (apM1) y proteína de unión a gelatina de 28 kDa (GBP28).⁴³⁻⁴⁷ Debido a que numerosos estudios han mostrado que la adiponectina puede participar en la regulación de la glucosa por su acción en la vía de señalización de la insulina, así como en el metabolismo de los lípidos y en la inflamación, esta hormona ha sido considerada antidiabética, antiinflamatoria y antiaterogénica.^{48,49}

2.4.1. Estructura, síntesis y secreción de adiponectina

Como se mencionó, la adiponectina es una proteína sintetizada y secretada principalmente en el tejido adiposo, se compone de 244 aminoácidos, y tiene un tamaño aproximado de 30 kDa.^{45, 50} El gen de la adiponectina está localizado en el brazo largo del cromosoma 3, *locus* 3q27 y posee una extensión de 17 Kb con 3 exones y dos intrones.^{41,50} Esta proteína está formada por cuatro dominios: una secuencia señal amino, un dominio variable, un dominio tipo colágena y un dominio globular carboxilo terminal.⁵¹

Después de ser sintetizada, la adiponectina sufre una serie de modificaciones post-traduccionales como hidroxilación, glucosilación y formación de enlaces disulfuro. Estas modificaciones son importantes para dar origen a oligómeros de la proteína, con actividad biológica.⁵² Los monómeros de adiponectina se encuentran exclusivamente en los adipocitos, mientras que los complejos oligoméricos circulan en el plasma como trímeros de bajo peso molecular (LMW), hexámeros de mediano peso molecular (MMW) y multímeros de alto peso molecular (HMW) (Figura 4).^{52, 53} La secreción de la proteína se da en ciclos circadianos, disminuye por la noche y presenta un pico de elevación en la fase temprana de la mañana.⁵⁴

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina constituyen el 0.01% del total de las proteínas circulantes y en sujetos delgados sanos, pueden variar de 5 a 30 $\mu\text{g/mL}$.⁴⁷ La secreción de adiponectina está regulada por diversas hormonas. Se ha reportado que el factor similar insulina tipo 1 (FSI-1) aumenta la transcripción de adiponectina, mientras que la insulina y el tratamiento con FNT α , glucocorticoides y agonistas β adrenérgicos disminuyen su expresión.⁵⁴⁻⁵⁷ También se ha sugerido un posible rol de los esteroides sexuales, debido a que las concentraciones séricas de la adiponectina total, así como las diferentes especies multiméricas, son menores en hombres que en mujeres.⁵⁴

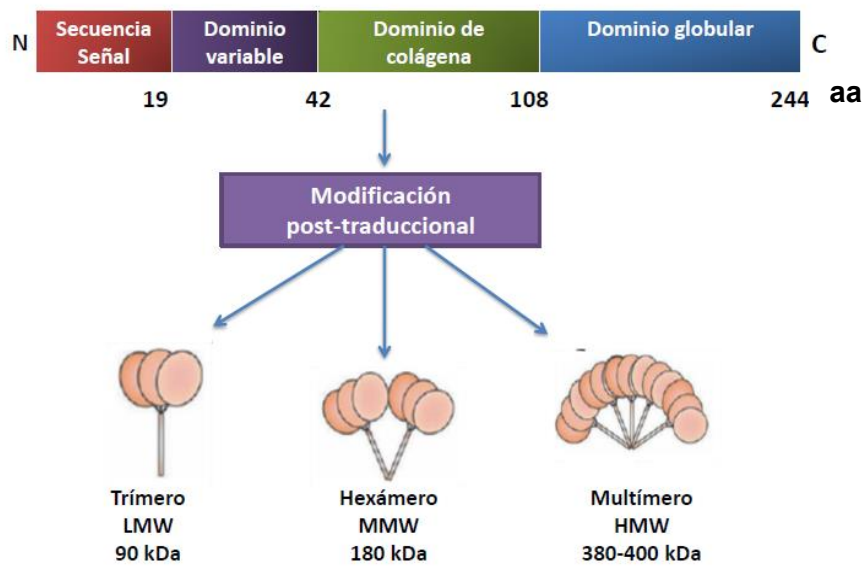


Figura 4. Representación esquemática de los diferentes dominios de adiponectina y de la formación de oligómeros. LMW: trímeros de bajo peso molecular, MMW: hexámeros de mediano peso molecular y HMW: multímeros de alto peso molecular.

2.4.2. Receptores de adiponectina

Los efectos biológicos de la adiponectina no dependen solo de su concentración circulante en plasma o de la estructura de sus isoformas, también dependen de la síntesis y expresión de sus receptores.⁵⁶ La adiponectina se une a dos diferentes receptores para ejercer sus efectos biológicos, ambos receptores (AdipoR1 y AdipoR2) son proteínas integrales de membrana y poseen 7 dominios transmembranales; la estructura molecular de los dos receptores tiene un 66.7% de homología entre su grupo amino y su carboxilo terminal.^{54, 57} Los receptores para adiponectina se encuentran distribuidos en diferentes tejidos, sin embargo, diversos estudios han mostrado que la expresión de AdipoR1 es mayor en el músculo esquelético, mientras que la expresión del receptor AdipoR2 predomina

en el hígado (Figura 5).⁵⁸ Estudios realizados en ratones, muestran que la expresión de AdipoR1 y AdipoR2 aumenta en estados de ayuno prolongado, debido a que la transcripción de ARNm de ambos receptores se incrementa. Después de la ingestión de alimentos el ARNm y la expresión de los receptores regresa a su estado basal.^{58, 59}

En humanos existen pocos estudios que analicen el efecto de la variación en la expresión de los receptores de adiponectina, sobre la aparición de anomalías metabólicas.⁶⁰ Algunos de estos estudios han reportado que la expresión de AdipoR1 está disminuida en el músculo esquelético de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) además de que existe una correlación positiva de la expresión de AdipoR1 con el IMC, los valores de tensión arterial, las concentraciones séricas de glucosa, la sensibilidad a la insulina y con diferentes marcadores de inflamación.^{61, 62} Estas asociaciones han sido parcialmente explicadas por mecanismos en los que se involucra la activación de la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMP) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR α); así como la oxidación de los ácidos grasos.⁵⁸

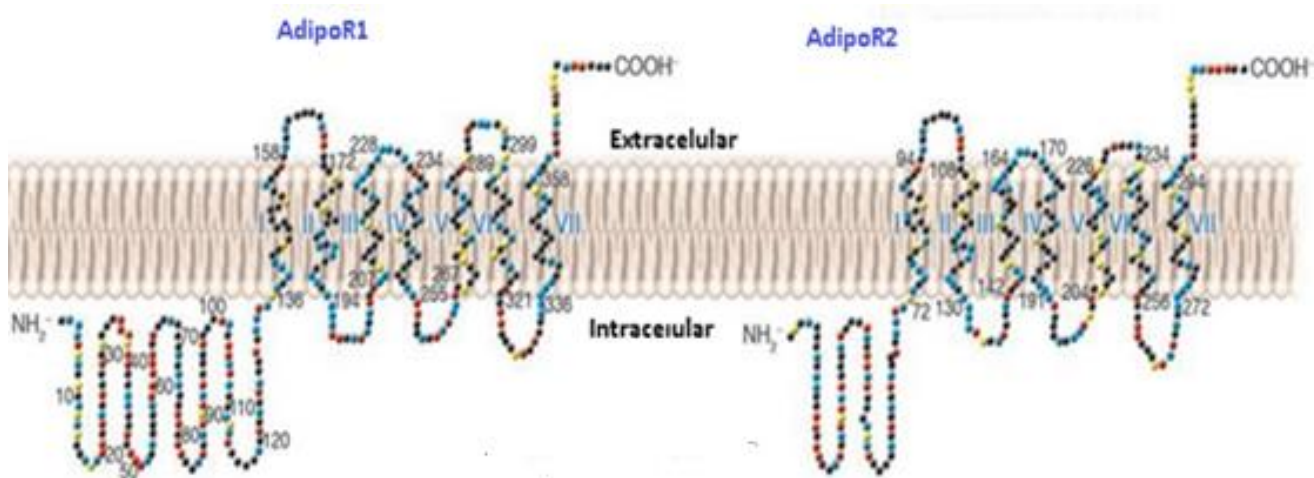


Figura 5. Representación de la estructura de los receptores AdipoR1 y AdipoR2, ambos receptores tienen un 66.7% de homología, desde el amino terminal interno y el extremo carboxil terminal externo.

2.4.3. Papel de adiponectina sobre la aterosclerosis

Debido a su efecto sobre diferentes tipos celulares, la adiponectina inhibe la formación de la placa aterosclerótica en la mayoría de sus etapas (Figura 6).⁶³ Estudios experimentales han mostrado que el tratamiento de células endoteliales, con concentraciones fisiológicas de adiponectina, inhibe la adhesión de monocitos por inhibición del NFκB, que reduce la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y selectina E.^{64,65} Por otro lado, se ha reportado que la adiponectina inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas, además de inhibir la fagocitosis y la síntesis de proteínas proinflamatorias en los macrófagos. Este efecto antiaterogénico es llevado a cabo por la interacción de la adiponectina con los receptores scavenger clase A que se encuentran en los macrófagos.⁶¹ Estos datos experimentales sugieren que la adiponectina tiene efectos antiinflamatorios directos sobre el

endotelio, ya que inhibe la expresión de moléculas de adhesión, la activación de monocitos, la formación de células espumosas y la migración y proliferación de células de músculo liso hacia el subendotelio vascular.^{64, 65}

Experimentos en los que se han utilizado modelos animales, han reportado que comparados con ratones silvestres, los ratones *knock out* para adiponectina presentan mayor engrosamiento de la neoíntima de la arteria femoral, así como mayor proliferación de células del músculo liso. La administración de adiponectina mediante un vector de adenovirus-adiponectina, revirtió parcialmente el engrosamiento de la íntima.⁶³ Por otro lado, un estudio en el que se realizó la cruce de ratones transgénicos que sobre expresaban adiponectina globular, con ratones *knock out* para apolipoproteína E (modelo experimental de aterosclerosis aumentada), mostró que aunque las concentraciones sanguíneas de colesterol, TG, glucosa e insulina en los ratones de la cruce no fueron diferentes a las de los ratones *knock out* para la apolipoproteína E, los primeros tenían menores lesiones en la aorta y esto se asoció a una disminución en la expresión de TNF α y de los receptores scavenger clase A en los macrófagos de la cruce.⁶⁴

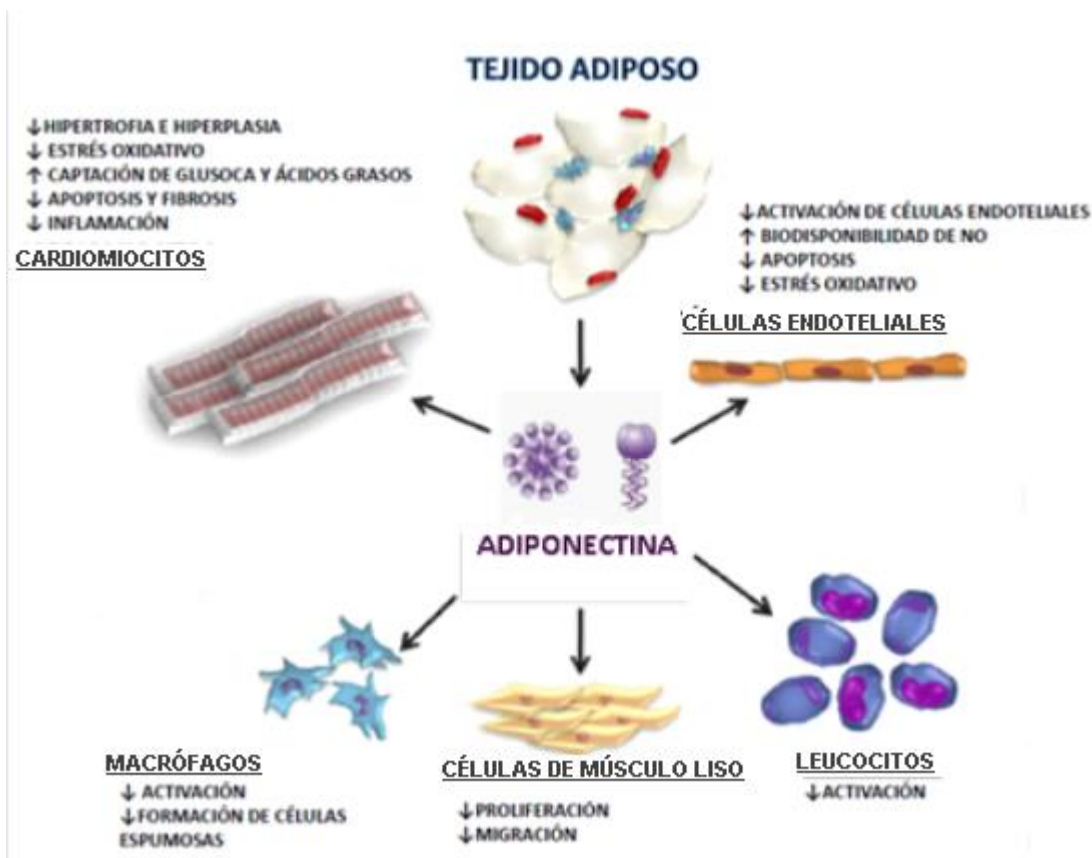


Figura 6. Efecto ateroprotector de la adiponectina sobre diferentes tipos celulares.

En cuanto a los estudios clínicos realizados en humanos, se ha observado que en comparación con sujetos sin EAC, los pacientes con EAC establecida tienen concentraciones significativamente más bajas de adiponectina, aún después de ajustar por edad e IMC.⁶⁵ Por otro lado, en pacientes con DM2 también se han reportado valores bajos de adiponectina; sin embargo, los valores de esta proteína fueron aún más bajos en pacientes con DM2 y EAC.⁶⁶ Finalmente, otros trabajos han reportado que existe una asociación directa entre las concentraciones séricas de adiponectina y la disfunción endotelial; lo que sugiere que la disminución en las concentraciones de adiponectina pudiera ser un buen marcador para identificar

etapas tempranas de la aterosclerosis, en sujetos sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular.⁶⁷

2.5. Aterosclerosis subclínica

Como se mencionó previamente, la aterosclerosis es una enfermedad que inicia desde las primeras décadas de la vida, y en sus etapas más tempranas cursa de manera asintomática.^{68, 69} El curso asintomático de esta enfermedad es conocido como aterosclerosis subclínica y puede ser identificado con el empleo de diferentes métodos de imagen.⁷⁰

Angiografía coronaria. Hasta hace aproximadamente cincuenta años, esta técnica se consideró como estándar para el estudio de la EAC.⁷⁰ Sin embargo, este es un método que evalúa la luz de las arterias coronarias, pero no el engrosamiento de la pared vascular que es una de las etapas iniciales en el desarrollo de la placa aterosclerosa. Por otro lado, debido a su carácter invasivo y al efecto tóxico del contraste que se utiliza para su desarrollo, esta técnica actualmente solo se emplea para orientar el tratamiento de revascularización en pacientes con diagnóstico bien establecido de EAC.⁷¹

Ultrasonido intravascular (USIV). Este método consiste en introducir un pequeño catéter en las arterias, el cual emite energía acústica que permite evaluar las anomalías producidas por la aterosclerosis en la pared arterial. Con este método se puede identificar la EAC; sin embargo, su carácter invasivo no se justifica en sujetos sin EAC establecida.⁷²

Tomografía axial computarizada (TAC). La TAC proporciona una estimación directa del calcio arterial coronario; el cual es considerado un marcador de

aterosclerosis.⁷³ El incremento del calcio coronario también ha mostrado ser un buen indicador de cambios crónicos aterosclerosos de la pared arterial y en distintos estudios se ha encontrado que éste tiene un valor pronóstico de eventos cardiovasculares.⁷⁴ Las principales desventajas del empleo de la TAC son el costo elevado y la dosis de radiación que recibe el sujeto de estudio.⁷⁵

Resonancia Magnética (RM). La RM de alta resolución se basa en un potente campo magnético unido a ondas de radio que con ayuda de una computadora produce imágenes detalladas de las arterias.⁷⁶ Es una técnica capaz de visualizar la composición de la placa, basándose en sus propiedades bioquímicas. La principal desventaja de este método es el uso de contraste, el cual es administrado vía intravenosa al paciente.⁷⁶

Vasodilatación mediada por flujo (VMF). La disfunción endotelial es una de las alteraciones primarias en la aparición de EAC y puede determinarse de manera no invasiva con la evaluación de la VMF.⁷⁷ Este método se basa en la medición ecográfica del diámetro de la arteria braquial en reposo y posterior a la liberación de una oclusión parcial del flujo sanguíneo.^{78, 79} La diferencia porcentual del diámetro en reposo y posterior a la liberación del flujo sanguíneo, indica la función endotelial. Las principales desventajas de este método son la alta variabilidad y la falta de estandarización del método.⁷⁹

Ultrasonido en modo B. Este es un método no invasivo, sensible y reproducible, que se emplea para identificar y determinar cuantitativamente la estenosis arterial y el grosor de la íntima media carotídea (GIM).⁷¹ Previamente se ha reportado que existe una alta concordancia entre los hallazgos histológicos y las imágenes

obtenidas con el ultrasonido en modo B, del engrosamiento de la pared arterial carotídea y coronaria.⁸⁰⁻⁸³ Además, este método ha mostrado una correlación positiva y significativa de los valores del GIM con la prevalencia de eventos coronarios futuros; la desventaja de este método es que se requiere un alto nivel de experiencia técnica para obtener una medición precisa.^{80, 83}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EAC es la principal causa de morbi-mortalidad en México y se han identificado múltiples factores de riesgo tradicional implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Aunque actualmente se han establecido estrategias para controlar estos factores de riesgo cardiovascular tradicionales, su control ha mostrado disminuir el riesgo solamente entre 35-50%. La identificación de nuevos factores de riesgo podría ayudar a optimizar la detección y el manejo temprano de la enfermedad cardiovascular.

4. JUSTIFICACIÓN

Múltiples estudios han mostrado que la población mexicana se caracteriza por presentar prevalencias elevadas de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como exceso de peso, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y resistencia a la insulina. Reportes recientes sugieren que estas anormalidades están asociadas con valores bajos de adiponectina y con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Considerando que la adiponectina posee diferentes propiedades ateroprotectoras y que la concentración de esta proteína es baja en nuestra población, sería importante conocer si en población mestizo-mexicana, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad arterial coronaria, la concentración disminuida de adiponectina se asocia con la presencia de aterosclerosis subclínica.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Investigar la posible asociación de las concentraciones bajas de adiponectina, con la presencia de aterosclerosis subclínica, en población mestizo-mexicana sin antecedentes de diabetes ni enfermedad arterial coronaria.

5.2. Objetivos particulares

En población mestizo-mexicana sin antecedentes de diabetes ni enfermedad cardiovascular, investigar:

5.2.1. La prevalencia de adiponectina baja.

5.2.2. La prevalencia de aterosclerosis subclínica.

6. HIPÓTESIS

La adiponectina es una adipocina a la que se le atribuyen propiedades antiaterogénicas, una disminución en las concentraciones de esta proteína favorece el desarrollo de la placa aterosclerosa, por lo que las concentraciones bajas de adiponectina se asociarán con el grosor de íntima media elevado, independientemente de otros factores de riesgo para EAC.

La población mestizo-mexicana se caracteriza por presentar prevalencia elevada de diferentes factores de riesgo cardiovascular, por lo que las prevalencias de adiponectina baja y aterosclerosis subclínica serán altas en la población.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Selección de la muestra

El estudio GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosa) fue diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, para examinar las bases genéticas de la EAC y la relación entre los factores de riesgo tradicionales y emergentes, con la aterosclerosis en la población adulta mexicana. Este estudio incluyó una muestra a conveniencia de 1,200 pacientes con EAC prematura y un grupo control de 1,500 individuos de 30 a 75 años de edad, sin historia familiar ni personal de EAC prematura y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, residentes en la Ciudad de México. En el grupo control se incluyeron sujetos que acuden al banco de sangre del instituto y que no son familiares de pacientes, así como sujetos invitados a través de medios escritos. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, considerando los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Los sujetos que aceptaron participar voluntariamente firmaron un consentimiento informado.

Para el presente trabajo se seleccionaron a 818 sujetos del grupo control del estudio GEA, de ambos géneros, sin diabetes. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, antecedentes familiares y personales de factores de riesgo cardiovascular, hábitos de alimentación, actividad física, consumo de tabaco, alcohol y uso de medicamentos.

7.2. Antropometría y tensión arterial

El peso y la talla se midieron utilizando una báscula calibrada y un estadímetro de pared. El índice de masa corporal se calculó como peso/talla² (kg/m²); se definió sobre peso como la presencia de un IMC ≥ 25 Kg/m², obesidad como IMC ≥ 30 Kg/m². Después de permanecer por lo menos 5 minutos en posición sedente, se midió por triplicado la tensión arterial utilizando un esfigmomanómetro digital WelchAllyn. El promedio de las dos últimas mediciones de tensión arterial se utilizó para el análisis. Se definió como hipertensión cuando la tensión arterial sistólica (TAS) fue ≥ 140 mm Hg y la tensión arterial diastólica (TAD) fue ≥ 90 mm Hg.

7.3. Análisis de laboratorio

Después de al menos 10 horas de ayuno, se colectó una muestra de sangre venosa en tubos sin anticoagulante y en tubos con ácido etilendiaminotetracético dipotásico (K₂EDTA) (1.8 mg/ml). Las concentraciones de glucosa, CT, triglicéridos (TG) y c-HDL se midieron en fresco, utilizando métodos enzimáticos colorimétricos (Roche/Hitachi, Alemania), en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio, Japón). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) fue estimado usando la fórmula de DeLong, et al.⁸⁴ En el laboratorio, la reproducibilidad y precisión de las determinaciones de los lípidos y lipoproteínas son evaluadas periódicamente por el Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (LSPCDC, Atlanta, GA, EE.UU.). Se definió hipercolesterolemia cuando el CT fue ≥ 200 mg/dL y la

hipertrigliceridemia cuando la concentración de triglicéridos fue $\geq 150\text{mg/dL}$. La PCR en plasma se determinó por inmunonefelometría en un nefelómetro BNProSpec (DadeBehring, Marburg GmbH, Alemania). La insulina en suero se cuantificó por radioinmunoanálisis (Millipore RIA, ST Charles, Missouri, EE.UU.), con coeficientes de variación intra e inter ensayo del 2.1 y el 6.8%, respectivamente. El punto de corte para definir hiperinsulinemia se calculó con una submuestra de sujetos sin factores de riesgo cardiovascular, del grupo control del estudio GEA (127 hombres y 169 mujeres). Se consideró hiperinsulinemia cuando la concentración de insulina en suero fue $>$ a la percentila 75 (p 75) ($17.2\ \mu\text{U/mL}$ en mujeres y $14.3\ \mu\text{U/mL}$ en hombres).

La DM2 fue identificada con valores de glucosa en ayuno mayores o iguales a $126\ \text{mg/dl}$, cuando hubo diagnóstico médico previo o cuando el participante informó sobre el uso de terapia hipoglucemiante.

La concentración de adiponectina en suero se evaluó mediante ELISA (Quantine Kit, R and D systems, Minneapolis, EUA.), con coeficientes de variación intra e inter ensayo menores al 10%. El punto de corte para definir valores bajos de adiponectina también se calculó con la submuestra de sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. Se consideró ADPNb cuando la concentración en suero fue $<p25$ ($8.67\ \mu\text{g/mL}$ en mujeres y $5.30\ \mu\text{g/mL}$ en hombres).

7.4. Estudio de ultrasonido

Para analizar la aterosclerosis subclínica, se evaluó el GIM utilizando un equipo de ultrasonido de alta resolución en modo B (Sonosite MicroMax), con un transductor de 13-6 MHz. El estudio se realizó en posición supina con el cuello extendido. Las medidas de la íntima media de la arteria carótida común fueron realizadas en plano longitudinal en la pared distal de la arteria carótida, a 2 cm de la bifurcación del bulbo carotideo. El grosor de la íntima media se calculó como la distancia entre la interfase íntima-luz arterial y la interfase de la media-adventicia de la pared distal.

Se realizaron cinco mediciones en la arteria carótida derecha y cinco en la izquierda, y el promedio de todas ellas se utilizó para definir el GIM. La aterosclerosis subclínica se definió como un GIM mayor al percentil 75, establecido específicamente para población hispana y por género y grupo de edad.⁸⁵ Los procedimientos fueron realizados por un solo observador capacitado. La reproducibilidad de las mediciones se obtuvo con el 5% de la cohorte, obteniendo un coeficiente de correlación intraobservador de 0.96.

7.5. Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartil) o prevalencias. La comparación de medias se realizó por t-student para dos grupos. La comparación de medianas se realizó con U Mann-Whitney para dos grupos. Las prevalencias se compararon con la prueba de Chi cuadrada. Para conocer la asociación de la ADPNb con la aterosclerosis subclínica, se

estratificó a la población en sujetos con $GIM < p75$ y sujetos con $GIM \geq p75$ (GIME). El análisis se realizó con el uso de la regresión logística, incluyendo edad, sexo, IMC, tabaco, TAD, TAS, c-HDL, TG, PCR, glucosa, insulina y CT, como variables de ajuste. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 (SPSS Chicago, IL).

8. RESULTADOS

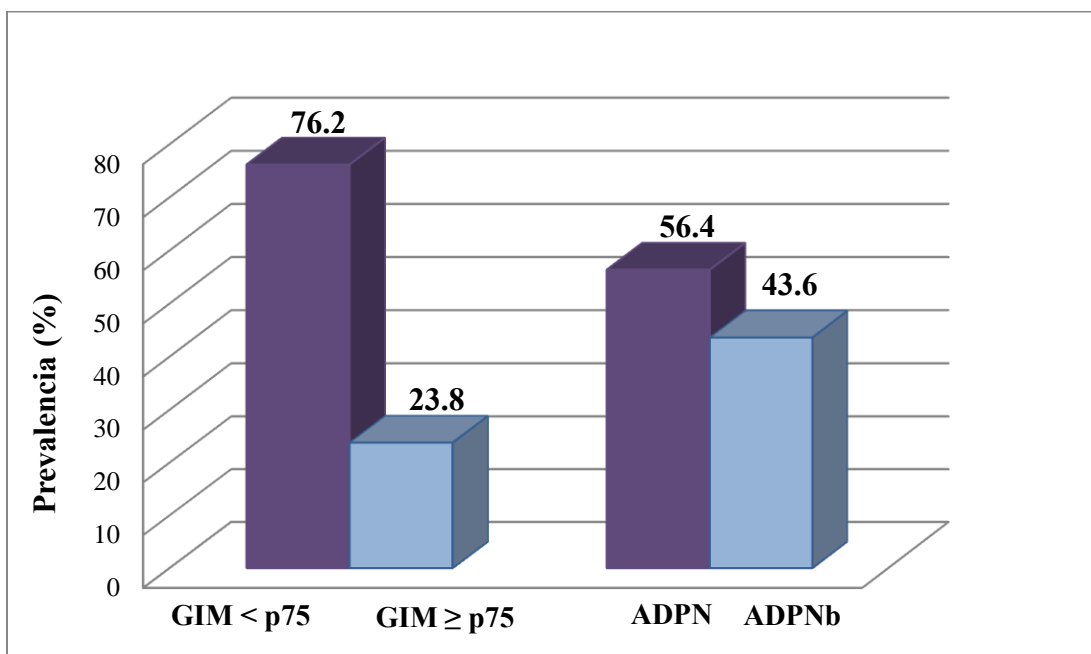
Se estudiaron 818 sujetos (49.9% mujeres) sin diabetes y sin antecedentes de EAC. Las características generales de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. La edad promedio de los participantes fue de 53.4±9 años, 46.5% de la población tenía sobrepeso, 32.4% obesidad, 23.3% hipertensión, 22.4% antecedentes de tabaquismo, 40.2% hipercolesterolemia, 48.3% hipertrigliceridemia y 54.25% hiperinsulinemia. La Figura 1 muestra que 23.8% de los participantes tuvieron GIME y 43.6% adiponectina baja.

Tabla 1. Características generales de la población

Variables	Total (N=818)
Edad (años)	53.4±9
Mujeres n (%)	408(49.9)
IMC (Kg/m ²)	28.1(25.4-31.3)
Sobrepeso n (%)	380(46.5)
Obesidad n (%)	265(32.4)
Tabaco n (%)	183(22.4)
TAS (mm Hg)	112.5(104-123)
TAD (mm Hg)	71(65-76.5)
Colesterol LDL (mg/dL)	118.3±32.6
Colesterol HDL (mg/dL)	46.3±13.7
Triglicéridos (mg/dL)	146.8(112.7-203.3)
Glucosa (mg/dL)	89(84-95)
Insulina (µU/mL)	17.1(12.4-23.37)
PCR (mg/L)	1.41 (0.771-3.08)
GIM (mm)	0.72 (0.61- 0.84)
Adiponectina (µg/mL)	7.55 (4.7- 12.3)

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, mediana (intervalo intercuartil) o porcentaje. IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PCR: Proteína C reactiva; GIM: Grosor de intima media.

Figura 1. Prevalencia de valores anormales de GIM y ADPN en la población estudiada



GIM: Grosor de íntima media (el punto de corte para la percentila 75 se consideró de una población hispana y fue específico para edad y género⁸⁵); ADPN: adiponectina normal (>8.67 µg/mL en mujeres y >5.30 µg/mL en hombres); ADPNb: adiponectina baja (≤ 8.67 µg/mL en mujeres y ≤ 5.30 µg/mL en hombres).

Al estratificar a la población estudiada, en sujetos sin y con grosor de íntima media elevado (GIME), se encontró que estos últimos tuvieron valores significativamente mayores de IMC, TAS, TAD, CT, glucosa y PCR (Tabla 2). La prevalencia de los valores bajos de adiponectina también fue mayor en los sujetos con GIME (Figura 2).

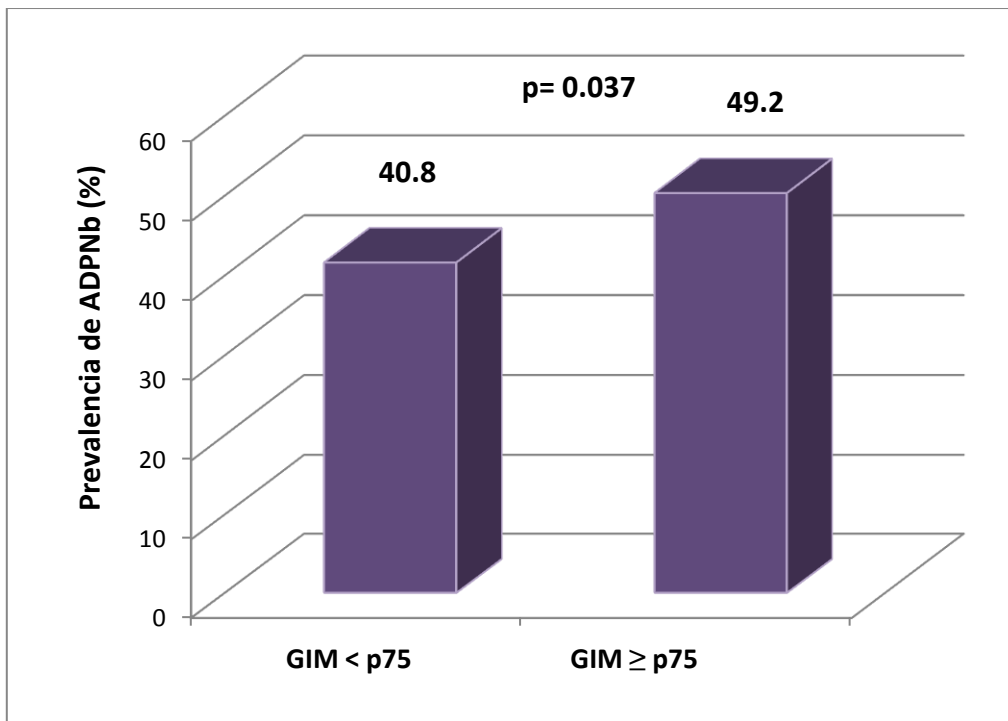
Tabla 2. Características generales de la población estudiada, estratificada por valor de GIM.

Variables	GIM < p75 (n=623)	GIM ≥ p75 (n=195)	P*
Edad (años)	53.4±9	54±8	NS
Mujeres (%)	48.6	53.8	NS
IMC (kg/m²)	27.9(25.2-31)	28.6(26.3-31.9)	0.013
TAS (mmHg)	111.5(103.5-121.5)	116.5(107.5-130.5)	<0.001
TAD (mmHg)	70.5(65-76)	73(66-79.5)	0.002
Colesterol total (mg/dL)	191.1±36.7	200.1±38.6	0.003
Colesterol LDL (mg/dL)	116±32	125±34	0.001
Colesterol HDL (mg/dL)	45.9±13.6	47.6±13.9	NS
Triglicéridos (mg/dL)	148(113-203)	143(111-202)	NS
Glucosa (mg/dL)	89(83-95)	91(86-96)	0.008
Insulina (μU/mL)	16.91(12.2-23.11)	17.96(13.16-24.19)	NS
PCR (mg/L)	1.28(0.728-2.39)	1.76(1.0-3.47)	0.001

*Valor de probabilidad determinado mediante t-Student, Chi2 o U-Mann Whitney.

GIM: Grosor de íntima media; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PCR: Proteína C reactiva.

Figura 2. Prevalencia de ADPNb en sujetos con valores normales y anormales de GIM



GIM: Grosor de íntima media (el punto de corte para la percentila 75 se consideró de una población hispana y fue específico para edad y género⁸⁵); ADPNb: adiponectina baja ($\leq 8.67 \mu\text{g/mL}$ en mujeres y $\leq 5.30 \mu\text{g/mL}$ en hombres).

Numerosos trabajos han mostrado que existen múltiples factores de riesgo cardiovascular capaces de modificar las concentraciones circulantes de ADPN.^{47,}

⁴⁸ Por tanto, se realizó un análisis de correlación simple para conocer la asociación de los valores de adiponectina con los parámetros clínicos y bioquímicos que pudieran influir en la asociación de esta proteína con el GIM. Como se observa en la Tabla 3, la edad, el colesterol total y el c-HDL se correlacionaron positivamente con la concentración de ADPN ($p < 0.001$), mientras que el IMC, TAS, TAD, triglicéridos, glucosa, insulina y la PCR correlacionaron negativamente con esta

misma adipocitocina ($p < 0.05$).

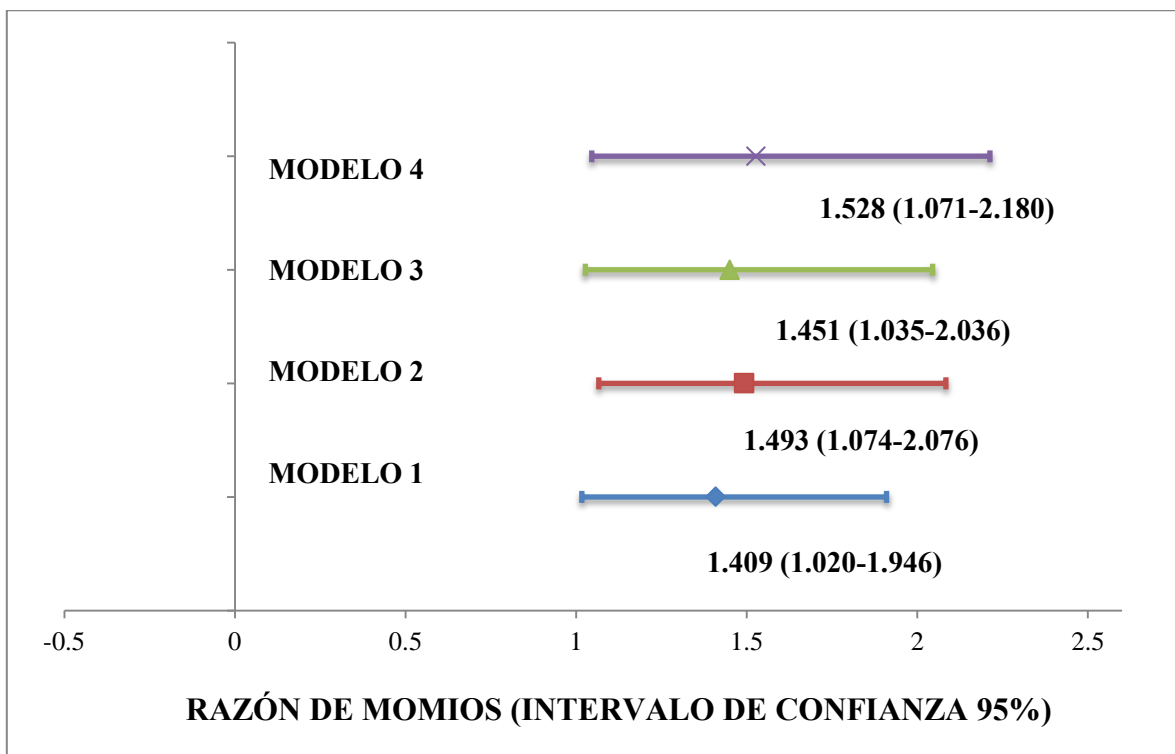
Para conocer la independencia de la asociación del GIME con la ADPNb, se realizó un análisis de regresión logística ajustado por las variables que se encontraron diferentes entre los sujetos con y sin GIME, y por factores de riesgo tradicionalmente asociados a la EAC. Como se puede observar en la Figura 3, el análisis sin ajustar (Modelo 1), muestra que los valores bajos de adiponectina se asocian significativamente con el GIME (RM [IC95%]: 1.409 [1.020-1.946]). Esta asociación aumentó moderadamente después de adicionar las variables clínicas (modelos 2 y 3) y bioquímicas (modelo 4) al análisis; lo que demuestra una asociación independiente de estas dos variables (RM [IC95%]: 1.528 [1.071-2.180]).

Tabla 3. Correlación entre ADPN y otros factores de riesgo conocidos para EAC (n=818)

Variables	r	P
Edad (años)	0.222	<0.001
IMC	-0.161	<0.001
TAS	-0.125	<0.001
TAD	-0.137	<0.001
Colesterol Total	0.071	0.042
c- LDL	0.005	0.892
c-HDL	0.416	<0.001
Triglicéridos	-0.286	<0.001
Glucosa	-0.200	<0.001
Insulina	-0.276	<0.001
PCR	-0.096	0.007

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PCR: Proteína C reactiva

Figura 4. Regresión logística, para conocer la asociación de ADPNb con el GIME.



Modelo 1: Sin ajustar.

Modelo 2: Ajustado por edad y sexo.

Modelo 3: Ajustado por Modelo 2 + índice de masa corporal + tabaco + tensión arterial diastólica + tensión arterial sistólica.

Modelo 4: Ajustado por Modelo 3 + colesterol de HDL+ triglicéridos + proteína C reactiva + glucosa + insulina.

9. DISCUSIÓN

Numerosos estudios han reportado que las concentraciones bajas de adiponectina en sangre se asocian con el desarrollo de alteraciones metabólicas, que participan en la aparición de EAC.^{48, 49} Los hallazgos del presente trabajo indican que cerca de la mitad de la población estudiada presenta concentraciones bajas de adiponectina y casi una cuarta parte de esta población mestizo-mexicana, sin antecedentes personales ni familiares de EAC y diabetes, tiene grosor de la íntima media elevado. Nuestros datos además destacan que las concentraciones bajas de adiponectina se asocian de manera independiente, con el GIME en la población estudiada.

La adiponectina es una proteína producida principalmente en el tejido adiposo, con múltiples funciones metabólicas que le confieren propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y antiaterogénicas.^{42, 47-49} Numerosos estudios han reportado concentraciones reducidas de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos como obesidad,⁴⁷ diabetes mellitus tipo 2,⁴⁸ hipertensión arterial⁸⁶ y síndrome metabólico,⁸⁷ que son considerados factores de riesgo para EAC. Por otro lado, se ha encontrado que las concentraciones bajas de adiponectina correlacionan significativamente con la presencia de EAC establecida, aún después de ajustar por diferentes factores de riesgo cardiovascular.⁶⁴ En México, diferentes investigadores han reportado valores bajos de adiponectina^{88, 89} así como una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular.⁴ Los resultados del presente trabajo muestran que la mitad de la población estudiada tuvo concentraciones bajas de adiponectina

y que las concentraciones bajas de esta proteína se asociaron con la EAC subclínica, definida como el GIME. El análisis mostró además, que esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Estudios realizados en sujetos de diferentes grupos étnicos, mostraron que las concentraciones bajas de adiponectina se asocian con el aumento del GIM solo en el sexo masculino,⁹⁰ o en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.⁹¹ En el presente trabajo, se realizó un análisis adicional estratificando a la población por sexo y los resultados mostraron que la asociación de la adiponectina con el GIME fue similar en ambos grupos e independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. En contraste con el diseño longitudinal del estudio Europeo,⁹⁰ el análisis del presente trabajo fue de tipo transversal, además de que en la muestra Europea se incluyó a pacientes con un evento cardiovascular previo. En el caso del estudio multiétnico,⁹¹ este incluyó a sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus y con factores de riesgo cardiovascular, mientras que en nuestra población se incluyó a sujetos sin antecedentes de diabetes, debido a que esta es considerada un equivalente de EAC. Nuestros resultados sugieren que la adiponectina pudiera tener un efecto directo en el desarrollo de la aterosclerosis y reportes previos apoyan esta hipótesis, mostrando que las concentraciones normales de adiponectina son capaces de inhibir la adhesión de los monocitos a células endoteliales⁶² y la maduración de macrófagos a células espumosas; además de disminuir la migración y proliferación de las células de músculo liso hacia la luz arterial e inhibir la síntesis de proteínas proinflamatorias.⁶¹

La aterosclerosis es una enfermedad que consiste en la acumulación de lípidos y células inflamatorias, lo que da origen a una placa dentro de las arterias coronarias.⁹² La aterosclerosis inicia durante la primera década de la vida y aumenta de manera gradual con el tiempo; aunque este proceso transcurre asintomático durante su etapa inicial, en etapas avanzadas favorece la aparición de complicaciones que pueden llevar a la muerte.⁶ El curso asintomático de esta enfermedad es conocido como aterosclerosis subclínica y puede ser identificado con diferentes métodos de imagen.⁷¹ En el presente estudio se definió aterosclerosis subclínica como la presencia de GIME, utilizando el método de ultrasonido en modo B para su evaluación. Previamente se ha mostrado que el aumento del GIM, identificado por ultrasonido, tiene una estrecha correlación con la incidencia y prevalencia de la EAC.⁹³ En comparación con otros estudios en donde se han reportado prevalencias de aterosclerosis subclínica del 5% al 19% en población hispana, usando el mismo método de ultrasonido en modo B,⁹⁴⁻⁹⁶ los resultados del presente trabajo muestran que casi una cuarta parte (23.8%) de la población estudiada tenía aterosclerosis subclínica. Esto es importante, ya que los sujetos incluidos no tenían antecedentes personales ni familiares de EAC prematura ni diabetes. La diferencia en las prevalencias reportadas puede ser explicada por los criterios de selección de las muestras estudiadas, así como por factores de riesgo cardiovascular genético y ambiental. A pesar de que la población incluida en nuestro estudio es considerada como sana, algunos sujetos presentaban factores de riesgo cardiovascular como sobrepeso

(46.5%), obesidad (32.4%), hipertensión (23.3%), hipertrigliceridemia (48.3%), tabaquismo (22.4%) e hiperinsulinemia (54.25%). La presencia de estos factores pudieron ser determinantes para la alta presencia de aterosclerosis subclínica en nuestra población y sugieren que la población de origen mestizo-mexicana tiene un riesgo elevado de desarrollar EAC.

El presente trabajo, es el primer estudio en analizar a hombres y mujeres sanos de población mestizo-mexicana, sin antecedentes personales ni familiares de EAC ni diabetes. Los resultados mostraron que las concentraciones bajas de adiponectina se asocian con la aterosclerosis subclínica, definida como GIME. El GIM se evaluó por ultrasonido en modo B, que es un método no invasivo, sensible y reproducible, que además ha mostrado tener una correlación positiva y significativa con la prevalencia de eventos cardiovasculares futuros. Aunque el diseño del estudio, de tipo transversal, no puede identificar la relación causal de esta asociación, datos previos obtenidos en modelos animales ^{64, 65} y en humanos ^{66, 67} muestran que la adiponectina pudiera participar activamente en el desarrollo de la EAC.

10. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo muestran que 43.6% y 23.8% de la población mestizo-mexicana sin antecedentes personales ni familiares de EAC prematura ni diabetes, tiene valores bajos de adiponectina y aterosclerosis subclínica; respectivamente. Además, los datos destacan que las concentraciones bajas de adiponectina se asocian con la aterosclerosis subclínica, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

11. REFERENCIAS

1. Yusuf S., Reddy S., Ôunpuu S., Anand S., Global Burden of Cardiovascular Diseases Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-2753.
2. Velázquez O., Barinagarrementería F., Rubio A., et.al., Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77: 31-39.
3. Peralta M., Attie F., Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77: 91-93.
4. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informatica (INEGI), 2013. Disponible en URL: www.inegi.org.mx
5. Lahoz C., Mostaza M., La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:184-95.
6. Rosas M., Delgado L., Attie R., Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77: 91-93
7. Posadas C., Dislipidemias y aterosclerosis, 1ª edición, Ed. Nueva Editorial Interamericana, México 1995. Maged F. Khalil, William D. Wagner and Ira J. Goldber. Molecular Interactions Leading to Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:2211-2218.
8. Badimón L., Vilahur G., Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:1161-78

9. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-2476.
10. Hansson GK., Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1685-1695.
11. Ross R., Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126
12. Hansson GK., Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1876-90.
13. Moore K., Freeman M., Scavenger Receptors in Atherosclerosis: Beyond Lipid Uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1702-1711
14. Bombeli T., Schwartz BR., Harlan JM., Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), alpha5beta3 integrin, and GPIb alpha. *J Exp Med*. 1998; 187(3):329-39.
15. Tedgui A., Mallat Z., Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 200; 88(9):877-87
16. Tabas I, Williams K, Borén J., Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications *Circulation*. 2007; 116: 1832-1844.

17. Grundy SM. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-39.
18. Keys A., Aravanis C., Blackburn HW., et al. Epidemiological studies related to coronary heartdisease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand*. 1967; 460 (180):1-392
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et. al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:471-476.
20. Nikkila M, Pitkajarvi T, Koivula T. Women have a large and less atherogenic low density lipoprotein article size than men. *Atherosclerosis*. 1996; 119:181-190,
21. Banegas JR, Díez Gañán L, Rodríguez Artalejo F, et al. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 692-694.
22. Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al. Cardiac and Vascular Remodeling in Older Adults With Borderline Isolated Systolic Hypertension: The ICAReDicomano Study. *Hypertension*. 2001; 38:1372-1376.
23. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290:891-7.
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en URL: www.who.int

25. Stevens J, Truesdale K, Wang C, Cai J., Body mass index at age 25 and all-cause mortality in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Adolesc Health*. 2012; 50:221-7.
26. Fletcher, GF. Exercise in the prevention of stroke. *Health Rep*. 1994; 6:106-110
27. Martinsen, EW. Physical activity and depression: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 377:23-27.
28. Casaburi, R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med*. 1994; 15: 215-227.
29. Fox. S. I. Fisiología Humana 10a edición Mc Graw Hill 2008.
30. Fox C, Coady S, Sorlie P, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004; 292:2495-9.
31. Gassmann, R. Carmena, Trastornos del metabolismo de los lípidos y cardiopatía coronaria. Prevención primaria, diagnóstico y directrices terapéuticas para la práctica clínica, Editorial Médica MMV, 1998
32. Toth PP. High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2004; 109:1809-1812.
33. Mbewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1990; 85:1-14.
34. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 353:46-57.

35. Feric NT, Boffa MB, Johnston SM, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits the conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen: a novel mechanism for lipoprotein(a)-mediated inhibition of plasminogen activation. *J Thromb Haemost.* 2008; 6:2113-20.
36. Loskutoff DJ, Samad F., The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(1):1-6
37. Prasad K. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Int J Angiol.* 2003; 12: 1-12.
38. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infraction. *J Intern Med.* 1999 246:409–418.
39. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes.* 2014 15; 5:357-63.
40. Dadson K, Liu Y, Sweeney G. Adiponectin action: a combination of endocrine and autocrine/paracrine effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011; 2:62.
41. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8 (3):264-80.
42. Scherer PE, Williams S, Fogliano, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusive in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995; 270: 26746-27749.
43. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271(18):10697-703.

44. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). 1996. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;425:556-9
45. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996; 120(4):803-12.
46. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
47. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595-9.
48. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85-9.
49. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care.* 2003; 26:2442-50.
50. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 861-8.
51. Dadson K, Liu Y, Sweeney G. Adiponectin action: a combination of endocrine and autocrine/paracrine effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011; 2:62.

52. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin: Its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002; 43: 469-74.
53. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 293-300.
54. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423: 762-9.
55. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013; 17:185-96.
56. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews.* 2005; 26: 439-51.
57. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem.* 2004; 279: 30817-22.
58. Debard C, Laville M, Berbe V, et al. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2004; 47(5):917-25.
59. Bullen JW, Bluher S, Kelesidis T, Mantzoros CS. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292.
60. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302:H1231-40.

61. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057-63.
62. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96: 1723-32.
63. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002; 277:37487-91.
64. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003; 278:2461-8.
65. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100:2473-6.
66. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1595-9.
67. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J*. 2003; 17: 1434-40.

68. Peralta M., Attie F., Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo. *Arch Cardiol Mex.* 2007; 77: 91-93
69. Lahoz C., Mostaza M., La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:184-95.
70. Waters D, Craven TE, Lespérance J., Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1993; 87(4):1067-75.
71. Tardif JC, Lesage F, Harel F, Romeo P, Pressacco J. Imaging biomarkers in atherosclerosis trials. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 (3):319-3
72. Guédès A, Tardif JC. Intravascular ultrasound assessment of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6(3):219-24.
73. Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation.* 2001; 104(14):1682-7.
74. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827-32.
75. Bateman TM. Business aspects of cardiovascular computed tomography: tackling the challenges. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:111-8
76. Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:C48-56.
77. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;11:363–368

78. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010; 26:631–640.
79. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010; 31:2854–2861.
80. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-406.
81. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, et al. The utility of carotid ultrasonography in identifying severe coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013; 36:1327-34.
82. Kasami R, Kaneto H, Katakami N, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of coronary stenosis in type 2 diabetic patients with carotid atherosclerosis but without history of coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2011; 34:468-70.
83. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21:93-111.

84. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 1986; 256:2372-7.
85. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiography*. 2008; 21: 93-111.
86. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003; 42:231-4.
87. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005; 257:167-75.
88. Medina A., Posadas C., Posadas R., et al. Role of adiponectin and free fatty acids on the association between abdominal visceral fat and insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 20.
89. Aguilar CA, García EG, Robles L, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4075-9.

90. Persson J, Strawbridge RJ, McLeod O, et al. Sex-Specific Effects of Adiponectin on Carotid Intima-Media Thickness and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2015; 14; 4: e001853.
91. Gardener H, Sjoberg C, Crisby M, et al. Adiponectin and carotid intima-media thickness in the northern Manhattan study. *Stroke.* 2012; 43:1123-5.92.
92. Dorantes, A., Martínez, C., Guzmán, A., Endocrinología clínica, 4ª edición, Ed. Manual Moderno, México 2012. pp. 345-349.
93. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006; 37:87-92.
94. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart.* 2012; 98: 330-4.
95. Pramparo P., Boissonnet C., Schargrotsky H., Evaluation of Cardiovascular Risk in Seven Cities in Latin America: The Main Conclusions of the CARMELA Study. *Rev Argent Cardiol.* 2011;79: 377-382.
96. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:52