

Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas

José R. González-Juanatey, Francisca Lago Paz, Sonia Eiras y Elvis Teijeira-Fernández

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

El tejido graso presenta una intensa actividad metabólica derivada de la síntesis y la secreción de hormonas relacionadas con el metabolismo energético y con acciones directas sobre la estructura y la función del corazón y del sistema cardiovascular en su conjunto. Desde el descubrimiento de la leptina, se ha identificado un conjunto de adipocitocinas producidas sobre todo por el tejido graso, pero también por otros tejidos. Destacan la síntesis y la secreción de estas hormonas por los cardiomiocitos, en cuyas estructura y metabolismo ejercen efectos directos. La grasa epicárdica constituye una parte importante de la grasa visceral, con una intensa actividad metabólica. Este compartimento graso presenta, respecto a la grasa subcutánea, una menor expresión de adiponectina y mayor de interleucinas, relacionadas con la extensión de la enfermedad coronaria y la presencia de hipertensión arterial. Las adipocinas constituyen una familia de hormonas con importantes acciones en el sistema cardiovascular. En particular, se relacionan con la aterotrombosis y podrían constituir una nueva diana terapéutica en la reducción del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Adipocitocinas. Cardiomiocitos. Grasa epicárdica.

Adipokines as Novel Cardiovascular Disease Markers. Pathological and Clinical Considerations

Adipose tissue exhibits a high level of metabolic activity that stems from the synthesis and secretion of hormones associated with energy metabolism. These hormones have a direct effect on the structure and function of the heart and on the cardiovascular system as a whole. Since the discovery of leptin, a group of adipokines produced mainly by adipose tissue, but also by other tissues, has been identified. Interestingly, these adipokines may also be synthesized and secreted by cardiomyocytes, and they have a direct influence on cardiomyocyte structure and metabolism. Epicardial fat is an important part of visceral fat and has a high level of metabolic activity.

Compared with subcutaneous fat, this fat compartment expresses less adiponectin but more interleukins, and it is linked to the severity of coronary artery disease and the presence of hypertension. The adipokines form a family of hormones whose actions exert significant effects on the cardiovascular system. In particular, they are associated with atherothrombosis and could provide a new therapeutic target for reducing cardiovascular risk.

Key words: Adipokines. Cardiomyocytes. Epicardial fat.

INTRODUCCIÓN

Al referirnos a los determinantes del riesgo cardiovascular (CV), debemos distinguir entre factores patogénicos que participan de forma directa en los mecanismos de la enfermedad y marcadores de riesgo que tan sólo tienen relación con ella. Habitualmente, los factores de riesgo clásicos tienen implicación demostrada en los diferentes mecanismos que constituyen las fases evolutivas de la enfermedad CV aterotrombótica. En una publicación reciente, Mozaffarian et al¹ establecen una gradación del riesgo y la enfermedad CV considerando que existen factores de riesgo asociados al estilo de vida, como son el tabaquismo, los hábitos dietéticos inadecuados y la inactividad física. Las disfunciones endotelial y metabólica y la adiposidad constituyen los nexos fisiopatológicos entre un estilo de vida desfavorable y los conocidos como factores de riesgo clásicos y emergentes, entre los que se encuentran la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, la activación de la inflamación, el estado protrombótico y un sustrato que favorece el desarrollo de arritmias cardíacas. En la transición a la enfermedad CV clínica (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, ictus, deterioro cognitivo y arritmias cardíacas) y la muerte, existe una fase de enfermedad CV y renal subclínica. En todo este proceso, destaca el papel del sobrepeso y la obesidad, que reflejan la adiposidad visceral, como un elemento central en el riesgo y la patogenia de las enfermedades CV.

En este sentido, datos recientes en nuestro medio indican que el sobrepeso y la obesidad representan

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

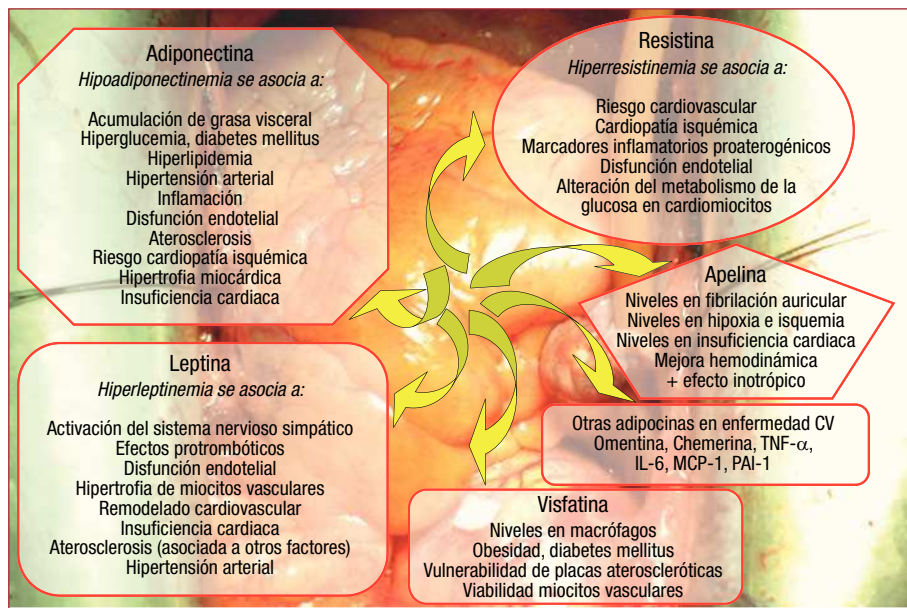


Fig. 1. Producción de adipocitocinas por la grasa visceral. Foto de campo quirúrgico en un paciente sometido a cirugía coronaria que muestra la grasa epicárdica. Se resumen los principales efectos cardiovasculares de las adipocitocinas más relevantes. CV: cardiovascular; IL-6: interleucina 6; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

el principal determinante de las enfermedades CV en España, pues suponen más del 30% del total de los determinantes del riesgo de sufrir cardiopatía isquémica tanto en varones como en mujeres². El incremento del riesgo muestra una relación más directa con el perímetro de la cintura que con el índice de masa corporal. Dicho perímetro es un reflejo de la obesidad visceral (principalmente intraabdominal, aunque también intratorácica). El aumento de la obesidad visceral se asocia a un incremento de la actividad metabólica, que condiciona inflamación, mayor riesgo de trombosis y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono³.

GRASA VISCERAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Clásicamente considerado un mero depósito energético con amplia distribución anatómica, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que el tejido graso visceral es un auténtico órgano endocrino de gran actividad. Sus productos metabólicos, denominados adipocinas, desempeñan un papel importante en la homeostasis de la energía, el metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico, el control de la ingesta, la termogénesis, la viabilidad celular, la reproducción, la inmunidad, la función neuroendocrina y la estructura y la función del sistema CV⁴. Desde la identificación a mediados de la década de los noventa de las primeras adipocinas, leptina⁵ y adiponectina⁶, se ha producido un rápido avance en el conocimiento de otras moléculas integrantes de la familia, como resistina, visfatina⁷, apelina⁸, omentina, chemerina y otras (fig. 1), que a su vez se encuentran directamente relacionadas con la producción de interleucina (IL) 6, proteína qui-

miotáctica de monocitos (MCP-1)⁹, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)^{9,10} o factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)^{11,12}.

Como ya hemos mencionado, la obesidad es un estado proinflamatorio con hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos relacionado con alteraciones en la secreción de adipocitocinas que contribuyen al incremento de la resistencia a la insulina y la inflamación¹³. El esfuerzo investigador en el campo de las adipocitocinas llevado a cabo durante la última década nos ha permitido establecer el nexo patogénico entre obesidad, en particular la obesidad visceral, y el desarrollo de síndrome metabólico, inflamación y enfermedades CV^{3,11}.

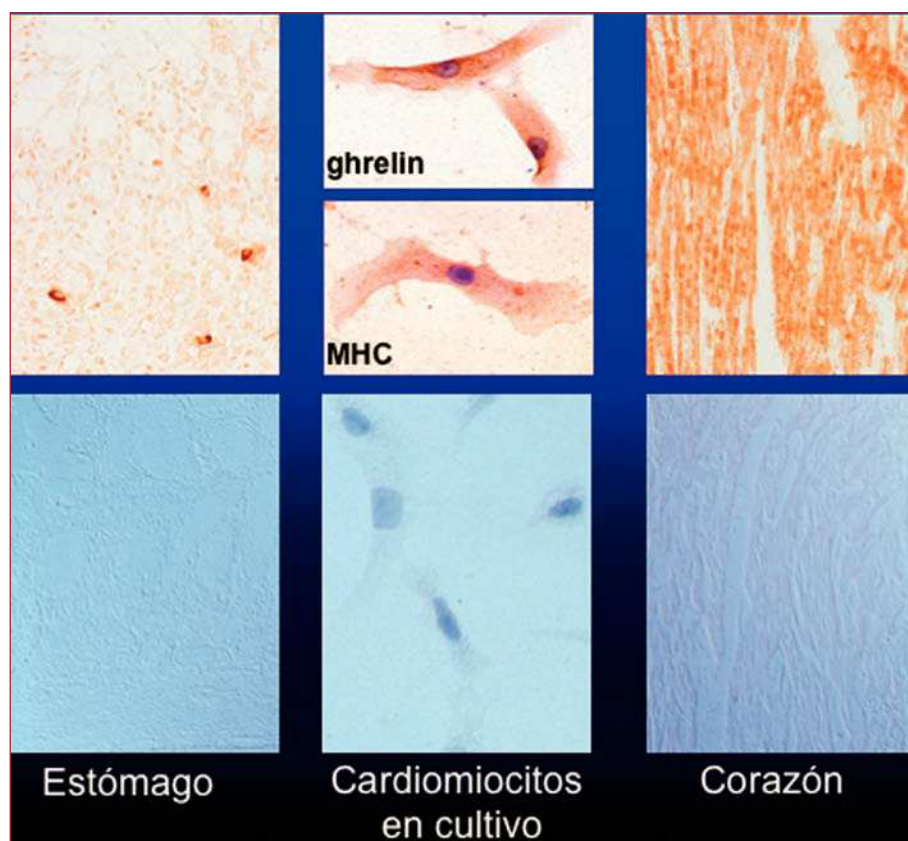
ADIPOCITOCINAS: NO SÓLO HORMONAS PRODUCIDAS POR LA GRASA

En este apartado revisaremos algunas de las principales características de las adipocitocinas de las que disponemos de más información no sólo experimental sino también clínica.

Ghrelin

Aunque la ghrelina no es una verdadera adipocitocina, nos referiremos brevemente a esta hormona de la que en los últimos años hemos sabido que tiene un papel relevante en la fisiología y la fisiopatología CV. Se trata de una hormona, producida fundamentalmente en el estómago, con importantes acciones en el metabolismo energético. Su síntesis aumenta con el ayuno y se reduce con la ingesta; su liberación estimula el apetito y reduce el gasto energético. La ghrelina se relaciona con la obesidad y el incremento de la resistencia a la insulina de los

Fig. 2. Producción de ghrelina por cardiomiocitos humanos. Se observa la presencia de ghrelina en cardiomiocitos humanos en cultivo y en una preparación de miocardio humano. La inmunorreactividad para ghrelina se ha detectado mediante inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para ghrelina. Como control positivo, se utiliza un corte histológico de estómago humano, principal tejido productor de ghrelina. En el caso de cardiomiocitos humanos, se utiliza asimismo una inmunohistoquímica con anticuerpos para la cadena pesada de la miosina con el fin de confirmar que las células aisladas que están produciendo ghrelina son realmente cardiomiocitos. Las tres fotos inferiores corresponden a los controles negativos (realizados por incubación con el anticuerpo primario pre-saturado). Adaptado de Iglesias et al²².



tejidos, estimula la gluconeogénesis y reduce la oxidación de las grasas¹⁴. Ejerce un conjunto de efectos CV favorables para la hemodinámica cardíaca al inducir vasodilatación, que es independiente del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), e incrementa el gasto cardíaco tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia cardíaca, y se sabe también que inhibe la actividad simpática¹⁵. Además, la concentración en plasma tanto de esta hormona como de su forma desacetilada (desacilghrelina [DAG]) está estrechamente relacionada con algunas de las características del síndrome metabólico^{15,16}. Recientemente se ha descrito que el tratamiento temprano con esta hormona reduce la mortalidad en animales de experimentación que han sufrido infarto de miocardio¹⁷. La ghrelina, además, mejora la función endotelial e inhibe los cambios proaterogénicos¹⁸. Datos recientes indican que la ghrelina es importante en la regulación de la función y la hemodinámica cardíacas en la insuficiencia cardíaca. En pacientes con esta afección y caquexia de origen cardíaco, la concentración plasmática de la hormona está elevada y su administración, tanto en animales de experimentación como en humanos, mejora la disfunción y la hemodinámica cardíacas. Estas acciones podrían ser ejercidas de forma directa por la hormona, en particular la mejora de la caquexia cardíaca y los efectos vasodila-

tador y antiapoptótico cardiomiocitario, y además podrían estar mediadas por la liberación de hormona de crecimiento, que tiene efecto prohipertrófico cardíaco^{19,20}.

Se han descrito diferentes formas activas de la hormona y receptores en diferentes tipos celulares, lo que respaldaría sus acciones independientes de la hormona de crecimiento, con la que siempre se la ha relacionado por ser uno de sus secretagogos²¹.

Nuestro grupo ha sido el primero en demostrar la producción de ghrelina por cardiomiocitos, tanto de la línea celular HL-1 como de neonatos de rata y humanos (fig. 2)²². Hemos medido una producción de la hormona de $12,8 \pm 1,1$ pg/ml en cultivos de cardiomiocitos humanos obtenidos de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Además de la demostración de la producción cardiomiocitaria de ghrelina, hemos observado receptores de la hormona en dichas células, lo que confirmaría su actividad metabólica. Estudios en cultivos celulares de células cardíacas demuestran que tiene un potente efecto antiapoptótico previniendo la muerte celular de esta naturaleza inducida por fármacos citostáticos (fig. 3). Por otro lado, además de este efecto en la viabilidad celular, hemos observado que el efecto antiapoptótico en cardiomiocitos descrito para la hormona de crecimiento podría estar mediado por ghrelina²².

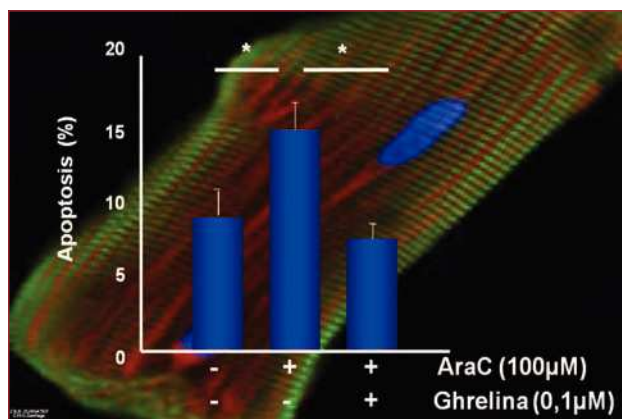


Fig. 3. Efecto antiapoptótico de ghrelina en cardiomiocitos. Resultados del análisis estadístico de tres ensayos de apoptosis con la tinción nuclear Hoechst, que reconoce núcleos apoptóticos. Se indujo el proceso apoptótico en cardiomiocitos HL-1 por tratamiento con el citotóxico arabinósido de citosina (AraC). El pretratamiento con ghrelina era capaz de prevenir la inducción de apoptosis por AraC en estas células. Adaptado de Iglesias et al²².

Estos datos experimentales, junto con los publicados por otros grupos, además de describir una nueva vía en la fisiopatología de la disfunción cardíaca, podrían constituir en el futuro una nueva diana terapéutica mediante la administración de ghrelina exógena o la estimulación de su producción por los propios cardiomiocitos.

Adiponectina

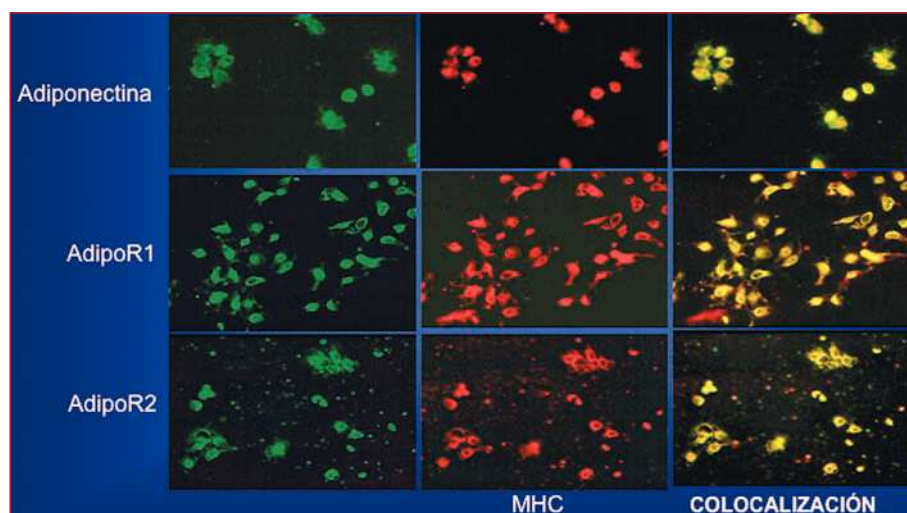
La adiponectina es una de las hormonas que ha suscitado mayor interés investigador, tanto experimental como clínico, en los últimos años. Se trata de una hormona sintetizada principalmente por el adipocito, y es de hecho su principal producto proteínico. La concentración plasmática de adiponectina es elevada y representa el 0,01% del total de proteínas plasmáticas²³. Promueve la oxidación de los ácidos grasos y reduce la síntesis de glucosa en el hígado y otros tejidos. La ausencia de expresión génica de esta hormona se asocia a resistencia a la insulina e infiltración grasa de los músculos²⁴. La adiponectina ejerce sus acciones biológicas a través de dos receptores de reciente descubrimiento, que se expresan de forma prevalente en el hígado (receptor 2) y en el músculo esquelético (receptor 1). Estos receptores transducen señales mediante la activación intracelular de la proteína cinasa dependiente de adenosinmonofosfato (AMPK) —sensor energético que regula el metabolismo celular— y activan los PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma) y probablemente otras vías intracelulares de transducción de señales todavía sin identificar, lo que produce un incremento de la oxidación de los ácidos grasos y una reducción

de la síntesis hepática de glucosa²⁴. En los miocitos favorece la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos, estimulando la fosforilación de la acetil-coenzima-A-carboxilasa²⁵. Múltiples datos experimentales y clínicos publicados en la última década indican que hay una estrecha relación entre esta hormona y los componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial, dislipemia e intolerancia a los hidratos de carbono). La concentración plasmática de adiponectina muestra una correlación inversa con el índice de masa corporal (y especialmente con la adiposidad visceral) y la resistencia a la insulina, aumenta con la pérdida de peso y los fármacos que sensibilizan los tejidos a las acciones de la insulina²⁴. En adipocitos en cultivo se ha observado una reducción de la secreción de adiponectina por citocinas proinflamatorias¹¹, lo que indica que la inflamación podría ser un importante factor contribuyente a la hipoadiponectinemia en estados de obesidad y resistencia a insulina. El ejercicio físico incrementa la cantidad circulante de la hormona y la expresión de sus receptores en el músculo, con el consiguiente incremento de la sensibilidad a la insulina y la desaparición o atenuación de los componentes del síndrome metabólico²⁶.

Se ha descrito relación entre la hipoadiponectinemia y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial^{27,28}. La reducción de la adiponectina en plasma predice la aparición de hipertensión con independencia de otros factores como la obesidad, la edad, la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio determinado mediante concentración plasmática de proteína C reactiva²⁷. Ya hemos mencionado que tanto la dislipemia como la inflamación se relacionan con estados de hipoadiponectinemia^{4,29}. En el primer caso, la relación se establece de forma preferente con las concentraciones bajas de lipoproteínas de baja densidad (cHDL) y las concentraciones elevadas de triglicéridos³⁰; y en el segundo se ha descrito una reducción de la adiponectina plasmática en diversas afecciones de base inflamatoria, entre las que se encuentran la aterosclerosis y la artritis reumatoide¹¹. En este sentido, se ha descrito la necesidad de concentraciones plasmáticas de adiponectina normales para mantener un fenotipo no inflamatorio del endotelio vascular. Por otro lado, múltiples estudios experimentales han puesto de manifiesto el papel central de la adiponectina en la prevención del desarrollo de placas ateroscleróticas, así como en la regulación de su vulnerabilidad¹¹. La hipoadiponectinemia se acompaña, entre otros fenómenos, de disfunción endotelial, con una mayor adhesión de los monocitos al endotelio vascular y menor biodisponibilidad de óxido nítrico³¹.

En esta línea de protección CV asociada a la adiponectina, se han publicado diversos trabajos que observan una estrecha correlación entre concen-

Fig. 4. Producción de adiponectina por cardiomiocitos humanos que además expresan sus receptores (adipoR1 y adipoR2). Microfotografías de cardiomiocitos auriculares humanos en cultivo primario que muestran inmunofluorescencia para adiponectina, receptores de adiponectina, cadena pesada de miosina cardíaca (MHC) o ambos (colocalización). La inmunofluorescencia con la cadena pesada de la miosina se utiliza como confirmatoria de que las células que estamos analizando son cardiomiocitos y no otros tipos celulares miocárdicos que podrían estar contaminando el cultivo primario.



tración plasmática de la hormona y riesgo de sufrir cualquiera de las formas de presentación clínica de la cardiopatía isquémica, en particular el síndrome coronario agudo^{32,33}. La concentración plasmática de adiponectina se correlaciona de forma inversa con el riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, tanto en la población general como en diabéticos^{32,34}. Por otro lado, la concentración plasmática de adiponectina se reduce de forma aguda tras un infarto de miocardio³⁵ y se relaciona también con la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes con cardiopatía isquémica clínica³⁶. No obstante, estudios recientes mostraron mayor mortalidad por cualquier causa y mayor riesgo de infarto de miocardio en los pacientes isquémicos con mayores concentraciones de adiponectina. Esto puede deberse al desequilibrio de la regulación de la producción de adiponectina, con un aumento de su síntesis que resulta insuficiente para compensar el proceso inflamatorio avanzado^{37,38}.

La adiponectina es también capaz de limitar la progresión de la hipertrofia cardíaca y de ejercer un efecto protector contra el daño miocárdico inducido por los fenómenos de isquemia-reperfusión³⁹, así como de disminuir el riesgo de remodelado y disfunción cardíaca tras un infarto de miocardio en modelos experimentales de ratón⁴⁰.

Aunque el tejido graso es el principal origen de la adiponectina, se ha descrito su síntesis en células de médula ósea, células de músculo esquelético y hepatocitos, entre otras. Nuestro grupo ha demostrado su síntesis y secreción por cardiomiocitos humanos y murinos (que también expresan sus dos tipos de receptores) (fig. 4), donde induce captación de glucosa y ácidos grasos⁴¹. En este sentido, Ding et al⁴² han demostrado que la síntesis de esta hormona en tejido cardíaco, como en el tejido graso, se estimula por la acción de la rosiglitazona, que actúa como agonista de los receptores PPAR γ .

Esta propiedad endocrina de los cardiomiocitos humanos es otra prueba para considerar el corazón como un auténtico órgano endocrino que, además de contribuir a la cantidad circulante de diferentes hormonas —entre ellas la adiponectina—, tendría también un efecto paracrina e incluso autocrino que podría ayudar a explicar la fisiopatología de diversas cardiopatías y constituir una nueva diana terapéutica.

Múltiples publicaciones han demostrado el papel central de la adiponectina en la regulación de procesos como la inflamación, la resistencia a la insulina o la aterotrombosis, tanto sistémicos como locales. En esta línea, la adiponectina se relaciona con una reducción de la secreción por los adipocitos de diversas citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, MIP-1 α/β y MCP-1⁴³. También se ha demostrado una correlación inversa de adiponectina con la concentración plasmática de PAI-1⁴⁴ y una regulación negativa de su propia síntesis, así como de la expresión de su receptor R2⁴⁵.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA PRODUCCIÓN DE ADIPONECTINA EN LA GRASA EPICÁRDICA

La grasa epicárdica se distribuye principalmente por los surcos del corazón y se extiende en algunos sujetos por la práctica totalidad del epicardio. No existe ninguna fascia que la separe del miocardio ni de las arterias coronarias epicárdicas⁴⁶. Por este motivo se consideró que debía de desempeñar alguna función importante a nivel cardíaco, ya que su situación anatómica en sí resultaría desventajosa si su función no fuese otra que servir como depósito energético. Curiosamente, se ha observado que la cantidad de grasa epicárdica no está relacionada con la masa total de grasa corporal, pero sí con la grasa visceral. Por otra parte, resulta muy intere-

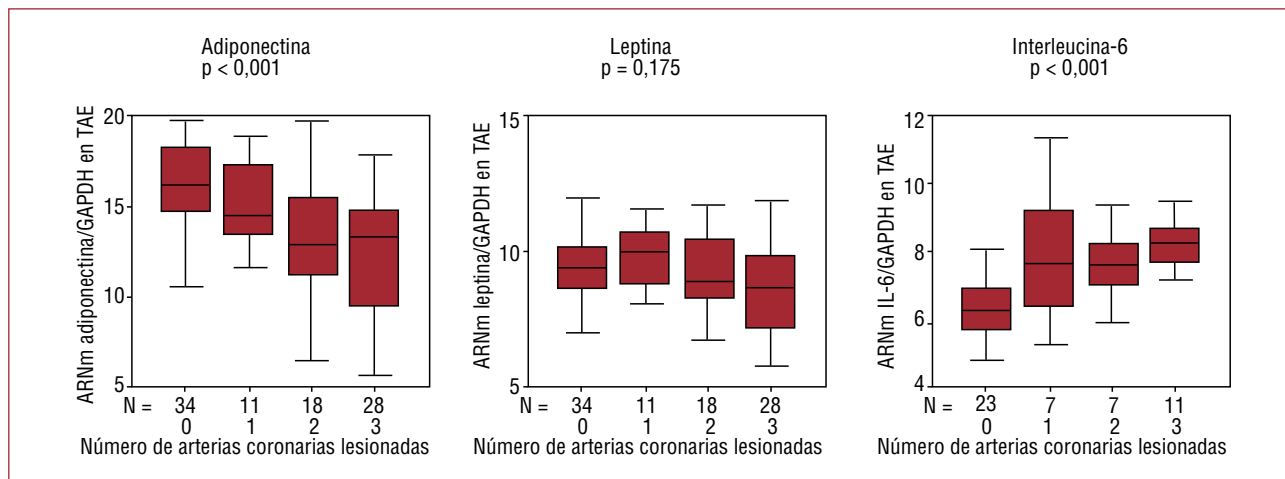


Fig. 5. Asociación de la expresión de ARNm de adiponectina, leptina e interleucina 6 en tejido adiposo epicárdico con el número de arterias coronarias epicárdicas principales afectadas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El coeficiente de correlación de Pearson revela diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para adiponectina ($r = -0,402$) e interleucina 6 ($r = 0,514$), mientras que la concentración de leptina no se relaciona con la extensión de la enfermedad coronaria. Adaptado de Erias et al⁵¹ y Teijeira et al⁵².

sante su relación directa con la masa miocárdica ventricular, ya que la grasa epicárdica supone el 20% de la masa ventricular total^{46,47}. Los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda⁴⁸, resistencia a la insulina, elevada concentración plasmática de lipoproteínas de baja densidad o hipertensión arterial presentan mayor cantidad de grasa epicárdica⁴⁹. Se ha observado que, en pacientes con cardiopatía isquémica, la grasa epicárdica presenta más actividad proinflamatoria que la grasa subcutánea, con producción de más IL-1b, IL-6, TNF α y MCP-1⁵⁰ que, como hemos mencionado, desempeñan un papel importante en el metabolismo energético, la función vascular y las respuestas inflamatoria e inmunitaria.

Nuestro grupo ha analizado las características clínicas y angiográficas y la expresión de adiponectina por la grasa epicárdica y subcutánea de 92 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, de los que 58 se sometieron a cirugía de revascularización miocárdica por aterosclerosis coronaria y 34 sin dicha cardiopatía a otros procedimientos quirúrgicos, la mayoría de ellos de sustitución valvular. Observamos que la grasa epicárdica de los pacientes con cardiopatía isquémica no solamente expresa menos adiponectina y más IL-6 que la de pacientes no coronariopatas, tal como indicaban estudios previos, sino que comprobamos que hay asociación significativa inversa entre la expresión epicárdica de adiponectina y la extensión de la enfermedad coronaria valorada como el número de coronarias epicárdicas afectadas ($r = -0,402$; $p < 0,001$) y relación directa con la expresión de IL-6 ($r = 0,514$; $p < 0,001$) (fig. 5). No obstante, no encontramos tales diferencias en la grasa subcutánea. Nuestros hallazgos indican que la menor producción de adiponectina y la mayor

producción de IL-6 en la grasa epicárdica podrían tener un papel relevante en el desarrollo y la extensión de la enfermedad coronaria a través de un mecanismo endocrino y, sobre todo, paracrino, ya que la grasa epicárdica se distribuye de forma preferente por los surcos del corazón donde se disponen los troncos principales de las diferentes coronarias epicárdicas⁵¹.

Observamos también que los pacientes hipertensos muestran, respecto a los normotensos, una menor expresión de adiponectina en la grasa epicárdica (*odds ratio* = 0,828, por unidad arbitraria; $p = 0,02$), independientemente de la edad, el sexo y otros posibles factores de confusión. Este hecho vuelve a enfatizar el posible papel de dicha hormona en el desarrollo y la progresión del proceso hipertensivo y refuerza la hipótesis de la implicación de la grasa epicárdica en el riesgo CV total⁵². Asimismo, hemos observado una menor expresión génica de leptina y adiponectina en grasa epicárdica de varones que en la de mujeres, lo que podría relacionarse con las diferencias en riesgo CV existentes entre uno y otro sexo⁵³.

Estos resultados indican que la grasa epicárdica podría tener una relevancia mucho mayor que la grasa subcutánea en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. De este modo, podrían constituir la base fisiopatológica sobre la que se asientan las clásicas observaciones epidemiológicas que asocian la obesidad visceral a un mayor riesgo de alteraciones metabólicas y eventos cardiovasculares que la obesidad subcutánea.

Estudios puestos en marcha en la actualidad por nuestro grupo y otros podrían ayudar a esclarecer la implicación de las adipocitocinas —incluidas las de nuevo descubrimiento como visfatina, apelina,

omentina y quemerina— en el metabolismo y la viabilidad de los cardiomiocitos, su interrelación endocrina, paracrina y autocrina, así como la correlación entre las concentraciones plasmática y en grasa epicárdica de dichas hormonas. Muy probablemente, el mejor conocimiento de la fisiología y la fisiopatología del tejido graso, y en especial de la grasa epicárdica, nos permita en un futuro un abordaje integral de los trastornos metabólicos y CV clásicamente relacionados con la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:3031-8.
- Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-6.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006;27:762-78.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
- 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.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.
- Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:190-4.
- Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Varma V, Lu T, Miles LM, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes*. 2005;54:2305-13.
- Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46:860-7.
- Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18:313-25.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-51.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1023-33.
- Bewick GA, Kent A, Campbell D, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic, glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity. *Diabetes*. 2009;58:840-6.
- Isgaard J, Barlund A, Johansson I. Cardiovascular effects of ghrelin and growth hormone secretagogues. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008;8:133-7.
- Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, et al. Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2008. Epub ahead of print.
- Schwenke DO, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Shirai M, Cragg PA, et al. Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology*. 2008;149:5172-6.
- Xu X, Jhun BS, Ha CH, Jin ZG. Molecular mechanisms of ghrelin-mediated endothelial nitric oxide synthase activation. *Endocrinology*. 2008;149:4183-92.
- Xu XB, Pang JJ, Cao JM, Ni C, Xu RK, Peng XZ, et al. GH-releasing peptides improve cardiac dysfunction and cachexia and suppress stress-related hormones and cardiomyocyte apoptosis in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1643-51.
- Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*. 2006;45:127-34.
- Pusztai P, Sarman B, Ruzicska E, Toke J, Racz K, Somogyi A, et al. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:343-52.
- Iglesias MJ, Pineiro R, Blanco M, Gallego R, Dieguez C, Gualillo O, et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2004;62:481-8.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-51.
- Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 2006;55:2562-70.
- Blüher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klötting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2310-6.
- Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007;49:1455-61.
- 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.
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56:1010-3.
- Chan DC, Barrett PH, Ooi EM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very-low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;94:989-97.
- Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117:1718-26.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
- Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:292-8.
- Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:534-9.

35. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:667.
36. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1155-62.
37. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006;27:2300-9.
38. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2008;29:649-57.
39. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*. 2005;11:1096-103.
40. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42:1065-74.
41. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005;579:5163-9.
42. Ding G, Qin Q, He N, Francis-David SC, Hou J, Liu J, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:73-84.
43. Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckardt K, Eckel J. Cytokine secretion by human adipocytes is differentially regulated by adiponectin, AICAR, and troglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:700-6.
44. Mertens I, Ballaux D, Funahashi T, Matsuzawa Y, Van der Planken M, Verrijken A, et al. Inverse relationship between plasminogen activator inhibitor-I activity and adiponectin in overweight and obese women. Interrelationship with visceral adipose tissue, insulin resistance, HDL-cholesterol and inflammation. *Thromb Haemost*. 2005;94:1190-5.
45. Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsohazy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, et al. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345:1414-24.
46. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:536-43.
47. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13:313-6.
48. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004;94:1084-7.
49. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5163-8.
50. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460-6.
51. Eiras S, Teixeira-Fernandez E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008;43:174-80.
52. Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008;22:856-63.
53. Iglesias MJ, Eiras S, Piñeiro R, López-Otero D, Gallego R, Fernández AL, et al. Influencia del sexo en la expresión de adiponectina y leptina en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo. Estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1252-60.