

Adiponectina, un factor de riesgo cardiovascular emergente. Estudio REFERENCE

Vivencio Barrios^a, Ricardo Gómez-Huelgas^b, Rosario Rodríguez^c y Pedro de Pablos-Velasco^d, en representación del grupo de investigación del estudio REFERENCE

^aDepartamento de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^bDepartamento de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

^cSanofi-Aventis. Barcelona. España.

^dDepartamento de Endocrinología. Universidad de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

Introducción y objetivos. Los factores de riesgo emergentes como la adiponectina, la glucohemoglobina, el perímetro de cintura (PC) o la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) pueden ayudar a estratificar el riesgo cardiovascular (CV). Se ha observado que los factores clásicos por sí solos no pueden explicar por completo el riesgo. La adiponectina se ha relacionado con la resistencia a la insulina, la dislipemia y la enfermedad coronaria. Este estudio evaluó en la población española la relación entre la adiponectina y otros factores de riesgo emergentes con la aparición de un episodio CV.

Métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal en 999 pacientes divididos en casos (los que habían padecido un primer episodio cardiovascular 3 meses antes del estudio) y controles. Se registraron datos antropométricos y analíticos después del episodio y 3 años antes del estudio.

Resultados. Las concentraciones bajas de adiponectina y elevadas de PCRus estaban asociadas con la presencia de un episodio CV. La obesidad y una concentración de triglicéridos ≥ 150 mg/dl 3 años antes del estudio también se asociaron con la aparición de un episodio. La adiponectina se asoció inversamente con el PC. Finalmente, en un análisis multivariable, los factores significativos fueron: la PCRus, la historia familiar de enfermedad CV precoz y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) 3 años antes.

Conclusiones. La adiponectina se relaciona con la obesidad abdominal. Los factores emergentes no mejoran la capacidad de predicción de los factores incluidos en las tablas de SCORE (colesterol total y de las HDL, PA y hábito tabáquico). Se precisarán otros estudios para evaluar mejor su contribución.

Palabras clave: Adiponectina. Proteína C reactiva. Obesidad. Angiopatía.

En el anexo se relacionan los investigadores y hospitales participantes en el estudio REFERENCE.

Correspondencia: Dr. V. Barrios Alonso.
Departamento de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, Km 9.100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: vbarriosa@meditex.es; vbarrios.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 27 de febrero de 2008.

Aceptado para su publicación el 25 de junio de 2008.

Adiponectin: An Emerging Cardiovascular Risk Factor. The REFERENCE Study

Introduction and objectives. Emerging cardiovascular (CV) risk factors such as adiponectin, glycosylated hemoglobin, waist circumference and the high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level can aid CV risk stratification. It has been shown that classic factors alone are not sufficient to explain CV risk fully. The adiponectin level has been linked to insulin resistance, dyslipidemia and coronary artery disease. This study investigated how the levels of adiponectin and other emerging risk factors are related to CV events in the Spanish population.

Methods. This cross-sectional study involved 999 patients. They were divided into cases, who had experienced a first CV event in the 3 months prior to the study, and controls. Anthropometric and laboratory parameters recorded both after the event and 3 years before the study started were obtained.

Results. Both a low adiponectin level and a high hsCRP level were associated with the occurrence of a CV event. In addition, obesity and a triglyceride level ≥ 150 mg/dL, both observed 3 years before the study, were also associated with the occurrence of an event. There was an inverse relationship between the plasma adiponectin level and waist circumference. Multivariate analysis identified the following significant variables: hsCRP level, a family history of early CV disease and the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level 3 years earlier.

Conclusions. A low adiponectin level is associated with abdominal obesity. Emergent risk factors do not improve the predictive ability of the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algorithm (which includes total cholesterol, HDL-C, blood pressure and smoking). Further studies evaluating their contribution are needed.

Key words: Adiponectin. C-reactive protein. Obesity. Vascular disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

HbA_{1c}: glucohemoglobina.

PA: presión arterial.

PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte prematura en la mayoría de las poblaciones europeas¹. La estimación del riesgo cardiovascular total es el primer paso para establecer medidas de prevención primaria. El cálculo del riesgo cardiovascular es una tarea relativamente simple en ciertos subgrupos de pacientes y en aquellos con múltiples factores de riesgo². No obstante, existen diferencias poblacionales en la susceptibilidad a los factores de riesgo y, en consecuencia, en la exactitud en la predicción del riesgo cardiovascular³⁻⁷.

Según algunos autores, los factores de riesgo clásicos como el tabaquismo, la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo y la dieta no explican por completo las diferencias en las prevalencias de enfermedad cardiovascular entre las diferentes poblaciones⁸⁻¹³. Otros marcadores nuevos, como los triglicéridos y la glucosa alterada en ayunas, podrían ser de gran ayuda para la estratificación del riesgo y la mejora de los tratamientos dirigidos a poblaciones específicas. Por lo tanto, se podrían considerar como «factores de riesgo emergentes».

La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina¹⁴. En diversos estudios^{15,16} se ha observado hipoadiponectinemia en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antiabetogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial (PA), el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹⁷⁻²⁰. Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un perfil de riesgo adverso^{21,22}. Debido a las variaciones geográficas, es importante conocer la relación entre las concentraciones de adiponectina y los factores de riesgo en la población española. Hasta la fecha, sólo se ha llevado a cabo un estudio transversal en una población

mediterránea española, la catalana. Los autores encontraron una relación entre las bajas concentraciones de adiponectina y la resistencia a la insulina²³. No obstante, parece que las concentraciones de adiponectina plasmática tienen variaciones interpoblacionales y esto se debe tener en cuenta en estudios más amplios²⁴.

Los propósitos del presente estudio fueron, primero, examinar la correlación entre concentraciones plasmáticas de adiponectina y la obesidad abdominal en la población española y, segundo, investigar la relación entre algunos factores de riesgo emergentes, como obesidad abdominal, adiponectina, triglicéridos, glucohemoglobina (HbA_{1c}), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus) y glucosa alterada en ayunas, con la probabilidad de sufrir un primer episodio cardiovascular.

MÉTODOS

Procedimientos

Se llevó a cabo un estudio transversal de casos y controles de la población asistida en el Servicio Nacional de Salud. Participaron 367 investigadores de 170 centros. El periodo de reclutamiento fue de 4 meses aproximadamente y se realizó de forma consecutiva; el investigador incluía a los primeros 2 pacientes de casos y controles que cumplieran los criterios de selección. De 1.160 pacientes incluidos, se evaluó a 999 que acudieron a consultas externas de medicina interna, cardiología y endocrinología. El grupo de casos constó de 523 individuos con un primer episodio cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva o arteriopatía periférica) en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio. La clasificación de los eventos cardiovasculares se realizó por valoración clínica del investigador. Se definió la angina mediante diagnóstico clínico acompañado de evidencias objetivas de isquemia miocárdica o lesión coronaria. El grupo de controles constó de 476 individuos sin antecedentes de episodios previos. El riesgo cardiovascular de los grupos de casos y de controles se estimó utilizando las tablas de SCORE. Cada pareja caso-control, reclutada por el mismo investigador, tenía el mismo sexo, edad similar ± 5 años y un riesgo de SCORE $\pm 1\%$.

Los principales criterios de exclusión fueron haber sufrido un episodio cardiovascular antes de los 3 meses previos a la visita del estudio y que los pacientes estuvieran en tratamiento con corticoides o retinoides orales o que hubieran seguido tratamientos contra la obesidad. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Este estudio se aprobó por el Comité Ético del Hospital Carlos Haya (Málaga).

La recolección de información se llevó a cabo en dos fases, una revisión retrospectiva y otra actual de los registros clínicos.

Durante la visita del estudio, se registraron los datos personales y demográficos, los antecedentes cardiovasculares, la medicación, la PA, el índice de masa corporal (IMC), los parámetros analíticos, los factores de riesgo cardiovascular y la estimación del riesgo por las tablas de SCORE. Los parámetros analíticos registrados fueron el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol de las LDL (cLDL), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la adiponectina, la PCRus, la HbA_{1c}, la creatinina sérica y la glucosa en ayunas. Se consideraron como factores de riesgo cardiovascular clásicos el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, la diabetes, el sedentarismo y la dislipemia.

El perímetro de cintura se midió utilizando una cinta métrica no elástica situada entre el reborde costal y la cresta iliaca. La obesidad abdominal se clasificó según dos definiciones: > 94 cm en varones y > 80 cm en mujeres, según los criterios de la International Diabetes Federation (IDF)²⁵ y > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, según los criterios del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP/ATP-III)²⁶. La hipertensión se definió como la PA sistólica \geq 140 mmHg y/o PA diastólica \geq 90 mmHg (130 y 80 mmHg respectivamente, en pacientes con diabetes) o estar tomando tratamiento antihipertensivo.

Se consideraron sedentarios los pacientes que no andaban, corrían o nadaban 30-45 min tres o cuatro veces por semana. Se determinaron los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura en parientes de primer orden de edad < 55 años los varones y < 65 años las mujeres. El tabaquismo se definió como fumar al menos 10 cigarrillos al día²⁷. La hipercolesterolemia se definió como una concentración total de colesterol \geq 240 mg/dl o en tratamiento hipocolesterolemiante. La dislipemia se definió según las recomendaciones de NCEP/ATP-III²⁶ para poblaciones de riesgo intermedio, que incluyen concentraciones de colesterol total \geq 240 mg/dl, de cLDL > 130 mg/dl, de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres, una concentración de triglicéridos \geq 150 mg/dl o estar en tratamiento hipolipemiante. Se clasificaron como concentraciones séricas de creatinina ligeramente elevadas aquellas entre 1,3 y 1,5 mg/dl en varones y entre 1,2 y 1,4 mg/dl en mujeres. Se consideró diabéticos a los pacientes si su glucosa en sangre era \geq 126 mg/dl, si se les había diagnosticado diabetes o si tomaban medicación como fármacos orales contra la diabetes o estaban en tratamiento con insulina.

La adiponectina se midió de modo centralizado (Laboratorios Echevarne, España) utilizando el equipo de adiponectina humana (E09) (Mediagnost Co Ltd), con una sensibilidad < 0,06 ng/ml y unos coeficientes de variación intraanalítica y entre análisis del 7%. Los demás análisis se llevaron a cabo siguiendo la práctica clínica de cada centro.

Métodos estadísticos

Los 999 pacientes evaluados cumplían todos los criterios de inclusión y se disponía del 80% de sus variables cumplimentadas. Las variables continuas se presentan como medias y desviaciones estándar. Las comparaciones entre los grupos de casos y de controles se llevaron a cabo utilizando la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para datos independientes. Las variables categóricas se representan mediante recuentos de frecuencia y porcentajes de todas las respuestas evaluadas. Se compararon las proporciones utilizando la prueba de la χ^2 . Se utilizaron intervalos de confianza del 95% y todos los valores p fueron de dos colas; se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

Se utilizó un análisis univariable utilizando un modelo de regresión logística no condicional para evaluar la relación entre cada factor de riesgo y la probabilidad de padecer un episodio cardiovascular. También se realizó un test multivariable logístico no condicional.

La relación entre las concentraciones de adiponectina y las mediciones de obesidad abdominal se examinó utilizando análisis de regresión lineal o coeficientes de correlación de Pearson/Spearman.

La información se procesó con la versión 9.1 de SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales

Las características antropométricas y metabólicas de la población estudiada se muestran en la tabla 1. Las comparaciones se realizan en dos categorías: inmediatamente después del episodio y 3 años antes del estudio, tanto para el grupo de casos como para el grupo control.

En la estimación del riesgo cardiovascular con la ecuación SCORE, el 64,5% de los pacientes del grupo de casos y el 71,2% del grupo control se clasificaron con una puntuación de riesgo baja (< 3%) o intermedia (3-4%). No hubo diferencias significativas en el riesgo CV entre los casos y los controles ($p = 0,09$) (fig. 1).

Si consideramos las mediciones de obesidad, el IMC no presentó diferencias entre los casos y los controles ni 3 años antes del estudio ni tras el episodio; sin embargo, la obesidad abdominal (según criterios de la IDF) fue mayor en el grupo de casos que en el de controles 3 años antes del estudio ($p = 0,012$). No hubo diferencias en el porcentaje de obesidad central en la valoración tras el evento. El perfil lipídico también mostró diferencias entre los casos y los controles. En los análisis posteriores al episodio, los casos tuvieron unas concentraciones totales de colesterol, cLDL y cHDL más bajas que los controles ($p < 0,0001$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente); además, presen-

TABLA 1. Características antropométricas y metabólicas posteriores al episodio y 3 años antes del estudio

Variables	Después del episodio			3 años antes del estudio		
	Casos	Controles	p	Casos	Controles	p
Edad (años)	61,7 ± 8,6	60,79 ± 8,8	0,12			
Varones, n (%)	368 (70,4)	324 (68,1)	0,43			
IMC	29,5 ± 4,5	29,5 ± 4,61	0,84	29,6 ± 4,9	29,2 ± 4,8	0,25
Obesidad abdominal, n (%)						
Según IDF ^a	427 (81,8)	372 (78,1)	0,15	299 (81,9)	183 (72,6)	0,01 ^b
Según NCEP/ATP III ^c	294 (56,3)	256 (53,8)	0,42	143 (56,1)	125 (49,6)	0,14
PAS (mmHg)	137,1 ± 18,6	141,1 ± 14,3	0,04 ^b	142,97 ± 18,9	142,07 ± 19,9	0,19
PAD (mmHg)	79,1 ± 9,6	82,7 ± 9	0,001 ^b	84,5 ± 10,8	84,4 ± 11,4	0,37
Glucosa en ayunas (mg/dl)	123,2 ± 41,6	119,5 ± 41,6	0,05	121,3 ± 42,2	120 ± 45,5	0,23
HbA _{1c} (%)	6,4 ± 1,3	6,4 ± 1,4	0,46	7,03 ± 1,6	6,8 ± 1,7	0,15
HbA _{1c} ≥ 7%, n (%)	99 (31,4)	75 (28,5)	0,34	101 (50,5)	76 (42,5)	0,16
Colesterol total (mg/dl)	192 ± 47,2	204,1 ± 39,4	< 0,001 ^b	222,4 ± 45,6	218,6 ± 40,6	0,23
cLDL (mg/dl)	118,1 ± 41,5	124,23 ± 34,3	0,002 ^b	143 ± 40,4	137,9 ± 35,2	0,14
cHDL (mg/dl)	45 ± 12,5	50,65 ± 12,8	< 0,001 ^b	46,6 ± 11,9	49,8 ± 12,2	< 0,001 ^b
Triglicéridos (mg/dl)	149,7 ± 72,3	150,92 ± 80,9	0,52	167,8 ± 84	158,9 ± 82,3	0,03 ^b
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl, n (%)	208 (40,2)	185 (39,2)	0,81	262 (52,8)	210 (46,1)	0,05 ^b
PCRus (mg/dl)	4,34 ± 4,6	2,52 ± 3,1	< 0,001 ^b	3,8 ± 4,2	2,8 ± 3,4	0,14
PCRus > 1 mg/dl, n (%)	178 (72,4)	107 (51)	< 0,001 ^b	58 (65,9)	49 (57,6)	0,18
Creatinina sérica (mg/dl)	1,19 ± 1,13	1,31 ± 1,65	0,22	1,21 ± 1,37	1,25 ± 1,55	0,08
Adiponectina (µg/ml)	7,65 ± 5,9	8,71 ± 6,1	0,001 ^b			
Adiponectina ≤ 4,5 µg/ml, n (%)	139 (33,3)	94 (25,1)	0,01 ^b			

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

^a> 94 cm los varones y > 80 cm las mujeres.

^bEstadísticamente significativo.

^c> 102 cm los varones y > 88 cm las mujeres.

Prueba de la χ^2 o la de Wilcoxon, dependiendo del tipo de datos. Los datos se expresan como media ± desviación estándar a menos que se indique lo contrario.

taron unas concentraciones de adiponectina plasmática más bajas (p = 0,0014) y unas concentraciones de PCRus más elevadas (p < 0,0001) que los controles. Tres años antes del estudio, los casos presentaron un

cHDL significativamente más bajo (p < 0,0001) y unas concentraciones de triglicéridos más elevadas (p = 0,0296) que los controles. No se dispuso de datos sobre adiponectina de 3 años antes del estudio.

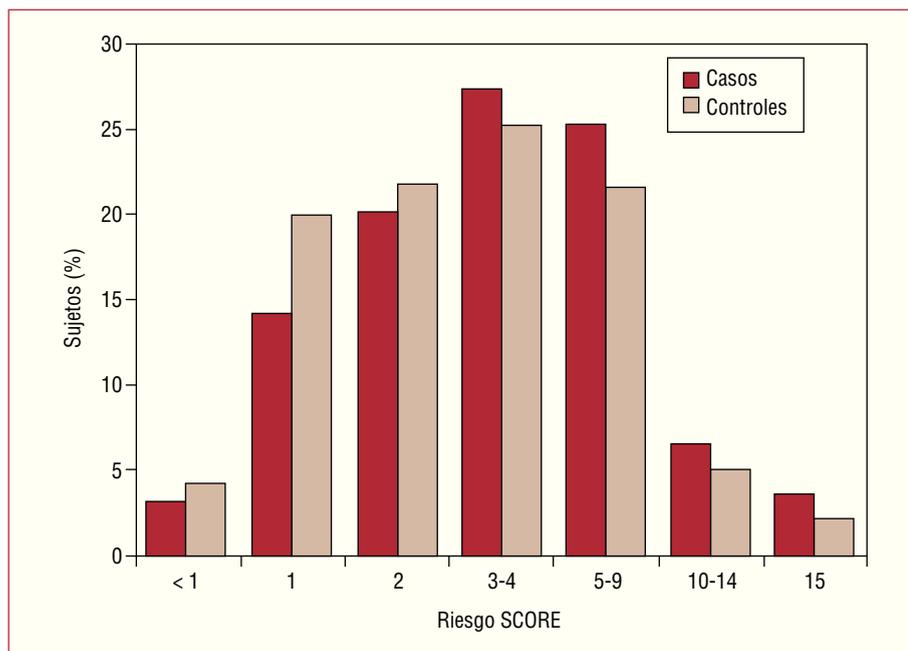


Fig. 1. Estimación del riesgo cardiovascular con la ecuación SCORE.

TABLA 2. Tipo de evento cardiovascular en los últimos 3 meses

Variable	Grupo de casos, n (%)
Pacientes evaluados	523 (100)
Cardiopatía isquémica	366 (70)
Infarto agudo de miocardio	160 (43,7)
Angina	123 (33,6)
Revascularización	115 (31,4)
Síndrome coronario agudo	71 (19,4)
No especificado	24 (6,5)
Enfermedad cerebrovascular	107 (20,5)
Ictus	62 (57,7)
Ataque isquémico transitorio	39 (36,4)
No especificado	6 (5,6)
Insuficiencia cardiaca congestiva	41 (7,8)
Arteriopatía periférica	35 (6,7)

En la tabla 2 se muestran los episodios cardiovasculares registrados. La enfermedad cardiovascular más frecuente fue la cardiopatía isquémica (70%) seguida de la enfermedad cerebrovascular (20,5%), la insuficiencia cardiaca congestiva (7,8%) y la arteriopatía periférica (6,7%).

En la tabla 3 se resumen los tratamientos farmacológicos posteriores al episodio para los casos y los controles. En general, el grupo de casos mostró un porcentaje de pacientes tratados significativamente mayor.

Se estudió la relación entre los factores de riesgo emergentes (obesidad abdominal, concentraciones de adiponectina, triglicéridos, HbA_{1c}, PCRus y glucosa alterada en ayunas) y la probabilidad de que se produjera un episodio cardiovascular. Tras el emparejamiento de controles y casos, no se encontraron diferencias significativas entre unos y otros en el riesgo por SCO-

RE. La relación entre los factores de riesgo emergentes y la presencia de un episodio cardiovascular se muestra en la figura 2.

Los valores de adiponectina $\leq 4,5$ $\mu\text{g/ml}$ después del episodio se correlacionaron significativamente con la presencia de un evento cardiovascular, con una *odds ratio* (OR) de 1,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,10-2,04; $p = 0,011$). Además, la PCRus > 1 mg/dl también mostró una relación significativa (OR = 2,52; IC del 95%, 1,71-3,72; $p < 0,0001$). En el análisis de los datos obtenidos 3 años antes del estudio, los factores relacionados con la aparición de un episodio cardiovascular fueron la obesidad abdominal, tanto según la IDF (OR = 1,70; IC del 95%, 1,02-2,85; $p = 0,0443$) como según el NCEP/ATP-III (OR = 1,71; IC del 95%, 1,10-2,67; $p = 0,0443$) y los triglicéridos ≥ 150 mg/dl (OR = 1,31; IC del 95%, 1,02-1,70; $p = 0,037$).

Los factores de riesgo clásicos que se asociaron al evento cardiovascular fueron el tabaquismo (OR = 1,38; IC del 95%, 1,07-1,79; $p = 0,013$) y el cHDL (OR = 1,25; IC del 95%, 1,07-1,39; $p = 0,0002$) 3 años antes del estudio. La hipercolesterolemia (OR = 1,50; IC del 95%, 1,16-1,94; $p = 0,002$), fumar más de 20 cigarrillos al día (OR = 1,75; IC del 95%, 1,14-2,70; $p = 0,010$), la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (OR = 1,70; IC del 95%, 1,23-2,38; $p = 0,001$) y cifras de creatinina sérica elevadas (OR = 1,28; IC del 95%, 0,84-1,97; $p = 0,247$) fueron los factores asociados después del evento.

Los factores de riesgo emergentes y clásicos que fueron significativos en el análisis univariable se incluyeron en un test multivariable (fig. 3). Los tres factores que finalmente quedaron en el modelo fueron: la PCRus actual, la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz y el cHDL 3 años antes. El modelo presenta un índice de acierto del 68,2%. La OR ajusta-

TABLA 3. Tratamientos farmacológicos posteriores al episodio para los casos y los controles

Variable	Casos	Controles	p ^a
Pacientes evaluados	523 (100)	476 (100)	
Diuréticos	177 (33,8)	150 (31,5)	0,43
Bloqueadores beta	291 (55,6)	104 (21,8)	$< 0,001^b$
Antagonistas del calcio	148 (28,3)	105 (22,1)	0,02 ^b
IECA	202 (38,6)	113 (23,7)	$< 0,001^b$
ARA-II	165 (31,5)	176 (37)	0,07
Otros antihipertensores	36 (6,9)	24 (5)	0,22
Antiagregantes plaquetarios	444 (84,9)	164 (34,5)	$< 0,001^b$
Anticoagulantes	42 (8)	29 (6,1)	0,23
Estatinas	396 (75,7)	239 (50,2)	$< 0,001^b$
Fibratos	31 (5,9)	33 (6,9)	0,52
Otros hipolipemiantes	29 (5,5)	28 (5,9)	0,82
Insulina	82 (15,7)	60 (12,6)	0,16
Antidiabéticos orales	128 (24,5)	113 (23,7)	0,79

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

^aPrueba de la χ^2 .

^bEstadísticamente significativo.

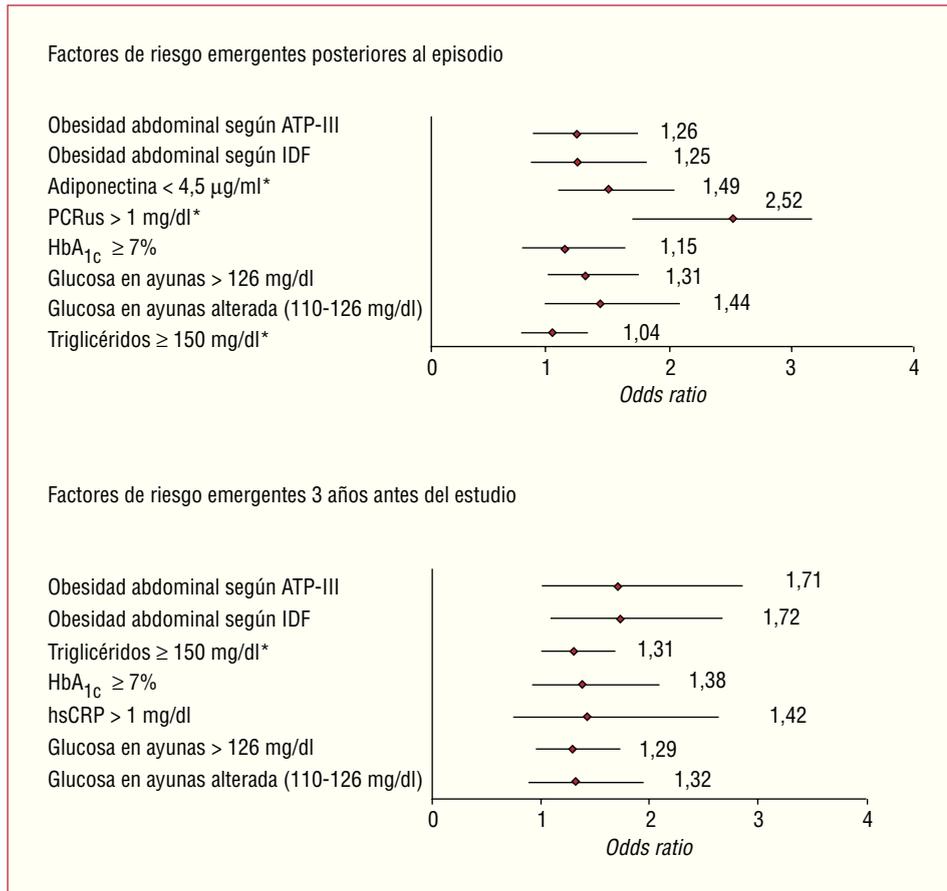


Fig. 2. Análisis univariable de los factores de riesgo emergentes de episodio cardiovascular. *Estadísticamente significativos.

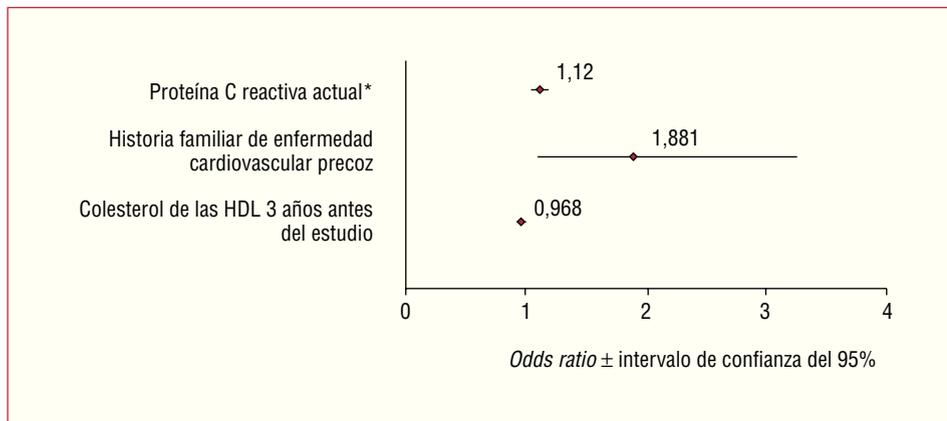


Fig. 3. Análisis multivariable de los factores de riesgo emergentes y clásicos de episodio cardiovascular. *Odds ratio por cada incremento de 1 unidad.

da para el cHDL 3 años antes fue 0,97 (IC del 95%, 0,95-0,99). Podemos observar que los individuos con 10 unidades de cHDL menos 3 años antes presentaban casi un 40% más probabilidad de un evento cardiovascular que los individuos con 10 unidades más.

Las concentraciones de adiponectina plasmática presentaron una relación inversa con el PC, con un coeficiente de correlación de Spearman de $-0,012$ y $p = 0,0118$. Por último, también se encontró una correla-

ción inversa entre la adiponectina y la concentración de cHDL en el grupo de casos ($p = -0,206$; $p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

Las actuales escalas de riesgo presentan limitaciones para predecir la probabilidad de sufrir eventos. En nuestra serie, tan sólo el 35,5% de los pacientes que ha-

bían sufrido un evento tenían un SCORE de alto riesgo. El papel de los factores de riesgo emergentes en la mejora de la predicción de las actuales escalas de riesgo es controvertido²⁸. Dados su carácter pandémico y su impacto poblacional, son de singular interés los factores emergentes relacionados con la obesidad. La adiponectina es una citocina relacionada con la obesidad. Éste es el primer estudio que analiza la relación entre la adiponectina y la enfermedad cardiovascular en una amplia muestra de pacientes distribuidos por toda España.

Una concentración de adiponectina $\leq 4,5 \mu\text{g/ml}$ se asoció en la población de estudio con un riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular. Estos resultados son concordantes con otros^{22,29} que relacionan la hipoadiponectinemia con enfermedad coronaria. Aunque en nuestro estudio el episodio cardiovascular podía haber sucedido hasta 3 meses antes de la inclusión en el estudio, las concentraciones de adiponectina después del episodio pueden considerarse como válidas. Se ha demostrado que los valores de adiponectina son buenos predictores de episodios cardiovasculares secundarios durante 7 años de seguimiento³⁰.

El estudio también puso de relieve que las concentraciones plasmáticas de adiponectina están inversamente relacionadas con el PC y la obesidad abdominal. Los resultados concuerdan con los de otros estudios que revelan relación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina con la obesidad, la resistencia a la insulina y la cardiopatía coronaria^{15,22,30,31}. Además, también se observó una correlación entre la adiponectina y las lipoproteínas, sobre todo con las de cHDL. Otros autores han señalado que el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular está sustancialmente correlacionado con mediciones de la obesidad abdominal y el metabolismo lipídico^{29,32}. Nuestros resultados avalan la idea de que hay relación entre la adiponectina y el metabolismo lipídico.

Además de con la adiponectina plasmática, se encontró una relación entre las concentraciones de PCRus tras el evento y el episodio cardiovascular (fig. 2). Aunque la PCRus circulante es un marcador de inflamación, no está claro si es un verdadero predictor de evento cardiovascular y existen propuestas controvertidas al respecto^{33,34}. Cuando se valoraron los factores emergentes medidos 3 años antes del estudio, la obesidad abdominal y las concentraciones de triglicéridos se relacionaron con la aparición de un episodio cardiovascular. Mientras que todos estos factores de riesgo dejaron de ser significativos después del episodio, unas concentraciones bajas de adiponectina y unas concentraciones elevadas de PCRus fueron los únicos factores emergentes significativos. No obstante, cuando se realizó el análisis multivariable se observó que, como factor emergente, sólo la PCRus quedó asociada significativamente con el episodio cardiovascular. La adiponectina pudo haber desaparecido de la relación probablemente debido a las limitaciones del estudio.

En los datos presentados, podemos observar una mejoría en la obesidad abdominal y la PA en el grupo de casos, respecto al grupo de control, desde 3 años antes del estudio hasta las mediciones posteriores al episodio. Estas diferencias pueden deberse a la implementación de cambios en el estilo de vida y a los tratamientos farmacológicos adoptados después de un episodio cardiovascular. Igualmente, las medidas de prevención secundaria pueden haber contribuido a la mejora en el perfil lipídico, que se refleja en la disminución de las concentraciones séricas de colesterol total, de cLDL y de triglicéridos. No obstante, es interesante destacar que las concentraciones de cHDL en los casos medidas después del episodio se mantuvieron en concentraciones menores que en los controles, lo que indica que los fármacos utilizados, como las estatinas y otros hipolipemiantes, no modifican de forma relevante las concentraciones de cHDL.

El presente estudio tiene diversas limitaciones que se deben especificar. En primer lugar, no todos los participantes de nuestro estudio proporcionaron todas las mediciones para algunas variables 3 años antes del estudio (PC, HbA_{1c} y PCRus) y esto puede haber tenido un efecto en las estimaciones de riesgo total. Por otro lado, la selección de pacientes que habían tenido un evento cardiovascular recientemente y el tamaño de la muestra pueden haber introducido un sesgo en el estudio y haber sobrestimado el riesgo. No haber incluido especialistas en neurología también puede haber subestimado el número de pacientes con enfermedad cardiovascular y su relación con la adiponectina; no obstante, los especialistas de medicina interna recogen gran parte de estos casos, y eso se refleja en el porcentaje de ictus en nuestra población (20%).

En el caso de la adiponectina, ésta se midió tras el acontecimiento cardiovascular y no se puede concluir que se asocie inequívocamente con la enfermedad debido a su desaparición en el análisis multivariable y las medidas de prevención secundaria.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo emergentes pueden abrir una nueva oportunidad para mejorar las estimaciones de riesgo actuales. En este estudio se muestra que la adiponectina se relaciona con la obesidad central y con la enfermedad cardiovascular en la población española. Sin embargo, para saber si mejora la capacidad predictiva del SCORE, sería necesario un estudio de cohorte. Además, dada la elevada prevalencia de la obesidad abdominal en la población española, los factores de riesgo relacionados con ella, como la adiponectina, podrían ser más útiles para mejorar la predicción del riesgo en nuestra población. No obstante, deberían realizarse estudios adicionales para evaluar mejor la contribución de los factores de riesgo emergentes. Añadir nuevos datos que nos ayuden a estimar el ries-

go en los pacientes, mejor incluso que con los factores de riesgo clásicos, tiene una considerable y positiva relevancia clínica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a Infocencia S.L., departamento de *medical writing*.

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- Marrugat J, Senti M. Why mortality from heart disease is low in France. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in southern Europe as elsewhere. *BMJ*. 2000;320:250.
- Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-11.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany —Results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937-45.
- Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:238-44.
- Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation*. 1993;88:2771-9.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echániz A, García-Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:487-90.
- Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur Heart J*. 2000;21:348-50.
- Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005;124:388-95.
- 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.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto 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.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisliligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25:971-6.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277:25863-6.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto 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.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004;68:975-81.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-9.
- Salas-Salvado J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56:1486-92.
- Hulver MW, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism*. 2004;53:1-3.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome —A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9.
- Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26:1640-6.
- Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100:569-74.
- 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.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46:459-69.

33. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-8.
34. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.

ANEXO 1. Investigadores involucrados en el estudio REFERENCE

F. Madruga, E. Velasco, R. Giménez, J.M. Rubio, J.A. López, J. Toril, A. Ordóñez, A. Yoldi, J.B. Montagud, J. Pinar, M.L. Fernández, R. Gómez, A. Sánchez, J.A. Martín, L. Mateos, J.A. Díaz, M.A. Suárez, J. Saban, R. Arroyo, J. López, C. Fontanals, A. López, R. Marín, A. Chacón, J.F. Carretero, C. Hernández, L. Pérez, M.R. Villar, J.R. Villar, J.J. Gorgojo, E. Barroso, P. Álvarez, M. Campillo, M. Camafort, G. Mazzanti, J. Garre, C. Morales, F.J. Conde, P. Gómez, F. Fernández, S. Suárez, M.T. Villarroel, F.M. Salgado, J. Egido, J. Enjuto, M.A. Gargallo, J.A. García, L.M. Azcona, J.L. Zamorano, I. Candel, V. Serra, A.M. García, D. de Luis, E. Romero, J.M. Guerra, F.J. Gómez, J. Fuertes, C. Daniel, S.J. Gunther, D. Bellido, J.C. Yañez, F. Soto, P. Rigueiro, J.M. García, J.L. Díaz, G. Sotres, J.J. Rondan, A. Aziz, V. Barriales, F. Asensio, J.M. Richard, S. García, A. Rodrigo, J. Pérez, P. Ruiz, J. Angel, R. Gascueña, R. Ortiz, M. Rayo, E. Martínez, O. González, A. Ortiz, L.F. Gómez, S. Donnay, D. Melehi, P. Horcajo, F. García, J. Gómez, A. Calderón, M.C. Fernández, R. Pujadas, J. Rafael, O. Alfani, G. Virgos, M. Elsaheb, J. Recio, S. Montull, X. Abarodia, N. Sucunza, R.M. Borralló, M.A. Palos, L.A. Fernández, J.M. Arribas, L. Quintas, I. Camacho, P.M. Montes, J.A. Novales, J.I. Catalán, R. Arteaga, J. Ezcurdia, C. Moreno, M. Morillas, H. García, M. Ribas, J. Ortiz, I. Segura, J. Soler, T. Ripoll, J. Fosch, R. Moreno, M. Domenech, M.T. Antonio, J. Viguera, C. Paytubi, P. Blanch, G. Cuatrecasas, J.M. Gómez, A. Laguna, J. Mayos, M.C. Lapuebla, A. Morales, C. Silva, S. Taberna, A. Cordero, S. Pérez, I. Madariaga, J.I. Elejalde, R. Ancin, G. Tiberio, M.L. Gracia, M.A. Berdun, A. García, R. Gayán, A. Sanz, P. Ferriz, M.M. Piedecausa, A. García, A. Toral, E. Hernández, A. Carnero, J. Arribas, A. Hernández, B. García, M. González, T. Martínez, J.D. Mediavilla, C. Fernández, J.A. Romero, A. González, R. Fajardo, E. Ramos, O. Aramburu, F.J. Rivera, J.L. Arias, J. Beltrán, I. Melguizo, P.C. Mateos, M.E. Mendoza, S.P. Romero, J. Motero, J.A. Guevara, H. Sánchez, J.M. García, A. Espino, J.M. Varela, J.A. Lobon, B. Jiménez, J.M. Arizón, J. Mora, I. Piñero, D. Gaitán, D. Fernández, J.R. Carmona, A.M. Garrido, S. Pérez, J.J. Gómez, A. Costo, O. Alfredo, G. Marcos, Y. Porras, J. Hernández, J. Morales, A. García, J.C. Pérez, M.M. Suárez, P. Jiménez, F.J. Martínez