

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Cistatina C y adiponectina en pacientes diabéticos tipo 2 coronarios y no coronarios

Carlos Wolff F^{1a}, Pilar Durruty A^{1,4a}, Jaime Espinoza R^{2a}, Soledad Ripamonti Z^{3b}, Jaime Díaz C⁴.

Cystatin C and adiponectin in diabetics with and without coronary artery disease

Background: Patients with type 2 diabetes have a high incidence of coronary artery disease, which is even higher among those with renal failure. Serum levels of cystatin C are used to assess renal function and is a potential cardiovascular risk factor. Adiponectin is an anti-atherogenic factor. **Aim:** To measure cystatin C and adiponectin in type 2 diabetic patients with and without coronary artery disease. **Material and methods:** Nine diabetic patients with coronary artery disease aged 76±10 years, 20 diabetics without coronary artery disease aged 61±5 years and 20 non diabetic subjects aged 57±10 years, were studied. **Results:** Serum levels of cystatin C (mg/L) were 1.5 (range 0.89-2.19), 0.81 (range 0.71-1.08) and 0.68 mg/L (range 0.55-0.75) in diabetics with and without coronary artery disease and controls, respectively ($p < 0.0001$). No differences in adiponectin between groups and no association between cystatin C and adiponectin, were observed. No association between both parameters and body mass index or glycosylated hemoglobin A1c was observed. Cystatin C had a positive correlation with serum creatinine ($r = 0.57$ $p < 0.001$). **Conclusions:** Diabetics with coronary artery disease have higher levels of cystatin C, that are closely correlated with serum creatinine levels (Rev Méd Chile 2009; 137: 729-36).

(Key words: Adiponectin; Coronary artery disease; Diabetes mellitus, type 2)

Recibido el 3 de marzo, 2009. Aprobado el 28 de abril, 2009.

¹Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Departamento de Medicina Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Laboratorios de Endocrinología² y de Inmunología³, Hospital Clínico, Universidad de Chile. ⁴Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios.

^aBioquímico

^bTecnólogo Médico

Diversos trabajos han informado que los niveles elevados de cistatina C (ciC) sérica son más eficaces que los de creatinina, o su *clearance*,

para predecir daño renal crónico en personas portadoras de enfermedades en que éste puede ser una complicación asociada a su enfermedad de base¹. Por otra parte, también se ha señalado que los niveles de ciC se asocian a riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente en adultos mayores² y en pacientes diabéticos tipo 2 (DM2), constituyendo un predictor de las complicaciones crónicas de la DM³.

Correspondencia a: Dr. Carlos Wolff F. Departamento de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Chacabuco 419, piso 3, Santiago de Chile. Casilla 33052, Santiago. Fax: 6817414. E mail: cwf1255@yahoo.es

La ciC es una proteína básica no glicada, de 120 aminoácidos (13,3 kDa), miembro de la superfamilia de las cistatinas, inhibidores de las cisteín-proteasas, producida por las células nucleadas⁴. La ciC presente en la sangre filtra libremente por el glomérulo y no se secreta en el túbulo renal. Su tasa de producción es relativamente constante y sus niveles séricos son independientes de la dieta, las reacciones de fase aguda, la edad y la talla. Su actividad no es afectada por drogas⁵.

La adiponectina (Adip), hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo, participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Diversos estudios han comprobado que la Adip se encuentra disminuida en pacientes insulino-resistentes y su aumento mejora la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo⁶.

La Adip constituye 0,01% de las proteínas plasmáticas totales, su concentración varía entre 5 y 10 µg/ml, las mujeres presentan niveles más altos que los hombres⁷.

La Adip es una hormona proteica sintetizada en los adipocitos, constituida por 247 aminoácidos (30 kDa), cuya estructura presenta 4 dominios⁵.

Los niveles circulantes de Adip son inversamente proporcionales al Índice de Masa Corporal (IMC) y al porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de Adip se encuentran reducidas en la obesidad, la DM2 y la enfermedad coronaria⁸. La Adip actuaría como un factor antiaterogénico y podría ser útil en la prevención y evolución de la enfermedad vascular⁸.

Las adipocitoquinas han emergido, en los últimos años, como un área de gran interés clínico. Así, por ejemplo, se ha descrito que la Adip ejerce efectos inhibitorios de la aterosclerosis demostrado por la disminución de la expresión de moléculas de adhesión y menor formación de placas de ateroma⁹.

Los accidentes cardiovasculares en los DM constituyen la principal causa de muerte¹⁰. Los pacientes diabéticos con primoinfarto tienen una mortalidad similar a los no diabéticos reinfartados y mayor probabilidad de requerir revascularización empleando *stent*¹¹. Por su parte, los pacientes diabéticos con complicaciones renales tienen mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares. Esto hace pensar que el daño endotelial es una etapa precoz que afecta diferentes territorios vascu-

lares, por lo cual, los procesos microangiopáticos (nefropatía) y macroangiopáticos deberían estar relacionados etiológicamente¹². En 1998 publicamos¹³ que en los pacientes con DM2, con microalbuminuria presentaban mayor frecuencia de hipertensión, perfil aterogénico y cardiopatía coronaria que los normoalbuminúricos. En un intento por establecer un nexo entre estas dos complicaciones, realizamos estudios genéticos tendientes a identificar polimorfismos del promotor del gen de nefrina que ayuden a explicar la asociación de nefropatía y cardiopatía coronaria en DM2, y que además sirviera como marcador de riesgo de ellas, sin embargo, no encontramos diferencias entre los pacientes con las complicaciones y los que no las presentaban¹⁴. Es posible que no hayamos identificado un polimorfismo del gen nefrina con estas características por no haber escogido adecuadamente los polimorfismos u otras proteínas a estudiar, lo que actualmente puede lograrse haciendo uso de poderosas herramientas bioinformáticas desarrolladas en el último tiempo.

Se ha sugerido que factores emergentes de riesgo cardiovascular, como la ciC y la Adip, podrían correlacionarse con el daño endotelial y, en consecuencia, la alteración de sus niveles séricos permitirían identificar en forma temprana las complicaciones renales y coronarias de los DM.

El objetivo de este trabajo es estudiar los niveles séricos de ciC y Adip en pacientes DM2 y evaluar su asociación con la presencia de patología cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 31 pacientes con DM2, nueve de ellos con enfermedad coronaria (DM2-C) y 22 no coronarios (DM2-noC) y, como controles, 20 personas no diabéticas sin patología coronaria.

Los sujetos dieron su aprobación para participar firmando una carta de consentimiento, previo conocimiento del estudio. Este trabajo forma parte del Proyecto Domeyko en Salud de Obesidad y Diabetes, de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Chile, el que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

La patología coronaria fue establecida mediante historia clínica y electrocardiograma (ECG) característico. La ausencia de enfermedad corona-

ria en los sujetos sin antecedentes clínicos de la enfermedad y con ECG normal, fue confirmada con la prueba de MIBI-dipiridamol.

Los controles no diabéticos cumplían con los niveles de glicemias establecidos como normales por la Asociación Americana de Diabetes. Los pacientes DM2 eran atendidos en el policlínico de la Unidad de Diabetes del Departamento de Medicina Occidente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

De los pacientes y controles, se registró: edad, IMC (peso (kg)/talla²(m), glicemia, creatininemia y lípidos séricos, determinados con los métodos enzimáticos y colorimétricos habituales en autoanalizador, con coeficientes de variación intraensayo (CV) <3%. La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y la albuminuria se determinó por inmunoturbidimetría con anticuerpos monoclonales en un equipo DCA 2000 de Bayer, con CV <5%. Los datos clínicos y bioquímicos registrados de los tres grupos se presentan en las Tablas 1 y 2.

Los pacientes del grupo DM2-C son significativamente de mayor edad que los DM2-noC y los controles. Las diferencias que se observan en los parámetros del perfil lipídico son las que corresponde a la naturaleza de cada grupo, siendo éste más aterogénico en los DM2-C (Tabla 1). Además,

como se observa en la Tabla 2, los niveles de creatinina sérica en los pacientes DM2-C eran significativamente mayores que en el resto de los participantes. Los pacientes diabéticos se encontraban en mal control metabólico, como lo muestran los altos niveles de glicemia y de HbA1c. También, los DM2 presentaban compromiso renal expresado en los niveles de albuminuria.

La cIC sérica fue evaluada mediante método inmunonefelométrico N latex Cystatin C de Dade Behring. Los valores se expresan en mg/l, con un intervalo de referencia entre 0,3-1,0 mg/l¹⁵. La determinación de Adip sérica se realizó mediante el método ELISA de Biovendor Laboratory Medicine, INC.

Los resultados de cIC y de Adip se expresan como mediana e intervalo intercuartílico (intervalo). El análisis de diferencias entre los grupos se realizó empleando pruebas no paramétricas, Mann Withney y Wilcoxon y las correlaciones con prueba Kruskal Wallis. La significación estadística se estableció para un p <0,05.

RESULTADOS

Los pacientes del grupo DM2-C presentan niveles séricos de cIC significativamente más altos que los

Tabla 1. Perfil lipídico según grupo

Grupo	Edad años	Col Total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	TG mg/dl
Control	56,9 ± 10,1	202,0 ± 39,2	50,3 ± 8,4	120,6 ± 35,8	130,5 ± 62,5
DM2-noC	61,0 ± 5,4	214,4 ± 27,7	46,7 ± 16,8	121,7 ± 31,0	199,8 ± 89,2
DM2-C	76,0 ± 2,5	202,0 ± 23,1	39,4 ± 10,0	103,0 ± 23,2	269,2 ± 167,3

Tabla 2. Parámetros control metabólico según grupo

Grupo	Control	DM2-noC	DM2-C
n	8	22	9
Creatinina mg/dl	0,8 ± 0,12	0,99 ± 0,43	1,33 ± 0,55
Glicemia mg/dl	87,7 ± 8,1	197,9 ± 64,2	240,8 ± 120,6
HbA1c %	ND	8,9 ± 1,5	7,9 ± 0,94
Albuminuria/creatininuria mg/g	7,6 ± 1,7	103,0 ± 129,1	85,7 ± 82,4

ND = No determinado

DM2-noC y éstos, mayores que los del grupo control (Tabla 3). Además, se observó que un tercio de los DM2-noC tenía valores de ciC sobre 1,0 mg/l, considerando este valor como punto de corte para niveles de normalidad. Aunque las medianas de los niveles séricos de Adip fueron menores en el grupo DM2-C que en DM2-noC y, en estos, menores que en el grupo control; las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

En el total de pacientes DM2, coronarios y no coronarios, no se constató correlación de la Adip con la edad, ni con el IMC, ni con la HbA1c, en cambio, la ciC se correlacionó con los valores de creatinina sérica ($r = -0,57$ $p < 0,003$) (Figura 1), pero no con la albuminuria ($r = -0,02$, NS).

DISCUSIÓN

Lo más relevante en este estudio consistió en haber encontrado que los niveles séricos de ciC permiten diferenciar poblaciones de pacientes

DM2 de personas no diabéticas sin patología coronaria ni renal y, además, diferenciar pacientes DM2 sin patología coronaria de aquellos que sí la portan. Esto hace que la ciC pueda considerarse como un marcador de daño cardiovascular. Es así como, los pacientes DM2 coronarios presentaron niveles de ciC superiores a los no coronarios (medianas de 1,5 vs 0,81 mg/l, $p < 0,0001$) y estos últimos mayores que los controles no diabéticos (0,81 vs 0,68 mg/l, $p < 0,0001$).

Resultados como los comentados anteriormente, en población general, han sido reportados. En el estudio *"The Cardiovascular Health Study"*, se midió los niveles séricos de ciC y creatinina en 4.633 personas de más de 65 años con enfermedad coronaria, con seguimiento de 9,3 años; encontrándose que aquellas con niveles altos de ciC tenían: un riesgo 50% mayor de morir por cualquier causa –siendo la más importante la cardiovascular–, tres veces más probabilidad de desarrollar enfermedad renal crónica, un aumento de 40% de presentar insuficiencia cardíaca, 30% de morir de infarto al corazón y 20% de tener un

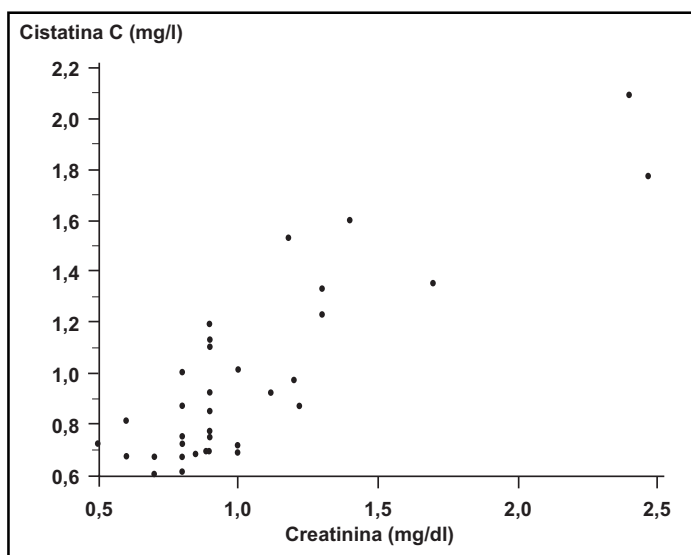
Tabla 3. Valores de cistatina C sérica según grupo

	Cistatina C (mg/l)		
	Mediana	Intervalo	
Controles	0,68	0,55 - 0,75	
DM2-noC	0,81	0,71 - 1,08	$p < 0,0001$
DM2-C	1,50	0,89 - 2,19	$p < 0,0001$

Tabla 4. Valores de adiponectina sérica según grupo

	Adiponectina (ug/ml)		
	Mediana	Intervalo	
Controles	9,5	5,5 - 14,1	
DM2-noC	8,4	1,4 - 15,1	NS
DM2-C	6,7	2,6 - 15,4	NS

NS = No significativo



mente publicado²¹, en que se señala que la declinación de la función renal en pacientes DM1 con filtración glomerular inicial normal, con un seguimiento de 10,1 años, la ciC es más eficiente en detectar la pérdida progresiva de la función renal que los métodos basados en la creatinemia.

En este trabajo, nos llamó la atención el no haber encontrado correlación significativa entre los niveles de ciC y albuminuria, sin embargo esto también ha sido reportado por otros autores²² en pacientes hipertensos, en que la ciC se relaciona con la tasa de filtración glomerular, pero su incremento no es paralelo al de excreción urinaria de albúmina.

Los pacientes diabéticos necesitan monitoreo de su función renal con métodos de rutina que sean prácticos, confiables y factibles de implementar; apareciendo en la actualidad la ciC como un parámetro bioquímico útil en la evaluación renal de estos pacientes y, además, capaz de entregar información complementaria de riesgo cardiovascular adicional a los factores de riesgo ya establecidos –clásicos y emergentes– tales como, proteína C reactiva ultrasensible, albuminuria y fibrinógeno.

Diversos autores han postulado que la Adip podría constituir un factor protector, por sus propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y antiaterogénicas, sin embargo, los valores de adiponectina en los 3 grupos de este estudio presentaron niveles estadísticamente similares (DM2-C 6,7 (2,6-15,4) ug/ml, DM2-no-C 8,4 (1,4-15,1) y controles 9,5 (5,5-14,1), aunque se observa una tendencia a disminuir los valores de Adip en los pacientes diabéticos y más aún si éstos son coronarios. Atribuimos este hecho a la gran dispersión de valores de adiponectina sérica, lo que le resta eficiencia para su utilización como marcador de daño cardiovascular.

Aunque la mayoría de los estudios encuentran que bajos niveles de adiponectina se acompañan de mayor riesgo coronario en diabéticos y no diabéticos²³⁻²⁵, o que se correlaciona con variables de riesgo cardiovascular como la hipertensión esencial²⁶, Snehalatha (2008)²⁷, en un grupo de adolescentes indios (12-19 años), encontró que no había correlación directa entre adiponectina y las variables de insulinosensibilidad, ni con las cardiometabólicas (sobrepeso,

circunferencia de cintura, porcentaje de tejido graso, presión arterial, triglicéridos, glicemia de ayunas, colesterol total y HDL), atribuyendo estos resultados a las diferencias étnicas respecto de lo informado por otros autores. Esta observación también señalada por otros autores²⁸, sobre el rol del componente étnico, nos parece importante considerar en próximos estudios, por cuanto la composición de la población chilena es multiétnica, en que predominan los componentes mapuches e hispanos.

Estudios de Adip realizados en nuestro país, en grupos seleccionados, tales como niñas púberes con DM1, encontraron niveles más altos de Adip en las pacientes en comparación a los controles, con una disminución sólo al comienzo de la pubertad exclusivamente en las pacientes con DM²⁹. Sir-Petermann³⁰ informa en estudio realizado en 51 mujeres embarazadas normales, menores niveles de Adip, aunque no significativos, en las semanas 22-28 comparadas con las que tienen 10-16 semanas; en tanto que, por el contrario, los parámetros clásicos de insulinarresistencia aumentaban al avanzar la edad de gestación ($p < 0,05$); aún más, al inicio del embarazo los niveles de Adip eran similares entre las embarazadas normales y las con síndrome de ovario poliquístico. Estos resultados, al igual que lo encontrado en DM2 coronarios del presente trabajo, parecerían indicar que la población chilena se caracterizaría por tener un comportamiento diferente en cuanto a adiponectinemia, que requiere mayores estudios.

De este estudio podemos concluir que los niveles séricos elevados ciC complementan la caracterización de pacientes DM2 con patología coronaria y puede considerarse un marcador de esta patología, en tanto que los de adiponectina, por la gran dispersión de valores, no presentan esta cualidad. El mayor nivel de ciC en pacientes DM2 con daño coronario y renal, refuerza la idea que ambas patologías tienen una etiopatogenia común.

Agradecimientos

Este estudio se realizó en el marco del Proyecto Domeyko en Salud de Obesidad y Diabetes, de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Chile.

REFERENCIAS

1. DHAMIDHARKA VR, KNOW C, STEVENS G. Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a maker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
2. KOENIG W, TWARDELLA D, BRENNER H, ROTHENBACHER D. Plasma concentrations of Cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321-7.
3. OGAWA Y, GOTO T, TAMASAWA N, MATSUI J, TANDO Y, SUGIMOTO K ET AL. Serum cystatin C in diabetic patients. Not only an indicator for renal dysfunction in patients with overt nephropathy but also a predictor for cardiovascular events in patients without nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 357-61.
4. ABRAHAMSON M, GRUBB A, OLAFSSON I, LUNDWALL A. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for the precursor of the human cysteine proteinase inhibitor cystatin. *Febs Letters* 1987; 216: 229-33.
5. 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.
6. TRAYHURN P, WOOD IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 346-55.
7. WAKI H, YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, UCHIDA S, KITA S ET AL. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-63.
8. WEYER C, FUNAHASHI T, TANAKA S, HOTTA K, MATSUZAWA Y, PRATLEY RE ET AL. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
9. YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H, IMAI Y, SHIMOZAWA N, HIOKI K ET AL. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461-8.
10. MORRISH NJ, WANG SL, STEVENS LK, FULLER JH, KEEN H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 514-21.
11. GIORDA C, AVOGARO A, MAGGINI M, LOMBARDO F, MANNUCCI E, TURCO S ET AL. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2154-9.
12. AVOGARO A, GIORDA C, MAGGINI M, MANNUCCI E, RASCHETTI R, LOMBARDO F ET AL. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 2007; 30: 1241-7.
13. DURRUTY P, DÍAZ J, ZANETTI Z, VARAS MA, GARCÍA DE LOS RÍOS M. Microalbuminuria, alteraciones lipídicas y cardiopatía coronaria en diabéticos no insulino dependientes. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1425-33.
14. GONZÁLEZ R, TIRADO A, BALANDA M, BARQUIN I, LOBOS S, DURRUTY P, SEELENFREUND D. A pilot study on genetic variation in purine-rich elements in the nephrin gene promoter in type 2 diabetic patients. *Biol Res* 2007; 40: 357-64.
15. ERLANDSEN EJ, RANDERS E, KRISTENSEN JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1-8.
16. SKLIPAK M, KATZ R, SARNAK M, FRIED L, NEWMAN A, STEHMAN-BREEN C ET AL. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-46.
17. SARNAK M, KATZ R, FRIED L, SISCOVICK D, KESTENBAUM B, SELIGER S ET AL. Cystatin C and aging success. *Arch Intern Med* 2008; 168: 147-53.
18. ERIKSSON P, DEGUCH HI, SAMNEGARD A, LUNDMAN P, BOQUIST S, TORNVALL P ET AL. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 551-7.
19. LOEW M, HOFFMANN M, KOENING W, BRENNER H, ROTHENBACHER D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patient with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1470-7.
20. JERNBERG T, LINDAHL B, JAMES S, LARSSON A, HANSSON LO, WALLENTIN L. Cystatin C: A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 2342-8.
21. PREMARATNE E, MAGISAAC R, FINCH S, PANAGIOTOPOULOS S, EKINCI E, JERUMS G. Serial measurements of cystatin Care more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 971-3.
22. RODILLA E, COSTA J, PÉREZ F, GONZÁLEZ C, MIRALLES A, PASCUAL J. Relación de la cistatina C con otros parámetros de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. *Medicina Clínica* 2008; 130: 1-5.
23. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, MAEDA K, KURIYAMA H, OKAMOTO Y ET AL. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
24. 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.
25. KUMADA M, KIHARA S, SUMITSUJI S, KAWAMOTO T, MATSUMOTO S, OUCHI N ET AL. Association of hypoadiponec tinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
26. ADAMCZAK M, WIECEK A, FUNAHASHI T, CHUDEK J, KOKOT F, MATSUZAWA Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 2-75.
27. SNEHALATHA C, YAMUNA A, RAMACHANDRAN A. Plasma adiponectin does not correlate with insulin resistance and cardiometabolic variables in nondiabetic Asian Indian teenagers. *Diabetes Care* 2008; 31: 2374-9.
28. MARTIN M, PALANIAPPAN LP, KWAN AC, REAVEN GM. Ethnic differences in the relationship between adiponectin and insulin sensitivity in South Asian and Caucasian women. *Diabetes Care* 2008; 31: 798-801.
29. IÑIGUEZ G, TORREALBA IM, AVILA A, CASSORLA F, CODNER E. Adiponectin serum levels and their relationships to androgen concentrations and ovarian volume during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2008; 20: 112-7.
30. SIR-PETERMANN T, ECHIBURU B, MALIQUEO M, CRISOSTO N, SÁNCHEZ F, HITSCHFELD C ET AL. Serum adiponectin and lipid concentrations in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2007; 22: 1830-6.