

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome

Bárbara Campos Abreu Marino,^{1,2} Nermina Buljubasic,¹ Martijn Akkerhuis,¹ Jin M. Cheng,¹ Hector M. Garcia-Garcia,³ Evelyn Regar,^{1,4} Robert-Jan van Geuns,¹ Patrick W. Serruys,⁵ Eric Boersma,¹ Isabella Kardys¹

Department of Cardiology, Erasmus MC,¹ Roterdã - Holanda

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG - Brasil

Washington Hospital Center,³ Washington DC - EUA

University Hospital of Zurich,⁴ Zurique - Suíça

Imperial College,⁵ Londres - Reino Unido

Resumo

Fundamento: Faltam dados prospectivos sobre as associações de adiponectina com medidas in-vivo de grau, fenótipo e vulnerabilidade da aterosclerose coronariana.

Objetivo: Investigar a associação da adiponectina plasmática com medidas de aterosclerose derivadas de ultrassonografia virtual intravascular (VH-IVUS) e eventos cardíacos adversos importantes (*major adverse cardiac events* – MACE) em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida.

Métodos: Em 2008-2011, a VH-IVUS de um segmento coronariano não estenótico não culpado foi realizado em 581 pacientes submetidos à angiografia coronariana para síndrome coronariana aguda (SCA, n = 318) ou angina pectoris estável (APE, n = 263) a partir do estudo de ultrassonografia aterosclerótica-intravascular (ATHEROREMO-IVUS). Sangue foi amostrado antes da angiografia coronária. Foram avaliados a carga de placa coronária, a composição tecidual, as lesões de alto risco, incluindo fibroateroma de capa fina (FCF) derivado de VH-IVUS. Mortalidade por todas as causas, SCA, e revascularização coronária não planejada foram registradas durante um ano de acompanhamento. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Na coorte completa, os níveis de adiponectina não foram associados à carga de placa, nem a vários tipos de tecido virtual histológico. Entre os pacientes com APE, os níveis de adiponectina (mediana[IIQ]: 2,9(1,9-3,9) $\mu\text{g/mL}$) foram associados positivamente às lesões FCF derivadas de VH-IVUS, (OR[IC 95%]: 1,78[1,06-3,00], $p = 0,030$), e inversamente associados a lesões com área luminal mínima (ALM) $\leq 4,0 \text{ mm}^2$ (OR[IC 95%]: 0,55[0,32-0,92], $p = 0,025$). Em pacientes com SCA, os níveis de adiponectina (mediana[IIQ]: 2,9 [1,8-4,1] $\mu\text{g/mL}$) não foram associados à carga de placa nem a componentes teciduais. A associação positiva de adiponectina ao óbito esteve presente na coorte completa (HR[IC 95%]: 2,52[1,02–6,23], $p = 0,045$) e (limítrofe) em pacientes com APE (HR[IC 95%]: 8,48[0,92–78,0], $p = 0,058$). Entre pacientes com SCA, essa associação perdeu significância estatística após ajuste multivariado (HR[IC 95%]: 1,87[0,67-5,19], $p = 0,23$).

Conclusão: Na coorte completa, os níveis de adiponectina foram associados à obito, mas não a medidas de aterosclerose por VH-IVUS. Em pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados a lesões FCF derivadas de VH-IVUS. Em geral, o papel da adiponectina na vulnerabilidade da placa permanece não confirmado. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):345-353)

Palavras-chave: Adiponectina; Aterosclerose; Placa Aterosclerótica; Ultrassonografia de Intervenção; Doença da Artéria Coronária/complicações.

Correspondência: Isabella Kardys •

P.O. Box 2040. 3000CA, Rotterdam

E-mail: i.kardys@erasmusmc.nl

Artigo recebido em 13/11/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180172

Abstract

Background: Prospective data on the associations of adiponectin with in-vivo measurements of degree, phenotype and vulnerability of coronary atherosclerosis are currently lacking.

Objective: To investigate the association of plasma adiponectin with virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS)-derived measures of atherosclerosis and with major adverse cardiac events (MACE) in patients with established coronary artery disease.

Methods: In 2008-2011, VH-IVUS of a non-culprit non-stenotic coronary segment was performed in 581 patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndrome (ACS, n = 318) or stable angina pectoris (SAP, n = 263) from the atherosclerosis-intravascular ultrasound (ATHEROREMO-IVUS) study. Blood was sampled prior to coronary angiography. Coronary plaque burden, tissue composition, high-risk lesions, including VH-IVUS-derived thin-cap fibroatheroma (TCFA), were assessed. All-cause mortality, ACS, unplanned coronary revascularization were registered during a 1-year-follow-up. All statistical tests were two-tailed and p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: In the full cohort, adiponectin levels were not associated with plaque burden, nor with the various VH-tissue types. In SAP patients, adiponectin levels (median[IQR]: 2.9(1.9-3.9) µg/mL) were positively associated with VH-IVUS derived TCFA lesions, (OR[95%CI]: 1.78[1.06-3.00], p = 0.030), and inversely associated with lesions with minimal luminal area (MLA) ≤ 4.0 mm² (OR[95%CI]: 0.55[0.32-0.92], p = 0.025). In ACS patients, adiponectin levels (median[IQR]: 2.9 [1.8-4.1] µg/mL) were not associated with plaque burden, nor with tissue components. Positive association of adiponectin with death was present in the full cohort (HR[95%CI]: 2.52[1.02-6.23], p = 0.045) and (borderline) in SAP patients (HR[95%CI]: 8.48[0.92-78.0], p = 0.058). In ACS patients, this association lost statistical significance after multivariable adjustment (HR[95%CI]: 1.87[0.67-5.19], p = 0.23).

Conclusion: In the full cohort, adiponectin levels were associated with death but not with VH-IVUS atherosclerosis measures. In SAP patients, adiponectin levels were associated with VH-IVUS-derived TCFA lesions. Altogether, substantial role for adiponectin in plaque vulnerability remains unconfirmed. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):345-353)

Keywords: Adiponectin; Atherosclerosis; Plaque, Atherosclerotic; Ultrasonography, Interventional; Coronary Artery Disease / complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A ruptura da placa aterosclerótica tem sido descrita como o principal mecanismo pelo qual a aterosclerose coronariana levemente estenótica pode levar à trombose coronariana aguda e ao infarto do miocárdio.¹ As placas de alto risco vulneráveis a essa ruptura demonstram características morfológicas distintas.² Elas podem ser diferenciadas das lesões responsáveis por doença arterial coronariana (DAC) estável devido aos seus grandes núcleos necróticos, suas capas fibrosas finas inflamadas e seu remodelamento positivo.² Uma vez que a vulnerabilidade da placa está relacionada à inflamação, à neovascularização e à formação do núcleo necrótico, os mediadores circulantes desses processos podem auxiliar na detecção de pacientes de alto risco e, portanto, merecem ser investigados.³ Um importante mediador inflamatório de DAC é a adiponectina. A adiponectina é uma proteína produzida principalmente no tecido adiposo branco, envolvida em vários processos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiateroscleróticos.⁴⁻⁶ Diversos estudos demonstraram associações entre a adiponectina e eventos adversos coronarianos.⁷⁻¹⁰ No entanto, atualmente observa-se falta de dados prospectivos sobre as associações de adiponectina a medidas *in vivo* de grau, fenótipo e vulnerabilidade da aterosclerose coronariana. Para melhor elucidar a fisiopatologia da adiponectina em pacientes com DAC estabelecida, investigou-se a relação entre a adiponectina e as medidas de grau e composição de aterosclerose coronária derivadas de ultrassonografia virtual intravascular (VH-IVUS), e a eventos cardíacos adversos importantes (MACE), em pacientes submetidos a angiografia coronária.

Métodos

O delineamento do Projeto Colaborativo Europeu sobre Inflamação e Remodelação da Parede Vascular em

Aterosclerose – Ultrassom Intravascular (*The European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound – ATHEROREMO-IVUS*) foi descrito em detalhes em outros trabalhos.^{11,12} Em resumo, foram incluídos 581 pacientes submetidos a angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea (ICP) por síndrome coronariana aguda (SCA, n = 318) ou angina pectoris estável (APE, n = 263) entre 2008 e 2011 no Centro Médico da *Erasmus University (Erasmus University Medical Center – Erasmus MC)*, Rotterdam, Holanda. O estudo ATHEROREMO-IVUS foi aprovado pelo comitê de ética médica do Erasmus MC. O estudo foi conduzido de acordo com os critérios descritos na declaração de Helsinque. Foi obtido o Consentimento Livre e Esclarecido de todos os pacientes. Este trabalho está registrado em ClinicalTrials.gov, sob número NCT01789411.

As amostras de sangue para medição de biomarcadores foram retiradas da bainha arterial antes da angiografia coronária e estavam disponíveis em 570 pacientes no presente estudo. As amostras de sangue foram armazenadas no laboratório clínico do Erasmus MC a uma temperatura de -80°C em até 2 horas após a coleta do sangue. A proteína C reativa (PCR) foi mensurada em amostras de soro usando um método imunoturbidimétrico de alta sensibilidade (Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Suíça) na plataforma de análise modular Roche Cobas 8000. Essas análises foram realizadas no laboratório clínico do Erasmus MC. Amostras congeladas de plasma EDTA foram transportadas sob condições controladas (a uma temperatura de -80°C) até Myriad RBM, Austin, Texas, EUA, onde a adiponectina foi medida pelo método multiplex validado (*Custom Human Map*, Myriad RBM).

Seguindo a angiografia coronária ou o procedimento ICP padrões, a ultrassonografia intravascular (IVUS) foi feita em um segmento alvo de uma artéria coronária não culpada

que deveria ter, pelo menos, 40 mm de comprimento e não apresentar estreitamento luminal significativo (< 50% de estenose), como avaliado pela angiografia *on-line*. A seleção do vaso não culpado foi predefinida no protocolo do estudo. A ordem de preferência para a seleção do vaso não culpado foi: (1) artéria descendente anterior esquerda (DAE); (2) artéria coronária direita (ACD); (3) artéria circunflexa esquerda (CXE). Todos os dados de IVUS foram adquiridos com o sistema de imagens *Volcano s5/s5i Imaging System* (Volcano Corp., San Diego, Califórnia) usando o cateter *Volcano Eagle Eye Gold IVUS* (20 MHz). Um sistema de recuo automático foi usado com uma velocidade de recuo padrão de 0,5 mm por segundo. As imagens IVUS foram analisadas *offline* por um laboratório independente (Cardialysis BV, Rotterdam, Holanda) cego para dados clínicos e biomarcadores. As análises de IVUS em escala de cinza e por radiofrequência, também conhecidas como VH-IVUS, foram realizadas usando os softwares *pcVH 2.1* e *qVH* (Volcano Corp., San Diego, Califórnia). A membrana elástica externa e as bordas luminais foram contornadas para cada quadro (distância mediana entrecortes, 0,40 mm). A extensão e o fenótipo da placa aterosclerótica foram avaliados. O volume de placa foi definido como o volume total da membrana elástica externa ocupada pelo ateroma.¹³ A carga da placa foi definida como área transversal da placa e do meio, dividida por área seccional externa da membrana elástica e é apresentada como uma porcentagem. A composição da placa aterosclerótica foi classificada em quatro tipos diferentes de tecido: fibroso, fibroadiposo, cálcio denso a núcleo necrótico.¹⁴ A lesão coronária foi definida como um segmento com placa de carga superior a 40% em pelo menos três quadros consecutivos. Foram identificados os seguintes tipos de lesões de alto risco para VH-IVUS:

- (1) lesões de fibroateroma de capa fina (FCF): lesões com núcleo necrótico confluyente > 10% em contato direto com o *lúmen*;^{15,16}
- (2) lesões de FCF com carga de placa de pelo menos 70%;
- (3) lesões com carga de placa de pelo menos 70%;
- (4) lesões com área luminal mínima (ALM) de $\leq 4,0$ mm².¹¹

O acompanhamento começou na etapa de inclusão e durou 1 ano. O *status* de sobrevivência pós-alta foi obtido dos registros civis municipais e as rehospitalizações foram prospectivamente avaliadas durante o seguimento. Questionários com foco na ocorrência de MACE foram enviados a todos os pacientes vivos. Em seguida, foram obtidas cartas de alta hospitalar e os médicos e instituições foram contatados para a obtenção de informações adicionais sempre que necessário. SCA foi definida como o diagnóstico clínico de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), infarto sem elevação do segmento ST ou angina instável, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology.¹⁷⁻¹⁹ A revascularização coronária não planejada foi definida como ICP repetida não planejada ou enxerto de *bypass* de artéria coronária (*coronary artery bypass grafting* – CABG). O desfecho clínico primário foi o MACE, definido como mortalidade por todas as causas, SCA ou revascularização coronária não planejada. Desfechos secundários incluíram MACE agudo (definido como a combinação de mortalidade por todas as causas ou SCA) e mortalidade por todas as causas. Os desfechos

foram julgados por um comitê de evento clínico cego para dados de biomarcadores e IVUS.

Análise estatística

As distribuições das variáveis contínuas, incluindo os níveis de adiponectina e parâmetros IVUS foram avaliadas quanto à normalidade por exame visual do histograma. As variáveis distribuídas normalmente são apresentadas como média \pm desvio padrão (DP), enquanto as não distribuídas normalmente são apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). A concentração de adiponectina não foi distribuída normalmente e, portanto, transformada em *ln* para posterior análise. Variáveis categóricas são apresentadas em porcentagens. Analisamos as associações das concentrações de adiponectina com carga de placa, volume de placa, fração de núcleo necrótico, fração de cálcio denso, fração fibro-gordurosa e fração de tecido fibroso na imagem do segmento coronariano por regressão linear, com concentração de adiponectina transformada em *ln* como variável independente. Além disso, examinamos a relação entre concentrações de adiponectina e a presença de lesões de alto risco usando análises de regressão logística, com concentração contínua de adiponectina transformada em *ln* como variável independente. As análises de regressão de risco proporcionais de Cox foram realizadas para avaliar a relação entre a concentração de adiponectina e MACE. As variáveis clínicas idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão e indicação de angiografia coronariana foram consideradas potenciais confundidoras e foram inseridas no modelo completo. Essa covariáveis foram escolhidas *a priori* com base na literatura existente, levando em conta a quantidade de eventos disponíveis. A PCR também foi inserida no modelo completo, uma vez que é o marcador inflamatório mais amplamente investigado da DAC e tem se mostrado (inversamente) associada aos níveis plasmáticos de adiponectina.¹⁰ Durante a análise da associação de adiponectina aos desfechos secundários, composto por morte e SCA, e apenas morte, apenas foram ajustados a idade e o sexo, devido ao limitado número de desfechos.

Primeiramente, análises estatísticas foram realizadas na coorte completa. Em seguida, incluímos os termos de interação (adiponectina multiplicada pela indicação da angiografia) nos modelos para investigar possível modificação do efeito por indicação. Posteriormente, repetimos as análises separadamente em pacientes com APE e pacientes com SCA. Todos os dados foram analisados com o software SPSS (SPSS 20.0, IBM corp., Armonk, Nova Iorque). Todos os testes estatísticos foram bicaudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

A idade média dos pacientes foi $61,5 \pm 11,4$ anos, 75,4% eram homens, 17,4% tinham diabetes mellitus, e a mediana da concentração de adiponectina foi $2,8$ (1,9-4,0) $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 1). A angiografia coronariana ou ICP foi realizada para SCA em 309 (54,2%) pacientes e para APE nos pacientes restantes 261 (45,8%). A mediana da concentração de adiponectina foi $2,9$ (1,8-4,1) $\mu\text{g/mL}$ em pacientes com SCA

Tabela 1 – Características base

	Total (n = 570)	Pacientes SCA (n = 309)	Pacientes APE (n = 261)
Características do paciente			
Idade, anos (média±DP)	61,5 ± 11,4	59,7 ± 11,9	63,6 ± 10,3
Homens, n (%)	430 (75,4)	227 (73,5)	203 (77,8)
Diabetes Mellitus, n (%)	99 (17,4)	40 (12,9)	59 (22,6)
Hipertensão, n (%)	295 (51,8)	134 (43,4)	161 (61,7)
Hipercolesterolemia, n (%)	317 (55,6)	137 (44,3)	180 (69,0)
Fumante, n (%)	164 (28,8)	115 (37,2)	49 (18,8)
Histórico familiar positivo, n (%)	293 (51,5)	140 (45,3)	153 (58,6)
IM anterior, n (%)	184 (32,3)	80 (25,9)	104 (58,6)
ICP anterior, n (%)	185 (32,5)	57 (18,4)	128 (49,0)
CABG anterior, n (%)	18 (3,2)	7 (2,3)	11 (4,2)
AVE anterior, n (%)	23 (4,0)	10 (3,2)	13 (5,0)
Doença arterial periférica, n (%)	36 (6,3)	12 (3,9)	24 (9,2)
Histórico de insuficiência renal (%)	32 (5,6)	13 (4,2)	19 (7,3)
Histórico de insuficiência cardíaca, n (%)	19 (3,3)	6 (1,9)	13 (5,0)
Características processuais			
<i>Indicação para angiografia coronariana</i>			
Síndrome coronariana aguda, n (%)	309 (54,2)	309 (100)	0 (0)
Infarto do miocárdio, n (%)	159 (27,9)	159 (51,5)	0 (0)
Angina pectoris instável, n (%)	150 (26,3)	150 (48,5)	0 (0)
Angina pectoris estável, n (%)	261 (45,8)	0 (0)	261 (100)
<i>Doença arterial coronariana</i>			
Sem estenose significativa, n (%)	42 (7,4)	18 (5,8)	24 (9,2)
Doença de vaso 1, n (%)	301 (52,8)	168 (54,4)	133 (51,0)
Doença de vaso 2, n (%)	166 (29,1)	88 (28,5)	78 (29,9)
Doença de vaso 3, n (%)	61 (10,7)	35 (11,3)	26 (10,0)
ICP realizada, n (%)	501 (87,9)	287 (92,9)	214 (82,0)
Características de IVUS			
Comprimento do segmento (mm), mediana [IIQ]	44,1 (33,7-55,4)	43,9 [32,9-54,1]	44,8 [34,2-57,2]
Carga de placa (%), mediana [IIQ]	39,2 (30,0-46,4)	37,2 [28,0-45,5]	40,2 [31,8-47,8]
Presença de lesão com ALM ≤ 4,0mm ²	176 (30,9)	88 (28,7)	88 (33,7)
Presença de VH-FCF, n (%)	239 (41,9)	140 (45,5)	99 (37,9)
Presença de VH-FCF com CP ≥ 70%, n (%)	69 (12,1)	32 (10,4)	37 (14,2)
Concentrações séricas de biomarcadores			
Proteína C reativa (mg/L), mediana [IIQ]	2,1 [0,8-5,3]	2,8 [1,1-7,0]	1,5[0,6-3,1]
Adiponectina (µg/mL) mediana [IIQ]	2,8 [1,9-4,0]	2,9 [1,8-4,1]	2,9 [1,9-3,9]

SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; DP: desvio padrão; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: enxerto de bypass de artéria coronariana; AVE: acidente vascular encefálico; IVUS: ultrassonografia intravascular; IIQ: intervalo interquartil; ALM: área luminal mínima; VH-FCF: histologia virtual de fibroateroma de capa fina; CP: carga de placa.

e 2,9 (1,9-3,9) µg/mL em pacientes com APE. Um total de 239 (41,9%) pacientes tiveram pelo menos 1 FCF derivado de VH-IVUS, incluindo 69 (12,1%) pacientes com pelo menos 1 FCF derivado de VH-IVUS com carga de placa ≥ 70%.

Na coorte completa, os níveis de adiponectina não foram associados à composição ou carga de aterosclerose na análise

multivariada (Tabelas 2 e 3). Os níveis de adiponectina não foram associados a MACE após ajustes para idade, sexo e indicação para angiografia (Tabela 4). Após novo ajuste multivariado, as estimativas de efeito permaneceram não significativas (dados indisponíveis). Os níveis de adiponectina tendem a estar univariavelmente associados a MACE agudo, (mediana

Tabela 2 – Associação de níveis plasmáticos de adiponectina com características de ultrassonografia intravascular de segmento na coorte total do estudo, síndrome coronariana aguda e pacientes com angina estável

	Características de IVUS	Modelo não ajustado		Modelo multivariado *	
		Beta ‡ (IC 95%)	p	Beta ‡ (IC 95%)	p
Todos os pacientes (n = 570)	Placa de segmento	-0,40 (-2,04 – 1,23)	0,62	-0,95 (-2,74 – 0,85)	0,30
	Fração de cálcio densa %	1,35 (0,27 – 2,44)	0,001	0,36 (-0,86 – 1,58)	0,56
	Fração do núcleo necrótico %	0,43 (-0,71 – 1,58)	0,46	0,39 (-0,92 – 1,70)	0,56
	Fração de tecido fibroadiposo %	-0,62 (-1,51 – 0,27)	0,17	-0,46 (-1,46 – 0,55)	0,37
	Fração de tecido fibroso %	-1,17 (-2,81 – 0,48)	0,17	-0,29 (-2,16 – 1,58)	0,76
Pacientes com SCA (n = 309)	Segmento de carga de placa	0,03 (-2,27 – 2,33)	0,98	-0,89 (-3,42 – 1,63)	0,49
	Fração de cálcio densa %	2,53 (0,92 – 3,78)	0,001	1,10 (-0,50 – 2,70)	0,18
	Fração de núcleo necrótico %	0,56 (-1,12 – 2,24)	0,51	0,23 (-1,69 – 2,16)	0,81
	Fração de tecido fibroadiposo %	-1,47 (-2,78 – -0,15)	0,029	-0,99 (-2,49 – 0,50)	0,19
	Fração de tecido fibroso %	-1,45 (-3,78 – 0,89)	0,22	-0,35 (-3,00 – 2,30)	0,80
Pacientes com APE (n = 261)	Segmento de carga de placa	-0,71 (-3,00 – 1,58)	0,54	-0,87 (-3,46 – 1,73)	0,51
	Fração de cálcio densa %	0,39 (-1,25 – 2,01)	0,64	-0,41 (-2,28 – 1,47)	0,67
	Fração do núcleo necrótico %	0,24 (-1,29 – 1,77)	0,76	0,57 (-1,20 – 2,35)	0,52
	Fração de tecido fibroadiposo %	0,38 (-0,80 – 1,57)	0,52	0,01 (-1,32 – 1,34)	0,99
	Fração de tecido fibroso %	-1,01 (-3,31 – 1,30)	0,39	-0,17 (-2,82 – 2,48)	0,90

*Ajustado para idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteína C reativa (PCR). Adicionalmente ajustado para indicação de angiografia coronária na coorte total.
‡Transformado logaritmicamente. ‡ Beta por aumento unitário na concentração de adiponectina transformada em ln. IVUS: ultrassonografia intravascular; IC: intervalo de confiança de 95%; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; PCR: proteína C reativa.

Tabela 3 – Associação de adiponectina com presença de lesões de alto risco derivadas de ultrassonografia intravascular de histologia virtual na coorte total, síndrome coronariana aguda e pacientes com angina estável

		Modelo não ajustado		Modelo multivariado *	
		OR† (IC 95%)	p	OR† (IC 95%)	p
Coorte total (n = 570)	FCF	1,11 (0,84 – 1,49)	0,44	1,23 (0,88 – 1,71)	0,23
	FCF CP ≥ 70%	0,88 (0,57 – 1,37)	0,55	0,81 (0,50 – 1,33)	0,42
	Lesões com ALM ≤ 4,0 mm ²	0,84 (0,62 – 1,14)	0,25	0,70 (0,49 – 1,00)	0,052
	Lesão com CP ≥ 70%	1,02 (0,72 – 1,44)	0,93	0,93 (0,63 – 1,39)	0,73
	FCF	0,85 (0,58 – 1,26)	0,42	0,90 (0,58 – 1,42)	0,66
Pacientes com SCA (n = 309)	FCF CP ≥ 70%	0,90 (0,57 – 1,42)	0,66	0,77 (0,37 – 1,58)	0,48
	Lesão com ALM ≤ 4,0 mm ²	1,13 (0,74 – 1,74)	0,57	0,87 (0,53 – 1,44)	0,59
	Lesão com CP ≥ 70%	1,25 (0,76 – 2,07)	0,38	1,08 (0,60 – 1,94)	0,80
Pacientes com APE (n = 261)	FCF	1,54 (0,99 – 2,38)	0,057	1,78 (1,06 – 3,00)	0,030
	TCFA PB ≥ 70%	0,86 (0,48 – 1,52)	0,60	0,87 (0,45 – 0,69)	0,068
	Lesion with MLA ≤ 4.0 mm ²	0,62 (0,40 – 0,97)	0,035	0,55 (0,32 – 0,93)	0,025
	Lesion with PB ≥ 70%	0,86 (0,54 – 1,39)	0,54	0,85 (0,49 – 1,47)	0,56

*Ajustado para idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteína C reativa (PCR). Adicionalmente ajustada para indicação de angiografia coronária na coorte total.
OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança de 95%; FCF: fibroateroma de capa fina; CP: carga de placa; ALM: área luminal mínima; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável. †Odds ratio por unidade de aumento na concentração de biomarcadores transformados em ln.

Tabela 4 – Associação de adiponectina com eventos cardíacos adversos importantes, desfechos secundários e óbito

		Univariável	p	Ajustado para idade e sexo†	p
		RR* (IC 95%)		RR* (IC 95%)	
Total (n = 570)	MACE (n = 56)	1,28 (0,81 – 2,02)	0,29	1,19 (0,71 – 1,99)	0,52
	MACE Agudo (n = 32)	1,77 (0,96 – 3,23)	0,069	1,36 (0,68 – 2,72)	0,38
	Óbito (n = 19)	3,36 (1,49 – 7,59)	0,004	2,52 (1,02 – 6,23)	0,045
ACS (n = 309)	MACE (n = 26)	1,29 (0,66 – 2,50)	0,46	1,02 (0,48 – 2,19)	0,95
	MACE agudo (n = 20)	1,75 (0,81 – 3,72)	0,14	1,40 (0,59 – 3,29)	0,44
	Óbito (n = 14)	2,44 (0,98 – 6,06)	0,055	1,87 (0,67 – 5,19)	0,23
SAP (n = 261)	MACE (n = 30)	1,30 (0,69 – 2,46)	0,42	1,43 (0,69 – 2,98)	0,34
	MACE agudo (n = 12)	1,75 (0,61 – 4,94)	0,29	1,33 (0,41 – 4,28)	0,64
	Óbito (n = 5)	8,15 (1,49 – 44,68)	0,016	8,48 (0,92 – 78,03)	0,058

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança de 95%; MACE: eventos cardíacos adversos importantes; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; MACE agudo: composto de óbito ou síndrome coronariana aguda (desfechos secundários). †Adicionalmente ajustado para indicação de angiografia coronariana na coorte total. * Razão de risco por aumento de unidade na concentração de biomarcadores transformados em ln

[IIQ] 1,16[0,82-1,62] $\mu\text{g/mL}$, vs. 1,02[0,64-1,38] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 1,77[0,96-3,23], $p = 0,069$), mas essa tendência desapareceu após novo ajuste. Os níveis de adiponectina foram independentemente associados à ocorrência de morte (mediana[IIQ]1,48(1,03-1,79) $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,02(0,64-1,36) $\mu\text{g/mL}$, RR[IC 95%]: 2,52[1,02-6,23], $p = 0,045$).

Sinais de interações entre adiponectina e indicação para angiografia estavam presentes para associações entre FCF (p por interação 0,050 (univariável) e 0,029 (multivariável)), com lesões com $\text{ALM} \leq 4,0$ (p por interação 0,058 (univariável) e 0,10 (multivariável)), e com fração de tecido fibrogorduroso (p por interação 0,042 (univariável) e 0,082 (multivariável)). Os demais termos de interação não foram significativos (dados indisponíveis).

Em pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados à presença de lesões de FCF derivadas de VH-IVUS (mediana[IIQ] 1,16[0,72-1,48] $\mu\text{g/mL}$ vs. 0,95[0,62-1,30] $\mu\text{g/mL}$; OR[IC 95%] por aumento de 1 unidade na adiponectina transformada em ln: 1,78[1,06-3,00], $p = 0,030$) (Tabela 3). Além disso, os níveis de adiponectina foram inversamente associados à presença de lesões com $\text{ALM} \leq 4,0 \text{ mm}^2$ (mediana [IIQ] 0,95[0,49-1,30] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,06[0,69-1,41] $\mu\text{g/mL}$; OR [IC 95%]: 0,55[0,32-0,93], $p = 0,025$) (Tabela 3). Finalmente, os níveis de adiponectina foram associados à morte (mediana[IIQ] 1,62[1,32-1,84] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,02[0,64-1,36] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 8,15[1,49-44,68]). Após ajuste por idade e sexo, o RR manteve-se semelhante quanto à magnitude, embora a significância estatística tenha sido perdida (RR [IC 95%]: 8,48[0,92 – 78,03], $p = 0,058$).

Não houve associação entre a adiponectina e a composição ou carga de aterosclerose em pacientes com SCA. Embora nenhuma associação com MACE ou MACE agudo tenha sido observada, havia uma tendência a uma associação univariável com a morte (mediana[IIQ] 1,39[0,90-1,86] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,01[0,60-1,38] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 2,44[0,98-6,06], $p = 0,055$). Após ajuste para idade e sexo, a significância estatística foi perdida (RR [IC 95%]: 1,87[0,67-5,19], $p = 0,23$).

Dadas as associações positivas observadas entre a adiponectina e a morte, realizamos uma análise post-hoc para explorar se havia efeito sinérgico de adiponectina e FCF em caso de óbito. Para tanto, inserimos termos de interação nos modelos formados por adiponectina multiplicada pela presença de lesões de FCF. No entanto, nenhuma modificação de efeito pôde ser observada (os termos de interação não foram significativos).

Discussão

Até onde sabemos, este é o maior estudo correlacionando adiponectina circulante a medidas *in vivo* da aterosclerose coronariana através de VH-IVUS em pacientes com doença coronariana conhecida. Observou-se que na coorte completa, os níveis de adiponectina estavam associados à morte durante o acompanhamento de 1 ano, mas não à medidas de aterosclerose por VH-IVUS. Entre pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram positivamente associados à presença de lesões de FCF derivadas de VH-IVUS e inversamente associados à presença de lesões com $\text{ALM} \leq 4,0 \text{ mm}^2$; enquanto a associação com a morte foi significativamente limítrofe. Observou-se apenas uma tendência a associação à morte durante o acompanhamento de pacientes com SCA.

Experimentos fundamentais, modelos animais e estudos em humanos sobre função vascular em indivíduos livre de doenças cardiovasculares têm mostrado associações de adiponectina com mecanismos vasoprotetores, incluindo características de sensibilização à insulina e propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.^{4-6,8,10} Seguindo essa linha, níveis mais elevados de adiponectina têm sido associados à diminuição da prevalência de DAC em indivíduos saudáveis e demonstraram associação inversa com risco de infarto do miocárdio.^{20,21} No entanto, entre pacientes com DAC manifestada, a adiponectina parece desempenhar um papel diferente. Quando elevada em pacientes com DAC sintomática, essa adipocitocina se associa a

um risco aumentado de eventos cardiovasculares; um fenômeno descrito pelo termo “epidemiologia reversa”.²²⁻²⁵ Para explicar esses achados conflitantes, foi proposto que níveis aumentados de adiponectina refletem um mecanismo compensatório e vasculoprotetor.²⁵ Especificamente, em condições caracterizadas por um estado pró-inflamatório sistêmico acentuado e disfunção endotelial, os níveis de adiponectina aumentam como uma tentativa de contrarregular ou compensar essa inflamação sistêmica. Consequentemente, os efeitos protetores da adiponectina são suplantados pela doença subjacente.²⁵

Em uma coorte de 981 pacientes com doença cardíaca isquêmica, com acompanhamento médio de 7,1 anos, foi encontrada uma associação entre adiponectina alta e eventos cardiovasculares adversos (morte, insuficiência cardíaca), mas após ajuste para gravidade da doença cardíaca, essa associação deixou de ser estatisticamente significativa.²⁴ Outra coorte com acompanhamento mediano de 2,5 anos observou que níveis mais altos de adiponectina estão associados a óbito cardiovascular futuro ou infarto do miocárdio não fatal em pacientes com APE (n = 1130), mas não foi encontrada associação em pacientes com SCA (n = 760).²² Os resultados apresentados aqui, demonstrando a associação de adiponectina com a morte em pacientes com APE, confirmam esses achados. A falta de significância estatística para essa associação em pacientes com SCA em nosso estudo, em partes, é causada pelo número limitado de eventos clínicos. Além disso, diferenças fisiopatológicas podem ter contribuído para a diferença encontrada entre APE e SCA. Em pacientes com APE, a aterosclerose parece ser uma condição de progressão lenta, e em pacientes com SCA, pode haver presença de ruptura da placa coronariana, sendo que esta última é acompanhada da produção de fator tecido e outros fatores homeostáticos que aumentam o risco de trombose.³ Os níveis de adiponectina plasmática estão inversamente relacionados aos marcadores de ativação plaquetária.^{26,27} Isso pode ter influenciado a associação entre adiponectina e o desfecho clínico desses pacientes.

O tecido adiposo produz adipocitocinas pró- e anti-inflamatórias,¹⁰ e a adiponectina têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e *in vivo*.²⁸ No entanto, pouco se sabe sobre a significância clínica da adiponectina para estabilidade de placa coronária *in vivo*. Apenas alguns estudos foram realizados sobre esse tema, todos os quais na Universidade de Kobe, Japão. O tamanho das amostras desse estudo foi modesto. Em um estudo randomizado com 54 pacientes com diabetes tipo 2 e angina estável, tratados com pioglitazona, descobriu-se a associação de adiponectina e a redução de componentes essenciais necróticos, conforme avaliado por VH-IVUS.²⁹ Um estudo de caso controle de 63 pacientes com SCA e 43 pacientes sem SCA demonstrou que a adiponectina sérica é inversamente associada ao núcleo necrótico avaliado por VH-IVUS em lesões culpadas e não-culpadas em pacientes com SCA, mas o mesmo não é verdade para aqueles com angina estável.³⁰ Em 50 homens com DAC estável, a baixa adiponectina plasmática estava relacionada à presença de FCF.³¹ De maneira geral, esses estudos apontam para uma associação inversa de adiponectina com a vulnerabilidade da placa.

Por outro lado, nosso estudo observou associação positiva entre a adiponectina e o FCF por VH-IVUS em pacientes com APE. Esse achado está de acordo com a associação de adiponectina com a morte, assim como a associação de FCF por VH-IVUS com desfecho adverso, o qual foi demonstrado anteriormente.¹² No entanto, o mecanismo exato por trás da associação positiva entre a adiponectina e lesões de FCF derivadas de VH-IVUS merece investigação mais aprofundada. A discrepância entre o nosso estudo e os estudos japoneses pode ser resultado das diferenças entre as populações de estudo e o tamanho amostral. Diferenças étnicas em níveis de adiponectina são de particular interesse nesse contexto. O estudo Mediadores da Aterosclerose em Sul Asiáticos que Vivem na América (*Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America – MASALA*) e o Estudo Multiétnico de Aterosclerose (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA*) mostraram que os níveis de adiponectina são mais baixos em pessoas de descendência sulasiática ou chinesa em comparação a outros grupos étnicos.³² Além disso, verificou-se que polimorfismos no gene da adiponectina estão associados aos níveis de adiponectina.³³ Alguns desses polimorfismos também demonstraram associações com resistência à insulina, síndrome metabólica e o surgimento de DAC.³²⁻³⁴ Finalmente, embora tenhamos encontrado uma associação positiva de adiponectina com FCF por VH-IVUS, não foi possível demonstrar tal associação com a fração do núcleo necrótico. Essa aparente discrepância pode ser explicada pelo fato de que essas medidas refletem aspectos um pouco diferentes da aterosclerose. O tamanho da fração do núcleo necrótico por si só pode não ser capaz de capturar totalmente as propriedades das placas propensas à ruptura; a definição de FCF por VH-IVUS por sua vez incorpora propriedades de placa adicionais, tais como confluência do núcleo necrótico e contato direto do núcleo com o lúmen.

Algumas limitações deste estudo precisam ser reconhecidas. A resolução especial da VH-IVUS (200 μm) é insuficiente para replicar com exatidão as definições de uma capa fibrosa fina (< 65 μm).¹³ Portanto, a VH-IVUS tende a superestimar o número de lesões de FCF. No entanto, a presença de lesões de FCF detectadas por VH-IVUS contém informação prognóstica¹² e é, portanto, relevante. Além disso, a imagem por VH-IVUS foi realizada em um único segmento alvo pré-especificado de uma única artéria coronária não culpada.³⁵ Essa abordagem foi escolhida porque estudos anteriores demonstraram que tais segmentos refletem maior carga de doença coronariana e estão associados a eventos cardíacos subsequentes.^{12,36} Finalmente, a adiponectina foi associada à mortalidade, mas o número de mortes em nosso conjunto de dados foi pequeno.

Conclusão

Concluiu-se que, na coorte completa, os níveis de adiponectina foram associados à morte, mas não com medidas de aterosclerose de VH-IVUS. Entre os pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados a lesões FCF derivadas de VH-IVUS enquanto a associação com o óbito foi limítrofe em significância. De maneira geral, um papel substancial para a adiponectina na vulnerabilidade da placa permanece e merece investigação por outros grandes estudos.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos seguintes cardiologistas intervencionistas e equipe técnica por sua contribuição para este estudo: Eric Duckers, MD, PhD; Willem van der Giessen, MD, PhD; Peter P.T. de Jaegere, MD, PhD; Jurgen M.R. Ligthart; Nicolas M.D.A. van Mieghem, MD, PhD; Carl Schultz, MD, PhD; Karen T. Witberg and Felix Zijlstra, MD, PhD.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Akkerhuis M, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Obtenção de dados: Buljubasic N, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Kardys I; Análise e interpretação dos dados: Marino BCA, Buljubasic N, Akkerhuis M, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Análise estatística e Redação do manuscrito: Marino BCA; Obtenção de financiamento: Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Buljubasic N, Akkerhuis M, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Boersma E, Kardys I.

Referências

1. Newby DE. Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque. *Heart*. 2010;96(15):1247-51.
2. Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5 Suppl 2:S2-10.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
4. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):1-12.
5. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):761-70.
6. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2005;6(2):7-14.
7. 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(29):25863-6.
8. Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1655-63.
9. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623-9. Erratum in: *Circulation*. 2007;115(10):e325.
10. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30.
11. de Boer SP, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Oemrawsingh RM, van Geuns RJ, Regar E, et al. Relation of genetic profile and novel circulating biomarkers with coronary plaque phenotype as determined by intravascular ultrasound: rationale and design of the ATHEROREMO-IVUS study. *EuroIntervention*. 2014;10(8):953-60.
12. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2014;35(10):639-47.
13. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177-89.
14. Nair A, Margolis MP, Kuban BD, Vince DG. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *EuroIntervention*. 2007;3(1):113-20.
15. García-García HM, Mintz GS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177-89.
16. Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2038-42.
17. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al; Task force on the management of chest pain. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J*. 2002;23(15):1153-76.
18. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
19. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPC). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
20. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):164-74.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo European Commission, Dutch Government e Netherlands Heart Foundation.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Barbara C. A. Marino pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Erasmus MC sob o número de protocolo NCT01789411. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

21. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-7.
22. 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(5):649-57.
23. Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Waden J, et al; FinnDiane Study Group. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2011;270(4):346-55.
24. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):587-92.
25. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for "reverse epidemiology". *Horm Metab Res*. 2007;39(1):1-2.
26. Shoji T, Koyama H, Fukumoto S, Maeno T, Yokoyama H, Shinohara K, et al. Platelet activation is associated with hypo adiponectinemia and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):190-5.
27. Bigalke B, Stellos K, Geisler T, Seizer P, Mozes V, Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2010;21(1):11-9.
28. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwe K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513-21.
29. Ogasawara D, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Tanino Y, et al. Pioglitazone reduces the necrotic-core component in coronary plaque in association with enhanced plasma adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*. 2009;73(2):343-51.
30. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;101(1):1-7.
31. Sawada T, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with presence of thin-cap fibroatheroma in men with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):250-6.
32. Shah AD, Kandula NR, Lin F, Allison MA, Carr J, Herrington D, et al. Less favorable body composition and adipokines in south asians compared to other U.S. ethnic groups: results from the MASALA and MESA studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(4):639-45.
33. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(2):112-21.
34. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1195-200.
35. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2456-69.
36. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2399-407.

