

Publicación revision adiponectina. Primera parte 2016

Adiponectina una adipoquina multifuncional: Parte básica

WILLIAM ONATRA H,* RICARDO LUQUE**

Resumen

El tejido adiposo es un órgano endocrino metabólico multifuncional que ejerce acciones específicas en diferentes niveles como el SNC, el cardiovascular, el endocrino, el metabólico y el inmunológico. Se describen las principales adipoquinas producidas por el tejido adiposo y en especial la adiponectina. La adiponectina es una adipoquina o adipocitoquina de 30 kdaltons dos tipos de receptores: AdipoR1 y AdipoR2. Se describen los principales aspectos biomoleculares de la adiponectina, el mecanismo de acción, su genómica, niveles y acciones en otros tejidos como los cardiomiocitos y el endotelio. Esta revisión pretende destacar las nuevas evidencias sobre las acciones básicas de la adiponectina y en la segunda parte se analizarán sus implicaciones clínicas y terapéuticas.

Palabras clave: adiponectina, adipoquinas, tejido adiposo, efectos fisiológicos de la adiponectina, aspectos clínicos de la adiponectina.

Abstract

Adipose tissue is an endocrine organ metabolic multifunctional specific action exerted at different levels as the CNS, cardiovascular, endocrine, metabolic and immune. Major adipokines produced by adipose tissue and adiponectin particularly described. Adiponectin is an adipokine or adipocytokine 30 kDa. Two types of AdipoR1, AdipoR2 receptors. Biomolecular major aspects of adiponectin, the mechanism of action, its genomic, levels and actions in other tissues such as cardiomyocytes and endothelial described. This review aims to highlight new evidence about the basic actions of adiponectin and the second part the clinical and therapeutic implications are discussed.

Keywords: adiponectin, adipokines, fat, physiological effects of adiponectin, clinical aspects of adiponectin.

1. Introducción

En los últimos años la preconcepción acerca del tejido adiposo, como un tejido de baja actividad metabólica y una pobre participación

en la regulación del metabolismo corporal ha cambiado radicalmente, reconociendo en este momento el papel crucial que juega dicho tejido en el metabolismo energético en particular y en la regulación del metabolismo global del cuerpo

* MD. MSc. Profesor Titular. Universidad Nacional de Colombia. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.

** MD. MSc. Genetista. Universidad Nacional de Colombia. Profesor de la Universidad del Rosario.
Temario: Primera parte.

en general¹. Es así, como en la actualidad se conocen una gran cantidad de productos de secreción de dicho tejido, con actividad en el metabolismo de glucosa, lípidos y modulación del metabolismo energético; a dichas sustancias se les ha denominado adipocitoquinas/ adipoquinas².

El tejido adiposo no es solo un depósito de almacenamiento de energía sino que tiene una serie de funciones complejas en toda la economía. Su comunicación con otros sistemas biológicos está acoplada a la expresión de varios mediadores llamados adipoquinas o adipocitoquinas. Este grupo incluye: adiponectina, leptina, resistina, interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y el inhibidor del activador de plasminogeno-1 (PAI-1)¹. La adiponectina es una proteína parecida a la del colágeno descubierta por Starling en 2001, producida por el adipocito durante su diferenciación². Diferentes estudios posteriores demostraron el papel benéfico sobre los vasos arteriales considerándose como una molécula antiaterogénica³. En estas condiciones, a la adiponectina se le han encontrado una serie de funciones que incluyen: modificación en la expresión de moléculas de adhesión endotelial; inhibición en la proliferación de músculo liso en los vasos arteriales⁴; y regulación de la homeostasis de los hidratos de carbono (vía resistencia a la insulina)⁵, lípidos y su correlación con la enfermedad cardiovascular (CVD), demostrándose su efecto protector. Por otra parte, en los casos de hipoadiponectinemia se demostró su relación con dislipidemia, síndrome metabólico⁶, hipertensión, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica².

Desde su descubrimiento diferentes grupos de investigación experimentales y clínicos evidencian una correlación negativa entre los niveles circulantes de adiponectina y la resistencia a la insulina. Se ha observado niveles disminuidos o bajos de adiponectina en diferentes estados patológicos relacionados con la resistencia a la insulina como la obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son de origen etiológico o son una consecuencia de la entidad de base³.

Esta revisión tiene como objetivo describir los principales eventos básicos moleculares y genéticos de la adiponectina y en la segunda parte el papel que juega esta adipocitoquina en diferentes patologías clínicas y su futuro terapéutico.

2. Tejido adiposo

Hasta hace unas décadas la obesidad había sido mirada como un signo de bienestar y de buena salud. Estudios posteriores básicos, clínicos y epidemiológicos demostraron que la obesidad visceral era un factor de riesgo para enfermedades crónicas como hipertensión arterial, arterioesclerosis, síndrome metabólico, diabetes mellitus, osteoartritis, enfermedad renal crónica y cánceres hormono-dependientes⁶. Por otra parte, la vida sedentaria y las dietas de comidas rápidas hacen que este fenómeno se encuentre en aumento. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que existen unos 300 millones de personas obesas en el mundo generando comorbilidades como la expectativa de vida que disminuye 8 a 10 años cuando se comparan con personas con un índice de masa corporal (IMC) dentro de límites normales⁷.

El primero en describir que el tejido adiposo era un depósito de glucógeno fue Von Gierke en 1905⁸. Posteriormente se demostró que los ácidos grasos libres en forma de triglicéridos se esterificaban a glicerol. La leptina se descubre en 1994 y por esta época se describen histológicamente dos tipos de tejidos adiposo: el blanco (WAT)⁹, que es un órgano endocrino depósito de sustancias biológicamente activas tanto locales como sistémicas llamadas adipoquinas, y el tejido adiposo pardo (BAT)¹⁰, regulador de la temperatura corporal y de triglicéridos en el recién nacido¹¹.

El compromiso de las células totipotenciales de la línea adipocítica y su diferenciación de predipocitos a adipocitos ocurre no solo durante la embriogénesis sino también cuando el organismo se ha desarrollado. Existen factores endocrinos y paracrinós involucrados en la diferenciación del adipocito^{12, 15} (tabla 1).

Tabla 1. Factores endocrinos y paracrinicos involucrados en la diferenciación del adipocito¹⁵

Factores endocrinos	Factores paracrinicos
Insulina	Proteína estimulante de la acilación (ASP)
Factores similares a la insulina IGF-1	Angiotensinógeno
Glucocorticoides	Prostaglandinas (Pg)
Triiodotironina (T3)	Antiinflamatorios no esteroideos (Aines)
Hormona de crecimiento	Factor de necrosis tumoral (TFN)
Factores de crecimiento:	
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Deslipialización
Ácido retinoico (RA)	IL-6
Adiponectina	Resistina
Leptina	Fetulina
Adipsina	Omentina
	Quimerina
	FABP4 / RBPA-4
Efectos endocrinos	Acción
Leptina	Regulación del apetito/saciedad
Adiponectina	Sensibilidad a la insulina
Progranulación migración de macrófagos (MCP-1)	Atracción de células inmunes
Leptina, adiponectina, adipsina	Secreción de insulina
Omentina	Función endotelial
Resistina, quimerina, IL-6	Procesos inflamatorios
Fetulina A	Lípidos hepáticos
FABP4	Contracción de cardiomiocitos
RBPA-4	Depósito de grasa

Hay evidencia de que los adipocitos juegan un papel fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina por tres vías. Primero actúan como un depósito de «seguridad» para los ácidos grasos libres (FFA), acumulando grandes cantidades de lípidos en forma no tóxica para el organismo. Cuando hay exceso de nutrientes o su disminución, aparece la obesidad o la lipodistrofia, acumulando lípidos en exceso; aparece la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina¹³. Segundo, los adipocitos secretan múltiples péptidos bioactivos llamados «adipoquinas» (adiponectina, leptina) que regulan la sensibilidad a la insulina. La disregulación de las adipoquinas aumenta el tejido adiposo y la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico (SM)¹⁴. Tercero, existen una serie de genes que regulan el tejido adiposo por

diferentes vías y estímulos contribuyendo a la hipertrofia o la hiperplasia del adipocito^{15,16}. Experimentalmente se ha podido demostrar que en casos de privación nutricional el paso de preadipocitos a adipocitos maduros está inhibido por signos antiadipogénicos intracelulares (b-catenina); en casos de aumento de energía por aumento de nutrientes el paso de preadipocitos a adipocitos está estimulado por signos intracelulares proadipogénicos (proteína b-unida a la CCAAT) (C/EBPalfa o beta) que llevan a una hiperplasia del adipocito. Si el estímulo es crónico por sobrenutrición, se presenta una disrupción de signos locales con hipertrofia del adipocito y, secundariamente, inflamación con depósito anormal de lípidos a nivel hepático y muscular contribuyendo a la resistencia a la insulina¹⁶.

Adipoquinas/Adipocitoquinas

Las citoquinas son moléculas de bajo peso molecular secretadas por varias células que expresan en sus membranas receptores específicos para una citoquina dada. Funcionan como mensajeros del sistema inmune estimulando o inhibiendo la proliferación de varias células, la secreción de anticuerpos o de otras citoquinas. Las citoquinas se pueden agrupar de acuerdo a sus respuestas: 1) Mediadores de la inmunidad adaptativa: IL-1 (macrófagos), IL-4 e IL-5 (linfocitos Th2). 2) Respuesta innata: IL-1, IL-6, IL-16, factor de necrosis tumoral (TNF- α), interferón (IFN- α , gama). 3) Mediadores de la quimiotaxis o quimioquinas: familia CC y Cx. 4) Mediadores de la hematopoyesis: factor estimulador de colonias granulocito macrófago (GM-CSF), factor estimulador de células precursoras, factor estimulador de macrófagos (M-CSF), IL-3, IL-7 y eritropoyetina (Epo). Las adipoquinas incluyen hormonas, citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y de complemento^{12,16} (tabla 2).

Funciones del tejido adiposo

El tejido adiposo interviene en una serie de eventos metabólicos que comprometen toda la economía incluye: 1) Homeostasis y metabolismo energético: leptina, adiponectina, visfatin. 2) Metabolismo y depósito de lípidos: lipoproteinlipasa, proteína estimulante de la acetilación. 3) Hematopoyesis: leptina. 4) Angiogénesis: factor de crecimiento vascular endotelial, adiponectina, leptina, angiopoeyina-2. 5) Metabolismo óseo: leptina, adiponectina, interleuquina 1-6, factor de necrosis tumoral. 6) Modulación del sistema inmune: IL-6-8, leptina, resistina, adiposina. 7) Función renal: leptina, adiponectina. 8) Esteroidogénesis: 11- β -OH esteoide dehidrogenasa tipo 1. 9) Sistema de coagulación: inhibidor 1 del activador de plasminógeno, leptina. 10) Vasodilatación/ vasoconstricción: óxido nítrico, prostaglandina, angiotensina II, 1.7, adiponectina, omentina, visfatina, resistina. 11) Maduración sexual: leptina^{12,15} (figura 1).

Tabla 2. Clasificación de las diferentes adipoquinas.

Adipoquinas				
Hormonas	Citoquinas	Quimioquinas	F. Crecimiento	F. Complemento
Adiponectina	IL-1b, 6, 8, 10	Proteína-1-	F. C. Epidérmico	F. C. D (adipsina)
Leptina	F. necrosis	quimiotáctica de	unido a la heparina	F. C.: B, C, C3, C1q
Visfatina	tumoral (FNF)	macrófagos y	(HB-EGF)	Inhibidor-1
Apelina	Prostaglandinas	monocitos (MCP-1)	F. C. del nervio	activador del
Resistina	E2,F2	Factor inhibitorio de	(NGF)	plasminogeno
Vaspinina	(PGE2,PGF2)	la migración de	F. C. vascular	(PAI-1)
Osteopontina	Endocanabinoide;	macrófagos (MIF)	endotelial (HB-	
Adrenomodulina	2-araquinodol	IFN- γ -inductor	EGF). F. C.	
Angiotensinogeno	glicerol(2-AG).	proteína 10 (IP10)	hepatocito (HGF).	
Omentina	Araquinodil-	Proteína Agoti	F. estimulante de	
Chemierina	etanolamina	Proteína estimulante	las colonias (CSF-1)	
Autotasina	(anadamina)	de la acilación (ASP)	F. C. similares a la	
Lipokaina-2	Óxido nítrico	Dimetilarginina	insulina (IGF-1)	
Péptido	(NO)	asimétrica (ADMA)		
natriurético atrial	Peróxido de	Glicoproteína Zn-a2		
(ANP)	hidrógeno (H2O2)	(ZAG)		
Neuropéptido Y	Sulfidrido de	Proteína-4 unida a		
(NPY)	hidrógeno (H2S)	retinol (RBP-4)		
Renina				

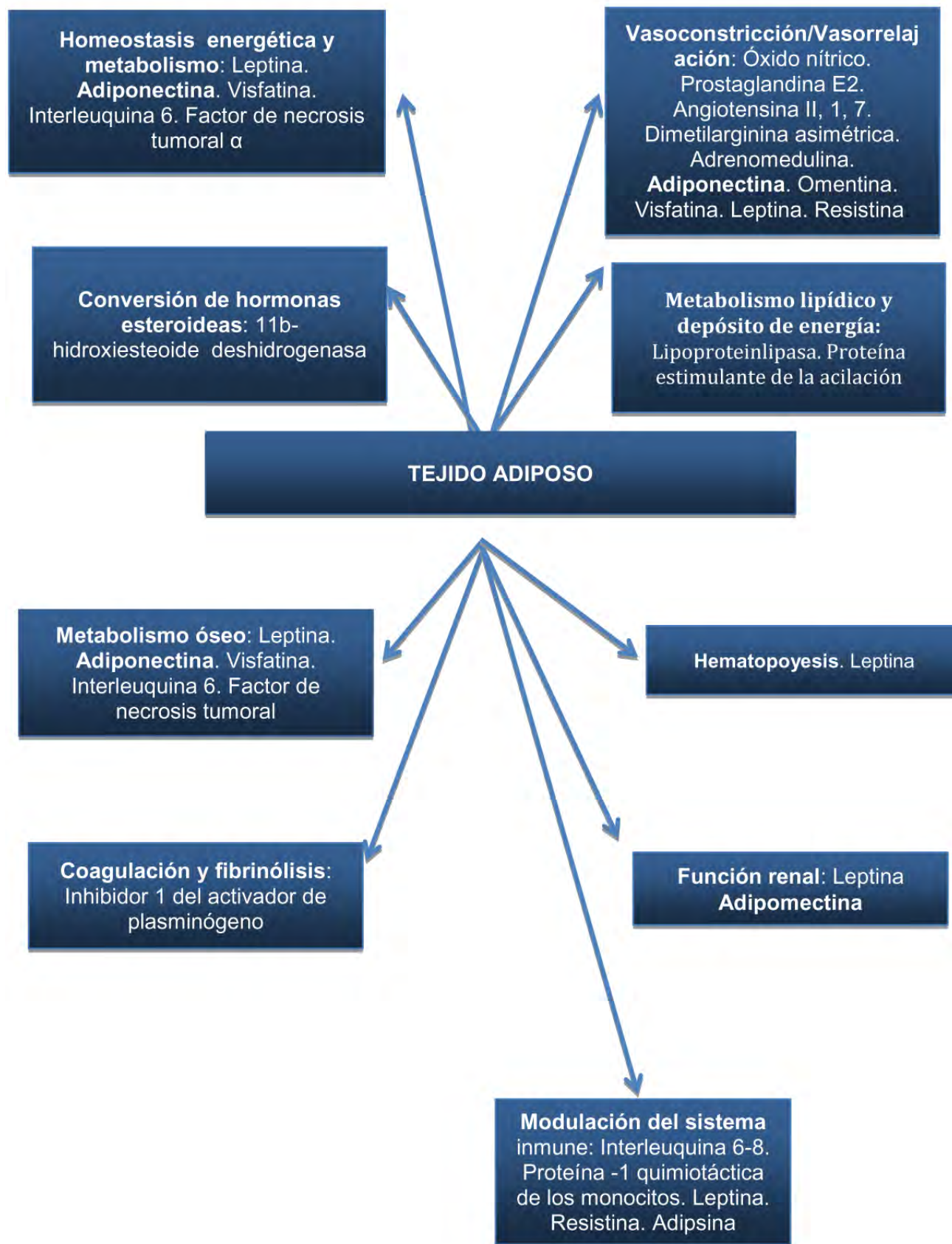


Figura 1. Funciones del tejido adiposo¹²

3. Adiponectina

La adiponectina es una molécula proteica derivada del tejido adiposo identificada por cuatro grupos de investigadores entre 1995 y 1996. Se clonaron diferentes líneas celulares (3T2-L1 y 3T3F4422A), se identificó su localización por inmuno-fluorescencia y se aisló de suero humano recibiendo un nombre según el grupo. En la literatura científica se conoce como una proteína de 30 kDa relacionada con el complemento (Acrep30), Adipo Q, proteína derivada del transcritpo de tejido adiposo (apM1) o proteína de unión a gelatina de 28 kDa (GBP28)¹⁷.

La adiponectina es una hormona compuesta de 244 aminoácidos y un peso de 30kDa¹⁷. Se encuentra codificada en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. Posee una extensión de 17Kb, compuesta de 3 exones y 7 intrones. Formada por 4 dominios: secuencia señal terminal, región variable, dominio tipo colágeno (cAd) y dominio globular carboxilo terminal (gAd)¹⁸. (figura 2). Es producida por el gen apMI con un estructura muy similar al colágeno VIII y X precerebilina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y al factor de complemento Clq¹⁹. Una vez sintetizada la adiponectina se evidencia una serie de hidroxilaciones y glicosilaciones en el dominio tipo colágeno produciendo 8 isoformas. La estructura básica de la adiponectina forma trímeros reflejando su homología con las isoformas del colágeno y al tener relación con miembros del grupo complemento C1q forma homomultímeros.

Por técnicas especiales de laboratorio se logra separar tres especies de adiponectina de acuerdo a su peso molecular (PM). Se presenta en formas de multímeros como trímeros de 67

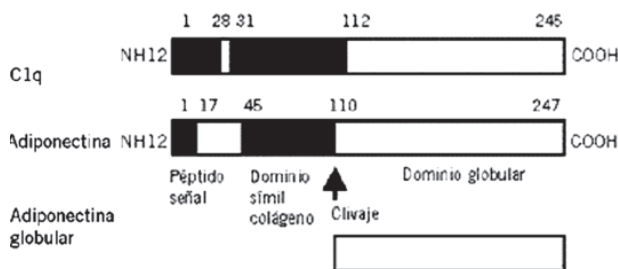


Figura 2. Estructura y dominios de la adiponectina.

kDa, denominada LMW (Low Molecular Weight); hexámeros 136 Kda, denominada MMW (Middle Molecular Weight), y dodecámeros de 300 kDa, denominada HMW (High Molecular Weight). Esta última es la forma más activa y con efectos positivos sobre la sensibilidad a la insulina²⁰ (figura 3).

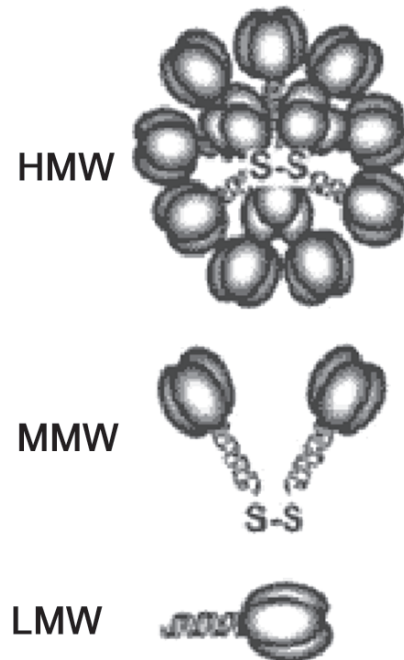


Figura 3. Diferentes tipos de adiponectina. Alto, medio y bajo peso molecular.

3.1 Niveles

La adiponectina es secretada exclusivamente por los adipocitos¹⁹, presenta niveles pulsátiles con un ritmo circadiano de variaciones diurnas, disminuye en la noche y tiene un pico a la madrugada. Este ritmo circadiano es muy parecido al del cortisol y al de la leptina, postulándose que podría haber un mecanismo de retroalimentación entre estas dos hormonas²¹. La secreción de adiponectina se encuentra modulada por diferentes factores como: 1) Insulina: existe evidencia de que disminuye la secreción tanto en humanos como en ratones²². 2) Factor similar a la insulina tipo I (IGF1): aumenta su transcripción y se disminuye con el tratamiento con factor de necrosis tumoral alfa (FNTα), glucocorticoides, agonistas β adrenérgicos y dibutirik-c-AMP. 3) Prolactina y hormona de crecimiento: disminuye los niveles de adiponectina en cultivos celulares con la administración de prolactina^{21.a, 22,23}.

4) Hormonas esteroideas: experimentalmente en ratones hembras ovariectomizadas no se modifican los niveles de adiponectina, mientras en ratones machos castrados se eleva y al administrar testosterona los niveles bajan mejorando la sensibilidad a la insulina²⁴.

Los niveles de adiponectina son diferentes en hombres y mujeres. La adiponectina circula en el torrente circulatorio entre 5 y 30 µg/ml, que representan el 0,01% de las proteínas plasmática. Los valores normales de adiponectina sérica se iniciaron con estudios cromatográficos, posteriormente se desarrolla el radioinmunoanálisis y en el 2006 se mejora la técnica ELISA estandarizando los niveles de la adiponectina de alto peso molecular²⁵. Estos varían según el grupo de edad y sexo, oscilando entre 2 y 24 µg/ml; excepto niños menores de 3 años con un intervalo de 6 y 40 µg/ml, su concentración es inversamente proporcional al índice de masa corporal (tabla 3). Se han utilizado diferentes métodos para evaluar los niveles sanguíneos, inicialmente cromatográficos (SDS-PAGE), radioinmunoanálisis (RIA), inmunoensayos (ELISA) y recientemente utilizando la afinidad de los anticuerpos por enzimo-inmunoanálisis (EIA), que sigue siendo la más aceptada²⁵.

3.2 Receptores

Dos tipos de receptores de la adiponectina han sido identificados de acuerdo a la unión de

afinidad globular y a la longitud de sus cadenas. AdipoR1 y AdipoR2, que comparten una afinidad de identidad del 96,8% en humanos y 95,2% en ratones. En humanos como en ratones el AdipoR1 está localizado en el cromosoma 1p36.12-q41 1E4 mientras el AdipoR2 se encuentra en los cromosomas 12p13.31 y 6F1. En su estructura molecular ambos receptores son significativamente homólogos, con un N-terminal interno y un C terminal externo. Los receptores AdipoR1 y AdipoR2 hacen parte del grupo complemento C1q del receptor de adiponectina Q (PAQR) cuya secuencia contiene una homología con la ceramidasasa alcalina²⁶.

Estudios en ratones han confirmado que el AdipoR1 tenía una expresión ubicua con predilección por el hígado, el músculo esquelético, los macrófagos y el hipotálamo, y el AdipoR2 se expresa en el hígado, el tejido adiposo blanco (WAT) y la vasculatura. Por otra parte, se evidencia que los receptores AdipoR1 y AdipoR2 *in vivo* median acciones metabólicas de la adiponectina. Estos efectos han sido confirmados con AdipoR1 y AdipoR2 en ratones doble knock-out que mostraron intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, demostrando que AdipoR1 y AdipoR2 regulan el metabolismo normal de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Estos efectos dependen de tejidos específicos como el hígado, donde el AdipoR1 se encuentra involucrado en la activación de AMP quinasa (AMPK), regulando de esta manera la glucosa y

Tabla 3. Niveles de adiponectina según edad. Método EIA
(afinidad de los anticuerpos por enzimo-inmunoanálisis).

Edad en años	Mujeres µg/ml	Hombres µg/ml
< 3	2,3-26	5,8-40,3
04-jul	1,4-15,6	3,5-18,6
08-sep	3,6-15,1	5,0-15,4
10-nov	3,1-20,9	3,4-20,2
dic-13	4,9-13,2	2,4-12,2
14-15	2,6-17,7	3,8-15,4
16-19	2,7-14,0	2,0-13,9
20- 29	3,4-17,8	1,3-10,3
30-39	3,6-19,3	1,9-26,6
40-49	4,4-19,6	2,1-11,6
50-59	2,0-23,1	1,4-19,6
> 60	11,2-24,1	3,0-21,1

el metabolismo lipídico²⁸. Es necesaria la activación de Ca²⁺/CAMKKb y AMP/LKB1 para estimular el AMPK modulado por la adiponectina²⁷. El AdipoR2 está implicado en la activación del receptor activador de los peroxisomas gama (PPAR γ), lo que aumenta la sensibilidad a la insulina. Por este mecanismo se aumenta la oxidación de ácidos grasos, y la captación de glucosa por la adiponectina²⁸. La adiponectina ejerce una acción sensibilizadora de la insulina a través del receptor de PPAR α . A su vez, la secreción de adiponectina guarda mayor correlación inversa con el tejido adiposo visceral que con el subcutáneo, al parecer por el efecto inhibitor sobre su secreción del factor de necrosis tumoral (FNT α)²⁹.

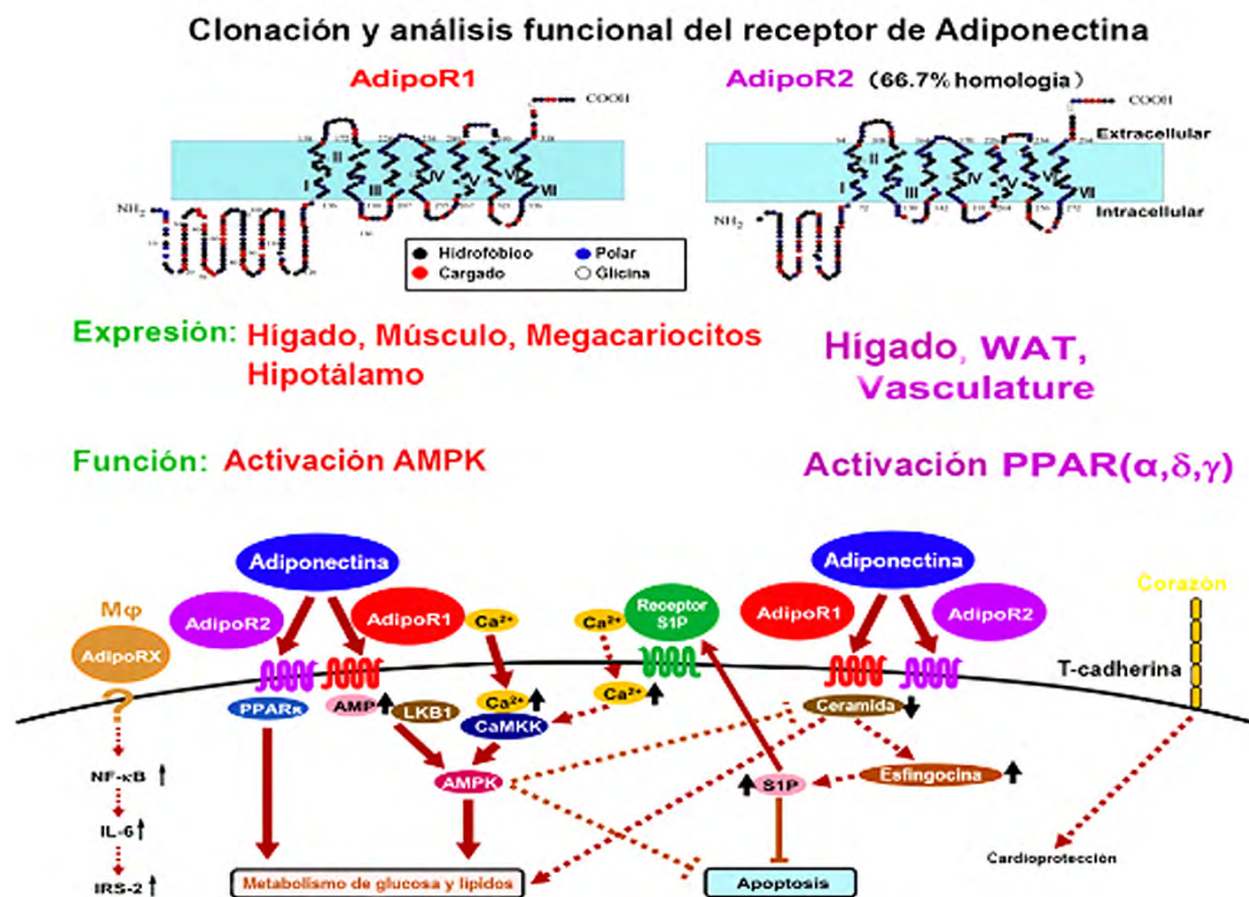
La adiponectina a través de AdipoR1 y AdipoR2 disminuye la ceramida, aumenta la esfingosina 1-fosfato (S1P) y por esta vía previene la apoptosis. El efecto de la adiponectina sobre la T-cadherina es crítico en la protección cardíaca en ratones. Un receptor de adiponectina

aún sin identificar, llamado Adipo RX, aumenta IL-6 en los macrófagos a través de la activación del factor de necrosis kappa beta (NF-kappa- β) y el IRS2 en hepatocitos en estado de ayuno³⁰(figura 4).

3.3. Mecanismo de acción

1) La adiponectina aumenta la traducción de señales del receptor de insulina:

Desde el descubrimiento de la adiponectina diferentes investigadores han reportado una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la resistencia a la insulina. Experimentalmente al administrar adiponectina se encuentra una disminución de la glicemia, aumento de la oxidación de ácidos grasos (AG), pérdida de peso y aumento de la sensibilidad a la insulina³¹. Al bloquear el gen de la adiponectina se encuentra resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión arterial, niveles disminuidos de la proteína



transportadora de ácidos grasos, aumento de TNF α ; la administración de fragmentos globulares de la adiponectina presenta mejoría de la RI³². Se sabe que el aumento de los triglicéridos (TG) produce una disminución en la sensibilidad de la insulina y sus señales en el receptor, confirmándose experimentalmente que el contenido aumentado de TG interfiere con la activación de la fosfoinositol-3-quinasa (PI-3K) por la insulina con translocación de GLUT4 en la membrana y captación de glucosa.

A nivel del músculo la adiponectina aumenta la expresión de ácidos grasos (CD36), la oxidación de ácidos grasos (acilCoA oxidasa) y la disipación de la energía a partir de ácidos grasos (Uncoupling protein 2, UP-2). Por esta vía se presenta un aumento de AG y una disminución de TG que contribuiría a mejorar las señales del receptor de insulina³³. En ratones lipodistróficos tratados con adiponectina se observó un aumento de la fosforilación y el sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1). En estas condiciones, la adiponectina tendría una acción directa sobre la fosforilación del receptor de insulina y sus segundos mensajeros, y una indirecta disminuyendo los TG³⁴.

2) Aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos:

El AdipoR1 estimula la fosforilación y subsecuentemente la activación del AMPK en el músculo esquelético y en el hígado, a diferencia de la adiponectina globular que solo actúa en el músculo esquelético. Cuando la AMPK es inhibida, la utilización de la glucosa y la combustión de ácidos grasos también se inhiben, evidenciando que la acción de la adiponectina se realiza por activación de AMPK y adicionalmente la oxidación muscular grasa y el transporte de la glucosa se encuentran mediados por la adiponectina globular aumentado la activación de AMPK y la inhibición de la carboxilasa-acetil-CoA³³. Estudios en ratones transgénicos ha demostrado que la disminución de enzimas glucogenéticas como la fosfoenopiruvato carboxilasa y la glucosa-6-fosfatasa están disminuidas por acción de la adiponectina por aumento de la fosforilación de la AMPK hepática³⁵. La delección del supresor tumoral LKB1 indica que la adiponectina suprime la transcrip-

ción hepática del factor SREBP1c (sterol-regulatory-element-binding protein) por vía de la síntesis de ácidos grasos (28). Por lo tanto, la adiponectina activa el AMPK a nivel hepático inhibiendo la síntesis de glucosa y a nivel muscular aumentando de la captación de glucosa y oxidación de ácidos grasos.

3) Activa PPAR α :

El AdipoR2 activa y aumenta la expresión de los ligandos PPAR α incrementando la combustión de ácidos grasos y el consumo de energía. Ese efecto se realiza por los elementos de respuesta que posee el proliferador de los peroxisomas (PPRE)³⁶. No es muy claro cómo la adiponectina al activar los receptores R1 y R2 modula las ceramidas, las cuales por diferentes vías mantienen efectos sobre la sensibilidad a la insulina. Bajos niveles de ceramida activan la ceramidasa, las cuales disminuyen los niveles de esfingosinas que, a su vez, disminuyen la ceramida hepática mejorando la sensibilidad de la insulina³⁷. Por el contrario, unos niveles disminuidos de adiponectina producen un aumento en los niveles de la ceramida hepática produciendo resistencia a la insulina²². Se ha visto que el aumento de la esfingosina-1-fosfato (SIP) incrementan los niveles de adiponectina y previenen la apoptosis induciendo palmitato o C2-ceramida en miocitos cardiacos y en las células beta del páncreas. Por otro lado, la administración de un inhibidor de la ceramida o del SIP reversa dichos efectos^{22,28} (figura 4). Estos datos permiten afirmar que la adiponectina aumentaría la oxidación de ácidos grasos y el gasto de energía vía PPAR α con disminución en el contenido muscular y hepático de TG, con aumento en la sensibilidad a la insulina.

4) Activa la vía de la proteína quinasa por AMP:

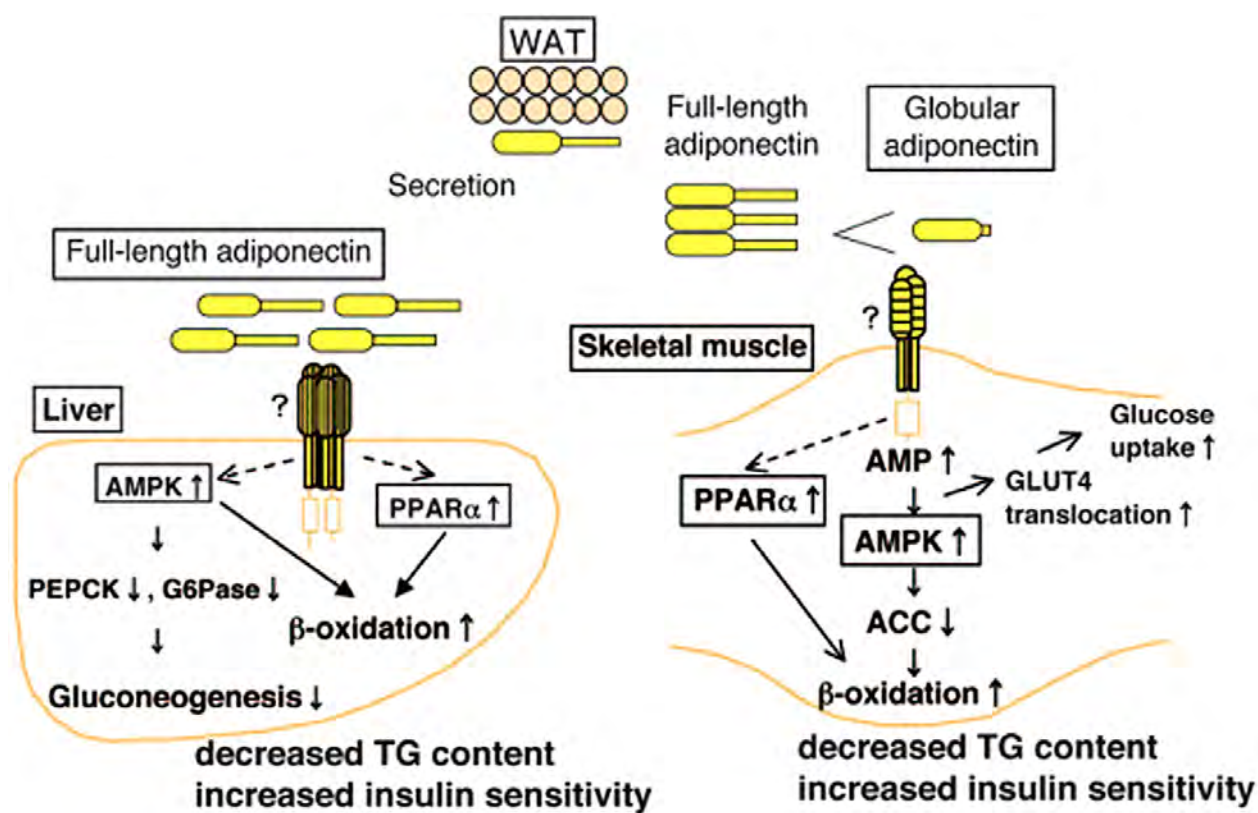
La vía AMPK es un sistema que regula el balance energético activándose cuando existe una disminución en los niveles de ATP. En estas condiciones se inhiben las vías metabólicas que consumen energía y la activación de los genes que generan ATP. La adiponectina a través de AdipoR1 induce flujo intracelular de calcio necesario para activar la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKKb), y AMPK. Una alteración en el AdipoR1 en músculo suprime las concentraciones

de Ca^{2+} intracelular y disminuye la activación de CaMKK y AMPK²⁷. En estas condiciones hay una disminución en la deacetilación de PGC-1 alfa a nivel de enzimas mitocondriales, en la oxidación Tipo I en la miofibrillas y en la detoxificación de enzimas en el estrés oxidativo en el músculo esquelético, las cuales están asociadas a resistencia a la insulina y a una disminución en la resistencia muscular³³. La adiponectina activa el AMPK y PPAR en el hígado y el músculo esquelético. En el músculo esquelético activa el AMPK, estimulando la fosforilación de la ACC (Acetyl-coenzyme-A carboxylase), la oxidación de ácidos grasos, y la captación de glucosa. La adiponectina por vía PPAR estimula la oxidación de ácidos grasos y la disminución de TG en el músculo. En el hígado, la adiponectina activa el AMPK, reduciendo la gluconeogénesis y aumentando la fosforilación de ACC y la oxidación de ácidos grasos. La adiponectina activa PPAR, estimu-

lando así la oxidación de ácidos grasos y la disminución de tejido contenido de TG en el hígado. Estas alteraciones aumentan la sensibilidad a la insulina *in vivo*³⁸. Estos hechos soportan la evidencia de que una disminución de AdipoR1 en los pacientes diabéticos causa disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina^{27, 35} (figura 5).

5) Unión de la adiponectina a la T-cadherina.

La T-cadherina se encuentra unida a la adiponectina en mioblastos C2C12 y el músculo, pero no se expresa en el hígado³⁸. La T-cadherina no tiene un efecto directo en la señalización celular de la adiponectina sino que más bien puede tratarse de una proteína de unión a la adiponectina. Esta hipótesis se encuentra sustentada en que no se pudo demostrar que la adiponectina ejerciera un efecto sobre el tejido cardíaco en ratones con deficiencia de T-cadherina. Sin embargo, la T-cadherina es crítica



WAT, el tejido adiposo blanco; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; G6Pase, glucosa-6- fosfatasa G6Pase. ACC (Acetyl-coenzyme-A carboxylase).

Figura 5. Efecto de la adiponectina en el hígado y el músculo esquelético.

para cardioprotección mediada por adiponectina en ratones³⁸ (figura 1). Ha sido reportado que la adiponectina modula la respuesta inflamatoria a través de calreticulina, que junto con la CD91 estimula la captación de células apoptóticas. El pretratamiento con anticuerpos anti-calreticulina ha demostrado una disminución en la unión a los miocitos cardíacos, y el aumento de adiponectina inhibe a la activación de Akt y la supervivencia en los cardiomiocitos³⁹ (figura 4).

3.4. Factores genéticos

El gen de la adiponectina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. El gen se denomina apM1 y posee 3 exones y 2 intrones. La proteína posee cuatro dominios: 1. Secuencia señal amino terminal; 2. Región variable; 3. Dominio tipo colágeno; 4. Dominio globular carboxilo-terminal. Estudios por cristalografía de rayos X han demostrado una alta homología estructural de la adiponectina con el factor de necrosis tumoral α ⁴⁰. Diversos reportes han demostrado la existencia de adiponectina de bajo peso molecular (LMW), mediano peso molecular (MMW) y alto peso molecular (HMW), de los cuales, los dos primeros no tienen diferencias entre los diferentes géneros y el último es más común en mujeres que en hombres⁴¹.

Es conocido que la mujer en su vida reproductiva por acción de los estrógenos mantiene una buena funcionalidad de su endotelio. Pero al llegar a la menopausia existe un deterioro progresivo con formación de placa que lleva posteriormente al desarrollo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión, infarto y enfermedad cerebro-vascular⁴². El conocer los mecanismos involucrados en el aumento del riesgo cardiovascular en esta etapa es perentorio para implementar las estrategias para prevenir este daño. Existe un relativo consenso en la comunidad científica de que diversos factores genéticos están modulando este riesgo, postulándose más de 50 genes como moduladores de la aparición de esta entidad. Dentro de las variantes genéticas relacionadas con la enfermedad cardiovascular se han descrito 9 polimorfismos que incluyen: apolipoproteína B y E, cpy7A1-a204c1, adiponectina (+45TG Y +276GT), CEPT Ba/B2, GP II IPLA I / PLA II, Paroxona I y MTHFR⁴³.

Existen 4 polimorfismos clásicos. El +276GT(Entrón 2), que se encuentra asociado a un aumento en los niveles de insulina, resistencia a la insulina y obesidad⁴⁰. El -11,377CG región promotora del AdipoQ, que se localiza asociado a un aumento en los niveles de glicemia e insulinemia, y disminución de la adiponectina plasmática⁴⁴. El polimorfismo +45TG(Exon 2 del AdipoQ), que se ha relacionado con riesgo de resistencia a insulina, hiperglicemia e hipoadiponectinemia. Y el -11,391GA asociado a un aumento en la insulina, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2⁴⁵.

La encuesta longitudinal de Salud y Nutrición Encuesta Cebú (CLHNS) estudiando la asociación de los locus genéticos con la adiponectina plasmática en 1776 mujeres filipinas demostró que existían tres posiciones genéticas: el CDH13 gen (rs3865188, P? 7.2? 10? 16), cerca del gen ADIPOQ (rs864265, P:3,8x 10 9) y 100 kb de KNG1 (Rs11924390, p = 7,6x 10 7). Las tres señales también se observaron en descendencia en 1.774 adultos jóvenes (CLHNS) y en el análisis combinado que incluye 3.550 madres (p? 1,6? 10? 9). Este es el primer estudio de todo el genoma que proporciona evidencia de la asociación de adiponectina plasmática en el locus CDH13, y el haplotipo KNG1-ADIPOQ con los niveles de adiponectina en mujeres filipinas⁴⁶.

3.4. Estructura y función

El AdipoR1 se encuentra en muchos tejidos del organismo, especialmente en forma abundante en el músculo esquelético, mientras que el Adipo2 se localiza en el hígado. La expresión de estos receptores está representada en órganos blancos para la insulina como el músculo esquelético y el hígado, presentando un aumento en ayuno y una disminución de los AdipoR1/AdipoR2 por insulina vía fosoinositólido-3-FoxO1⁴⁷. Adicionalmente, la adiponectina induce la activación de AMPK en músculo y tejido adiposo en roedores ob/ob resistentes a la insulina. Los niveles de AdipoR1/AdipoR2 están significativamente disminuidos en músculo y tejido adiposo en roedores ob/ob resistentes a la insulina, probablemente debido a la obesidad ligada a la hiperinsulinemia vía FoxO1. Adicionalmente la adiponectina induce

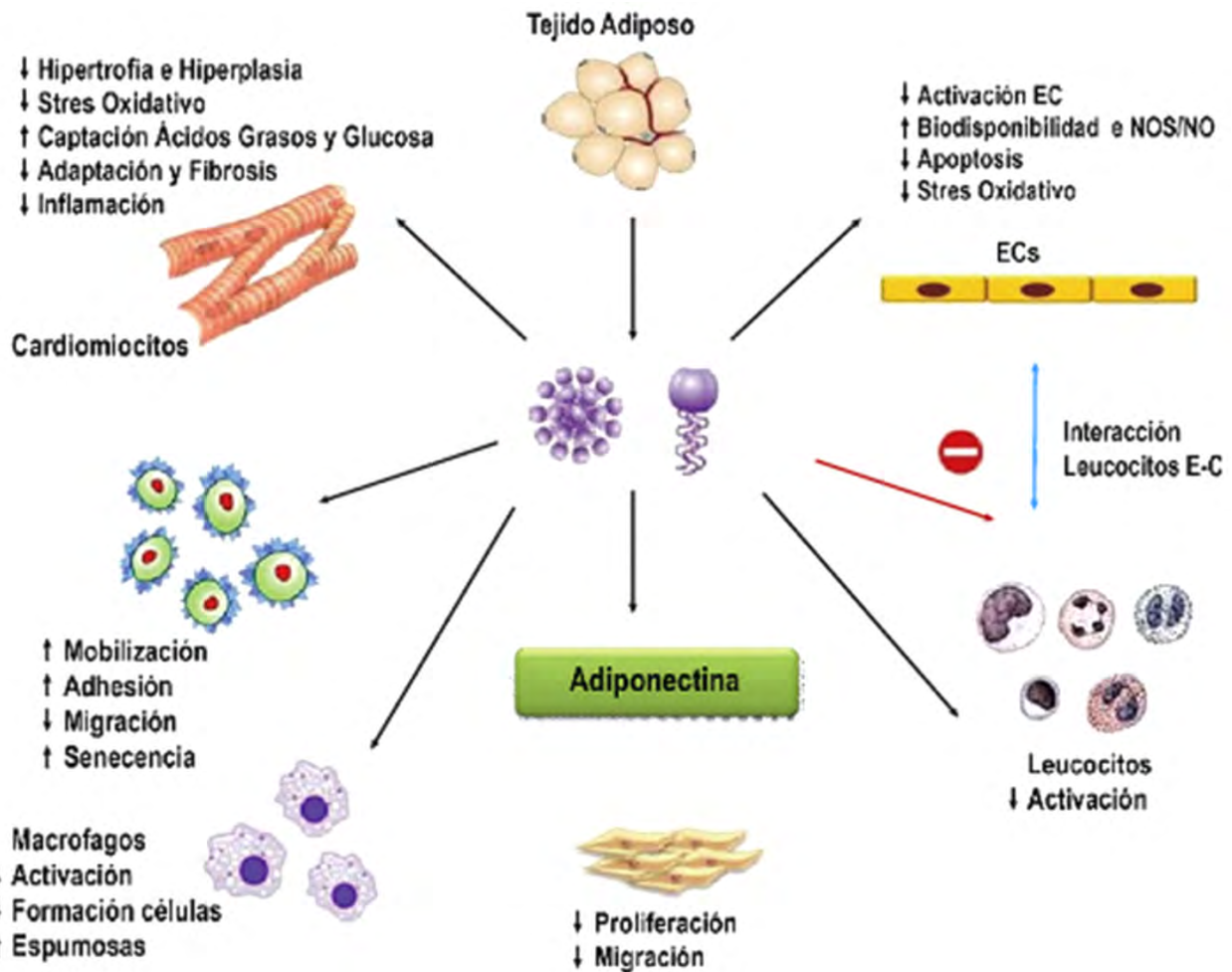
activación del AMPK que se encuentra disminuido en el músculo esquelético de ratones ob/ob, lo cual sugiere que la disminución de expresión de AdipoR1 y AdipoR2 se encuentra asociada a resistencia a la insulina, indicando que la obesidad no solo disminuye los niveles de adiponectina sino que la expresión de AdipoR1/AdipoR2 disminuye la sensibilidad a la adiponectina llevando a una insulino-resistencia, y crea así un círculo vicioso^{47,48} (figura 6).

El AdipoR1 y el AdipoR2 modulan el metabolismo de ácidos grasos en el hígado. En un estudio experimental en roedores se evidencia que en el caso de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, hígado graso con inflamación y fibrosis) en ratas fa-fa- Zucker obesas con dieta rica en grasas, la expresión de

AdipoR1/R2 se encuentra significativamente disminuida, asociada a una disminución de AMPK alfa 1 y alfa 2 y PPARalfa. El aumento de la síntesis y disminución de la oxidación de los ácidos grasos por down-regulation de los receptores de adiponectina contribuye a la progresión de EHNA⁴⁸.

Otra de las funciones de la adiponectina son las propiedades antiinflamatorias por diferentes vías:

1) Promueve el desarrollo de un fenotipo antiinflamatorio sobre los macrófagos, células de Kupffer y los macrófagos RAW264.7, en un mecanismo parcialmente dependiente de AMP quinasa activada²⁵. La inactivación AMPK inducida por ácidos grasos saturados disminuye la



CE: células endoteliales; EPC: células progenitoras endoteliales; CMLV: células vasculares lisas músculos; eNOS: óxido sintasa nítrico endotelial.

Figura 6. Acciones de la adiponectina sobre los diferentes tejidos.

activación de unc-51-quinasa-1 (ULK1), reduce la autofagia y genera ROS mitocondriales. Esto, a su vez, activa el inflammasoma NLRP3-ASC, causando un aumento en la producción de caspasa-1, IL-1, IL-18 que conduce a una resistencia a la insulina⁴⁹.

2) Células endoteliales: Suprime la activación inflamatoria inducida por estímulos-NF-kappa B, que puede contribuir de manera significativa a los efectos antidiabéticos y antiaterogénicos de adiponectina⁵⁰. Por otro lado, actuando sobre las células endoteliales disminuye su activación, aumenta la disponibilidad de óxido nítrico (NO), disminuye el estrés oxidativo y la apoptosis. Mantiene un efecto de retroalimentación negativa sobre los leucocitos disminuyendo su activación y formación celular, lo cual impide la formación de placa aterosclerótica⁵¹.

3) Los mediadores circulantes AdipoR1 y AdipoR2, RPPAR y AMPK aumentan la respuesta inflamatoria por transrepresión del factor nuclear kappa B (NF-kappaB) en genes blanco o diana, incluyendo la COX2, lo cual explica las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina⁵².

4) Cardiomiocitos: La activación del factor de transcripción NF-kappa B actúa en otros tipos celulares como miocitos y microtúbulos C2C12⁵³. Los miocitos cardíacos y tejido cardíaco expresan receptores de adiponectina con disminución de la hipertrofia e hiperplasia, estrés oxidativo, adaptación y fibrosis, e inflamación con aumento en la captación de ácidos grasos y glucosa. Disminuye la hiperinsulinemia relacionada con la obesidad, a través de la vía PI3K/Akt y FoxO1⁵⁴. Una disfunción en AdipoR1 disminuye la respuesta angiogénica AMPK-dependiente, y junto con la regulación a la baja de los receptores de adiponectina puede estar causalmente relacionada con disminución de la función cardiovascular^{55,56} (figura 2).

5) La adiponectina eleva la expresión de COX-2 en células estromales con liberación de prostaglandina E(2), bloquea la formación de las células de grasa en el hueso e inhibe la diferenciación de los preadipocitos estromales clonados⁵⁷.

6) Macrófagos: La adiponectina aumenta IL-6 en macrófagos a través de la activación de NF-kappa- β a través de un receptor de adiponectina (no AdipoR1/R2). Este activa STAT3 en los hepatocitos, aumentando el IRS-2 y la sensibilidad a la insulina⁴⁹ (figura 6).

La adiponectina se expresa en otros tejidos como mama, próstata, cerebro y endometrio, con efectos clínicos que serán descritos en la segunda parte de esta revisión.

Conclusión

La adiponectina es una adipocitoquina constituida por dos receptores: el AdipoR1, con efectos sobre el hígado, el músculo esquelético y los megacariocitos, activando la vía del AMPK; y el AdipoR2 con acciones sobre hígado y tejido blanco adiposo vía PPAR (a,g,y). Se revisan los principales mecanismos biomoleculares y genéticos, evidenciando la modulación que tiene la adiponectina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos, cardioprotección, antiinflamación y protección endotelial.

Bibliografía

1. Elissondo N, Gómez L., Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2008; 42 (1): 17-33.
2. Palomera, X., Pérez, A., Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(10): 388-95.
3. Viveros AV, Laviada HM, Bastarrachea RS. Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis. *Rev Endocrinol Nutri* 2002; 10: 151-64.
4. Mick GJ, Wang X, McCormick K. 2002 White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology* 2002; 143: 948-53.
5. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-59.
6. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000

- adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-96.
7. World Health Organization Report. Fact sheet: obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>
8. Von Gierke E. Ueber fett metabolism. *Der Deutsch Ges Pathb*.1906; 10: 182-5.
9. Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ—a nephrologists' perspective. *Contrib Nephrol*. 2006; 151: 70-90.
10. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84: 277-359.
11. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 129-39.
12. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi J, Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signaling. *Trends Endocrinol Metabol* 2008; 20: 17-24.
13. Logan, C. Y. and Nusse, R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2004; 20: 781-101.
14. Lau DCW, Roncari DAK, Hollenberg CH. Release of mitogenic factors by cultured preadipocytes from a massively obese human subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 632-36.
15. Kloting N, Bluher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014; 15: 277-87.
16. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nefrol* 2013; 33: 2-13.
17. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120: 803-12.
18. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 439-51.
19. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/ adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 10302-7.
20. Domínguez R. A. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15(3): 149-155.
- 20a. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, et al. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2838-43.
21. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
22. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-
23. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 1120-6.
24. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
25. ALPCO Diagnostics TM. Adiponectin (Multimeric. EIA. 2007). Available in: <http://www.alpco.com/pdfs/47/47-ADPH-9755.pdf> (accessed June 10, 2015)
26. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011; 17: 55-U22.
27. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 alpha and mitochondria by Ca2+ and AMPK/SIRT1. *Nature* 2010; 464: 1313-9.
28. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
29. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue-comparison of activation of PPAR alpha, PPAR-gamma, and their combination. *Diabetes* 2005; 54: 3358-70.
30. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J* 2010; 425: 41-52.

31. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
32. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/Acrp30. *Nat Med* 2002; 8: 731-7.
33. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:16309-13.
34. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2005-10.
35. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, *et al.* Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest* 2011; 121: 2518-28.
36. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, *et al.* Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-9.
37. Hug C, Wang J, Ahmad NS, *et al.* T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10308-13.
38. Takashi K, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrin Reviews* 2005; 26: 439-51.
- 38^a. Denzel MS, Scimia M-C, Zumstein PM, *et al.* T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 4342-52.
39. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol Chem* 2003; 278: 40352-63.
40. Kyriakou T, Collins L, Spencer-Jones N, Malcolm C, Wang X, Snieder H, *et al.* Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. *J Hum Genet* 2008; 53: 718-27.
41. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, *et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-8.
42. Maturana M, Irigoyen M, Spritzer P. Menopause, estrogens and dysfunction. Current concepts. *Clinics* 2007; 62: 77-86.
43. Vaxillaire M, Dechaume A, Vasseur DV, Lahmidi S, Vatin V, Leprete F, *et al.* Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population. *Diabetes* 2006; 55: 856-61.
44. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188 (2): 231-44.
45. Tanko L, Siddiq A, Lecoeur C, Larsen P, Christiansen C, Walley A, *et al.* ACDC/Adiponectin and PPAR- γ gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obesity* 2005; 13: 2113-21.
46. Wu Y, Li Y, Lange EM, *et al.* Genome-wide association study for adiponectin levels in Filipino women identifies CDH13 and a novel uncommon haplotype at KNG1-ADIPOQ. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4955-64.
47. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, *et al.* Insulin/foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 30817-22.
48. Matsunami T, Sato Y, Ariga S, *et al.* Regulation of synthesis and oxidation of fatty acids by adiponectin receptors (AdipoR1/R2 and insulin receptor substrate isoforms (IRS-1/-2) of the liver in a nonalcoholic steatohepatitis animal model. *Metab Clin Exp* 2011; 60: 805-14.
49. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, *et al.* Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285: 6153-60.
50. Mandal P, Pratt BT, Barnes M, *et al.* Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-

- length adiponectin. *J Biol Chem* 2011; 286: 13460-9.
51. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadis C, *et al.* Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2009; 15: 323-322.
 52. Wen H, Gris D, Lei Y, *et al.* Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol* 2011; 12: 408-U461.
 53. Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, *et al.* Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappa B/PTEN suppression. *J Biol Chem.* 2008; 283: 24889-98.
 54. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, *et al.* Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277: 29359-62.
 55. Cui X-B, Wang C, Li L, *et al.* Insulin decreases myocardial adiponectin receptor 1 expression via PI3K/Akt and FoxO1 pathway. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 69-78.
 56. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, *et al.* Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 210-20.
 57. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, *et al.* Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* 2011; 13: 401-12.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

Agradecimientos

A las directivas de la Universidad, Vicerrectoría de Investigaciones, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciencias Aplicadas por su apoyo en la elaboración de este manuscrito.