

**HOSPITAL LEÓN CUERVO RUBIO  
PINAR DEL RÍO**

**Adiponectina nexa entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular**

Link among adiponectin, obesity, insulin resistance and cardiovascular disease

Orlando Cué Toledo<sup>1</sup>, Julio Luis Vilaú Díaz<sup>2</sup>, Dra. MsC. Blanca Paula Morera Rojas<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina.

<sup>2</sup>Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina.

<sup>3</sup>Especialista de Tercer Grado en Medicina Interna con polarización en Cardiología.

## **RESUMEN**

La adiponectina existe en el plasma en tres formas estructurales de diferente peso molecular. Se han descrito efectos inhibitorios de la aterosclerosis de la adiponectina. La producción y la secreción de adipocitocinas, incluida la adiponectina, son reguladas por factores nutricionales y ambientales. Por lo que se realizó una revisión sobre el tema con el objetivo de actualizar nuestros conocimientos acerca de la adiponectina y su nexo con la obesidad, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Después de diferentes estudios se demostró que aunque todavía se requieren más estudios al respecto, la administración de adiponectina y la regulación de las vías que controlan su producción y señalización representan una alternativa terapéutica prometedora para el control de la obesidad, la hiperlipemia, la resistencia a insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades vasculares en que la inflamación es un componente importante.

**Palabras clave:** ADIPONECTINA, OBESIDAD.

## **ABSTRACT**

The Adiponectin exists in plasma having three different structural forms of different molecular weight. Inhibiting effects of the adiponectin atherosclerosis have been described. The production and secretion of adipocytokines, including the adiponectin, are regulated by nutritional and environmental factors. A review about the theme was conducted to update knowledge about the adiponectin and its nexus among obesity, insulin resistance and cardiovascular atherothrombosis disease. After different studies, it was exposed that a greater number of investigations must be carried out. The administration of adiponectin and the regulation of the pathways, controlling its production and pointing; this represents a promoting therapeutic alternative to control obesity, hyperlipemia, insulin resistance, diabetes mellitus Type-II and vascular diseases where inflammation is an important component.

**Key words:** ADIPONECTIN, OBESITY.

## **INTRODUCCIÓN**

Las adipocitocinas han emergido en los últimos años como un área de gran interés científico, aunque ya desde los años 1956 y 1995 se llevaron a cabo estudios con respecto al tema. La identificación de varios receptores para estas moléculas ha permitido entender sus efectos biológicos, aunque aún quedan muchos vacíos en el conocimiento de su mecanismo de acción. Estas moléculas producidas en el tejido adiposo participan en la regulación de la homeostasis energética y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. El tener una comprensión más detallada de las vías moleculares y metabólicas que regulan la biosíntesis de estas hormonas, y de sus mecanismos de acción, podría conducir a proponer nuevos enfoques para el tratamiento de la diabetes mellitus, los trastornos de lípidos, la obesidad, la hipertensión arterial y la aterosclerosis, entre otras entidades. Un área de especial interés es el papel de los mediadores proinflamatorios producidos por el tejido adiposo, potencialmente responsables de las interacciones paracrinas entre los adipocitos y los macrófagos. Los efectos locales sobre la angiogénesis constituyen también un tema de extremo interés. Diferentes estudios han puesto de relieve que el tejido adiposo es muy sensible a los inhibidores sistémicos de la angiogénesis. El tejido adiposo es muy vascularizado, y el aumento de la masa adiposa implica la formación de nuevos capilares. En modelos animales el tratamiento sistémico con agentes que inhiben la angiogénesis produce una reducción significativa del tejido adiposo maduro, por lo que se podría inferir que la combinación de un abordaje local antiangiogénico con la reducción calórica no sólo ofrecería una modalidad de tratamiento para la obesidad, sino también podría ser relevante para el tratamiento de tumores que tienen una gran cantidad de grasa en la periferia. Por otra parte, existen también muchas preguntas por responder respecto a la diferenciación de las células precursoras del tejido adiposo, como por ejemplo, qué factores determinan la localización del tejido adiposo, o cuáles estimulan la formación de grasa corporal. La evidencia con que se dispone en la actualidad confirma que la grasa, lejos de ser un tejido inerte que acumula sustratos energéticos exclusivamente, es en realidad un órgano con una complejidad funcional que está aún por descubrirse en su justa dimensión.

Con este trabajo pretendemos actualizar nuestros conocimientos acerca de la adiponectina y su nexa con la obesidad, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

## **DESARROLLO**

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares, entre las primeras se incluyen la diabetes tipo 2 y la dislipemia aterogénica. Sin embargo, la heterogeneidad de los pacientes con obesidad es muy importante, pues algunos pacientes con grados de obesidad significativos no presentan un incremento de factores de riesgo, mientras que otros, a pesar de tener únicamente un sobrepeso moderado, presentan todas las alteraciones metabólicas que conllevan mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular precoz. Asimismo, la eficacia de las medidas terapéuticas para la corrección de las complicaciones asociadas con la obesidad también varía ampliamente. Por tanto, la caracterización de los pacientes sobre la base del riesgo de desarrollar complicaciones y la respuesta a la terapia debe considerarse una prioridad para mejorar el manejo de los individuos obesos. La distribución anatómica de la grasa constituye un elemento ampliamente reconocido como factor determinante del riesgo de complicaciones asociadas con la obesidad. La obesidad derivada del aumento de la adiposidad visceral supone un mayor riesgo de aparición de complicaciones metabólicas y cardiovasculares que la adiposidad subcutánea<sup>1</sup>.

En la obesidad se produce una estimulación de la gluconeogénesis y una mayor síntesis de triglicéridos que inducen el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial o aterosclerosis. El tejido adiposo también puede diferenciarse morfológica y funcionalmente en tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo o marrón. En los individuos obesos se produce un notable aumento del TAB debido a hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. El TAB había sido considerado tradicionalmente como un reservorio energético pasivo, donde la energía se acumula en forma de triglicéridos durante períodos de consumo alimentario excesivo o movilizada cuando el aporte calórico es insuficiente (en períodos de ayuno o ejercicio prolongado). No obstante, algunos estudios recientes indican que el TAB es en realidad un órgano endocrino que secreta numerosas proteínas, denominadas colectivamente adipocitocinas<sup>2</sup>.

Estas proteínas desarrollan un papel autocrino importante para la fisiología del TAB y el control de la homeostasis energética, y están implicadas en diferentes alteraciones ligadas a la obesidad, incluidas las reacciones inmunológicas e inflamatorias. Las adipocitocinas principales son la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), la angiotensina, la adiposina, la resistina y la proteína estimuladora de la acilación<sup>2-5</sup>.

### **Estructura, síntesis y regulación de la adiponectina**

La adiponectina ha sido caracterizada de forma independiente por 4 grupos distintos y por ello es conocida con distintos nombres según su origen sea humano, *apM16* y *GPB287*, o de ratón, *Acrp308* y *adipoQ*<sup>9</sup>. El *locus* del gen de la adiponectina humana (*apM1*) se localiza en el cromosoma 3q27. La *apM1* consta de 2 intrones y 3 exones que codifican para una proteína de 244 aminoácidos (247 aminoácidos en ratón) que consiste en 4 dominios, un péptido señal de 20 aminoácidos, una región N-terminal variable sin homología conocida, una región colágena y un dominio globular C-terminal<sup>2</sup>.

La adiponectina de mamíferos sufre un proceso postraduccionales de hidroxilación y O-glucosilación. Ciertos análisis funcionales han demostrado que la forma glucosilada de la adiponectina presenta mayor actividad de sensibilización a la insulina que el producto recombinante bacteriano no glucosilado, lo que sugiere que estas modificaciones postraduccionales son necesarias para su actividad biológica óptima<sup>6-11</sup>.

La unidad estructural básica de la adiponectina es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de 3 monómeros mediante el dominio globular. Estos trímeros pueden asociarse a su vez en grupos de 4 a 6 mediante el dominio colágeno, formando estructuras altamente ordenadas u oligómeros. El estado de oligomerización de la adiponectina también es un factor importante en la regulación de su función<sup>10</sup>.

Así, el dominio globular sería importante para la estimulación de la oxidación de ácidos grasos en tejido muscular, mientras los hexámeros y oligómeros activarían la señalización a través del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Por tanto, todos los procesos en que los multímeros de adiponectina sufren una interconversión tendrán importancia fisiológica<sup>12</sup>.

Los métodos disponibles actualmente para medir las concentraciones plasmáticas de adiponectina pueden establecer tanto la forma multimérica como la forma monomérica desnaturalizada, aunque parece ser que en ambos casos se detectan concentraciones similares<sup>4</sup>.

De los métodos de cuantificación de adiponectina, destacan un radioinmunoanálisis (Linco, St Charles, Missouri, Estados Unidos) y diferentes ELISA o inmunoanálisis (B-Bridge International, San José, California, Estados Unidos; Linco, St Charles,

Missouri, Estados Unidos; Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, California, Estados Unidos; R&D Systems, Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). La adiponectina es la adipocitocina que presenta una mayor expresión en el adipocito y, en condiciones fisiológicas normales, se expresa exclusivamente en estos. La adiponectina es una proteína abundante en el plasma, pues se encuentra presente en concentraciones de 5-30 µg/ml, lo que constituye aproximadamente el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas humanas<sup>2-5</sup>.

Su concentración en el plasma depende del sexo, ya que es menor en los varones que en las mujeres, y también de la edad o la etnia<sup>4-13-15</sup>.

La síntesis y secreción de adiponectina se regula por diferentes mecanismos. Se ha demostrado que la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) estimulan su expresión génica y secreción en adipocitos cultivados *in vitro*<sup>2</sup>.

También los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) están implicados en la regulación de la síntesis de adiponectina. Así, por ejemplo, en modelos animales se ha descrito que los agonistas de PPAR $\alpha$  (fibratos) reducen la expresión de adiponectina en TAB, mientras que los agonistas de PPAR $\gamma$  (tiazolidinedionas o TZD) inducen su expresión<sup>16-17</sup>.

Si bien se desconoce el proceso catabólico que sigue la adiponectina plasmática, se ha sugerido que el riñón estaría implicado en este, pues los pacientes con insuficiencia renal grave presentan un notable aumento de esta proteína en el plasma<sup>2</sup>.

Se han identificado 2 receptores de adiponectina, AdipoR1 y AdipoR2. El AdipoR1 tiene una expresión ubicua, aunque es más abundante en el músculo esquelético, mientras que el AdipoR2 se expresa principalmente en el hígado<sup>18</sup>.

Recientemente, también se ha demostrado la expresión de ambos receptores en células  $\beta$  pancreáticas, con valores de expresión parecidos o superiores a los descritos en el hígado o el músculo esquelético, respectivamente<sup>19-20</sup>.

El AdipoR1 presenta una respuesta mayor a la unión del dominio globular, mientras que el AdipoR2 presenta respuestas moderadas con respecto a la unión de la proteína entera o del dominio globular. Esta especificidad tisular en la distribución del receptor de adiponectina podría representar una vía para regular con precisión dos rutas fisiológicas relacionadas pero distintas.<sup>21</sup>

## **Adiponectina, obesidad y resistencia a insulina**

### ***Adiponectina y obesidad***

Una de las características más importantes de la Adiponectina es que, a diferencia de otras adipocitocinas, su expresión en el tejido adiposo y su concentración plasmática se reducen en individuos con sobrepeso y obesidad<sup>2,3,13</sup>.

Esto también se ha observado en diferentes modelos de obesidad animal, como por ejemplo en ratones deficientes en leptina (*ob/ob*), ratones resistentes a leptina (*db/db*), ratones alimentados con dietas ricas en grasas 2,8 y monos que desarrollan espontáneamente obesidad y con frecuencia resistencia a la insulina y diabetes tipo 2<sup>20</sup>.

El mecanismo por el que la secreción de adiponectina está reducida en los individuos obesos no es conocido. Dado que la adiponectina se estimula por la insulina y se inhibe por el TNF- $\alpha$ , la resistencia a la insulina y el incremento en la expresión de TNF- $\alpha$  podrían contribuir a este efecto<sup>22-25</sup>.

Por el contrario, la reducción del peso corporal mediante dietas hipocalóricas o el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida provocan una elevación de la adiponectina en el plasma. La pérdida de peso corporal en ratones obesos también supone un incremento de la expresión de adiponectina, aunque este sólo se

produce en la adiposidad visceral, no en la subcutánea. La misma asociación entre la adiponectina y la grasa visceral, pero no subcutánea, se ha observado en una población japonesa con diabetes tipo 2. La concentración de adiponectina en el plasma, además de correlacionarse negativamente con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal, lo hace también negativamente con la concentración de triglicéridos<sup>22</sup> y apolipoproteína B23 en el plasma, mientras que es proporcional al colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Asimismo, se ha demostrado que la adiponectina reduce los valores plasmáticos de ácidos grasos libres y triglicéridos en modelos animales de obesidad e hiperlipemia.<sup>24</sup>

Este efecto se produce por un aumento en el catabolismo lipídico derivado de una estimulación de la expresión de enzimas implicadas en el transporte y el metabolismo de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el hígado, como por ejemplo la acil-CoA oxidasa y la 5´-AMP cinasa (AMPK)<sup>16</sup>.

Los estudios realizados con ratones Agouti Yellow Ay/a han demostrado que la administración de adiponectina no modifica la ingestión de alimentos en estos animales. Puesto que la regulación de la ingesta requiere la intervención del sistema nervioso central, Masaki et al sugirieron que la adiponectina no podría traspasar la barrera hematoencefálica debido a su elevado peso molecular y, por tanto, no podía ejercer ninguna acción sobre la ingesta<sup>25</sup>.

No obstante, recientemente Qi et al han demostrado que la adiponectina sí traspasa la barrera hematoencefálica y actúa en el cerebro para reducir el peso corporal. Esta discrepancia se podría explicar porque la fuente de adiponectina recombinante fue diferente en los 2 estudios: en el primer caso fue expresada en bacterias, mientras que en el segundo lo fue en células de mamíferos<sup>26</sup>

El tratamiento de ratones obesos Agouti Yellow Ay/a con adiponectina produce un aumento de glucosa, insulina y triglicéridos, reduce el peso del TAB y aumenta la actividad simpática. Como resultado de ello, también aumenta la expresión de las proteínas desacopladoras UCP-1 y UCP-2 en el tejido adiposo, y de UCP-3 en el sistema o tejido muscular esquelético. Se ha sugerido que la activación de UCP- 1 posiblemente reduciría la deposición de grasas y, conjuntamente con un aumento del consumo energético, causaría una reducción en la obesidad. Además, la pérdida de peso corporal sería consecuencia de una reducción en la adiposidad visceral, en contraposición a la subcutánea.<sup>27-28</sup>.

### ***Adiponectina, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2***

Aunque tradicionalmente se ha considerado al músculo esquelético como el lugar principal de resistencia a insulina, hoy está ampliamente aceptado que el sitio primario de ésta es en realidad el tejido adiposo<sup>1, 2, 9</sup>

Los valores de adiponectina se han correlacionado con un mayor o menor grado de resistencia a la insulina en población indio-americana y caucásica<sup>23, 27, 28</sup>.

Algunos estudios realizados con diferentes poblaciones han revelado que las concentraciones bajas de adiponectina pueden predecir de forma independiente el desarrollo futuro de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2<sup>14,27,28</sup>.

Igualmente, la concentración de adiponectina en pacientes con intolerancia a la glucosa, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 2 y diabetes gestacional, es inferior a la de individuos normoglucémicos<sup>15,29,30</sup>.

Stefan et al han encontrado una correlación negativa entre la adiponectina plasmática y la producción endógena de glucosa, lo que apoya un papel de esta hormona en el metabolismo de la glucosa. Todo ello sugiere un papel de la hipoadiponectinemia en la patogenia de la diabetes tipo 2. La concentración plasmática de adiponectina también es superior en pacientes con diabetes mellitus

tipo 1 en comparación con los individuos no diabéticos, pero el tratamiento con insulina no afecta a los valores de adiponectina<sup>31-32</sup>

Los ratones con déficit de adiponectina presentan una mayor resistencia a la insulina que los ratones de la cepa salvaje o los heterocigotos para esta deficiencia<sup>33</sup>.

En estos ratones, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina es reversible mediante la administración de adiponectina exógena o la expresión de adiponectina recombinante mediada por adenovirus<sup>2, 3</sup>.

El papel de la adiponectina en la reducción de la resistencia a la insulina se ha estudiado también en modelos animales con lipodistrofia, así como en pacientes con lipodistrofia de origen viral<sup>22</sup>.

Ambas se caracterizan no sólo por una disminución del peso corporal y resistencia a la insulina, sino por la aparición de hipoadiponectinemia. El tratamiento de la lipodistrofia en animales con dosis fisiológicas de adiponectina mejora significativamente la hiperglucemia y la hiperinsulinemia<sup>24</sup>.

Algunos autores también han sugerido que el tratamiento con adiponectina podría ser útil en pacientes con lipodistrofia viral. Aunque la hiperinsulinemia podría explicar por qué se produce hipoadiponectinemia en pacientes o modelos animales con diabetes tipo 2, parece poco probable que actúe por sí sola como mediadora directa, ya que los valores de Adiponectina también permanecen bajos durante fases posteriores de la diabetes tipo 2, cuando las concentraciones de insulina son bajas. Probablemente es la acción de la insulina, incluida la transducción de su señal, el factor que regula los valores de adiponectina, más que las concentraciones absolutas de insulina presentes en la sangre<sup>7</sup>.

A favor de esta hipótesis está el hecho de que la secreción de adiponectina requiera PI-3K, un intermediario principal de la vía de señalización de la insulina<sup>34</sup>.

Así, por ejemplo, la actividad del sustrato receptor estimulado por insulina (IRS- 1), que está asociada a la vía de señalización PI-3K, también está reducida en adipocitos de individuos con diabetes tipo 2<sup>35</sup>.

Por lo tanto, es probable que la reducción de la actividad PI-3K en adipocitos de pacientes con diabetes tipo 2 contribuya a los valores reducidos de adiponectina. En conjunto, estos datos sugieren que la adiponectina es requerida para la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa *in vivo* y, por tanto, podría ser útil como agente terapéutico de la resistencia a la insulina. La relación entre resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 y la adiponectina ha sido confirmada en distintos estudios genéticos. Mediante un análisis genómico se ha encontrado un *locus* que confiere susceptibilidad a la diabetes tipo 2, al síndrome metabólico y a la enfermedad coronaria en el cromosoma 3q27, justo donde se localiza el gen de la adiponectina<sup>31</sup>.

Además, los individuos que presentan valores séricos bajos de adiponectina debido a la extraña mutación I164T muestran características del síndrome metabólico y enfermedad aterosclerótica<sup>16</sup>.

También hay un polimorfismo silencioso en el exón 2, muy común, que se ha asociado con variaciones en las concentraciones plasmáticas de adiponectina<sup>11</sup>.

La presencia del alelo G se asocia con un aumento de peso y una menor sensibilidad a la insulina, especialmente en individuos con antecedentes familiares de diabetes. Sin embargo, dado que el polimorfismo no comporta cambios en la secuencia de aminoácidos, se desconoce el mecanismo de esta asociación<sup>16</sup>.

También el polimorfismo 276 en el gen de la adiponectina se asocia con un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, aunque sólo en pacientes con la variante 12Ala de PPAR $\gamma$ , mientras que el polimorfismo -4034 se asocia con un riesgo menor. Por tanto, los polimorfismos en el *locus* del gen que codifica para la adiponectina

podrían ser responsables, al menos parcialmente, de la patogenia de la resistencia a la insulina en algunos individuos con diabetes<sup>6</sup>. Por último, se ha sugerido que el nexo entre la diabetes tipo 2 y la obesidad podría ser un incremento crónico de los ácidos grasos libres en el plasma. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos libres contribuyen a la resistencia a la insulina en el hígado y los órganos periféricos, ya que reducen la translocación del transportador de glucosa GLUT4, alteran la captación de glucosa e inhiben el IRS-1. Además, el incremento de los ácidos grasos libres tiene un efecto lipotóxico sobre el páncreas, probablemente por inducción de la producción de óxido nítrico (NO), que estimula la apoptosis celular<sup>1, 9</sup>. En resumen, el efecto sensibilizador a la insulina de la Adiponectina se derivaría de 4 posibles mecanismos distintos

a) aumento de la oxidación de lípidos; b) mejora de la señalización de insulina en el receptor y posterior transducción de señal; c) inhibición de la gluconeogénesis, y d) inhibición de la señalización de TNF- (en el tejido adiposo)<sup>7</sup>.

### **Efecto sobre la adiponectina de fármacos sensibilizadores de insulina**

Los agentes sensibilizadores de la insulina incluyen las biguanidas y las TZD. Las biguanidas, y en concreto la metformina, mejoran la sensibilidad a la insulina y aumentan la captación de glucosa en el tejido muscular esquelético de pacientes con diabetes tipo 2 sin modificar los valores de adiponectina. Las TZD (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas sintéticos específicos de PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  es un factor de transcripción muy importante en la regulación de genes expresados en los adipocitos y que están implicados en el metabolismo lipídico y en la diferenciación de los adipocitos. Estos fármacos reducen la hiperglucemia por el descenso directo de la resistencia a la insulina, aumentan la captación de glucosa en el tejido muscular esquelético y el tejido adiposo y reducen la producción de la glucosa hepática<sup>1,4,8</sup>.

Las TZD aumentan la síntesis de la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos y la acetil-CoA sintetasa mediante la activación de PPAR $\alpha$ , estimulando globalmente el almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos, la reducción de los triglicéridos plasmáticos y el aumento de las HDL. En el tejido adiposo subcutáneo, las TZD promueven la diferenciación de los adipocitos, produciendo células más pequeñas y sensibles a la insulina. Esto explicaría el modesto aumento de peso producido en los pacientes tratados con TZD. Recientemente, se ha descrito que la administración de TZD incrementa la expresión y la concentración plasmática de adiponectina de forma dependiente de la dosis en humanos y modelos animales, ya sea en ratones db/db, que carecen del receptor funcional de la leptina, o en ratones C57BL/6 alimentados con dietas ricas en grasas. Puesto que la adiponectina mejora la tolerancia a la glucosa mediante un incremento de la sensibilidad a la insulina, el efecto de las TZD sobre la secreción de adiponectina podría explicar, al menos en parte, el efecto hipoglucemiante de estos fármacos en los pacientes con diabetes tipo 2. Es probable, pues, que este aumento de adiponectina producido por las TZD sea un efecto secundario de la activación indirecta por PPAR $\alpha$  del mismo promotor de la adiponectina o de la inducción de la expresión de AdipoR2. El hecho de que las TZD tengan un amplio espectro de actividades a pesar de activar un receptor predominante en tejido adiposo (PPAR $\alpha$ ) se explicaría por una modulación de la función endocrina y autocrina en el tejido adiposo, que podría tener efectos en múltiples órganos, además del propio tejido adiposo.<sup>7</sup>

### **Propiedades antiinflamatorias de la adiponectina**

Algunos estudios epidemiológicos han revelado que la obesidad y otras enfermedades relacionadas, como la aterosclerosis, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, están altamente asociadas con un estado inflamatorio crónico, aunque de menor intensidad que la reacción de fase aguda. Ello es debido a la



secreción de diferentes adipocitocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina, adiponectina), que son determinantes tanto en la regulación del proceso aterogénico como en la resistencia a la insulina. Así, por ejemplo, en la enfermedad coronaria arterial se han detectado valores plasmáticos bajos de adiponectina<sup>35</sup>. Diferentes estudios han demostrado que la adiponectina posee propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias y puede regular negativamente el proceso aterogénico. El TNF- $\alpha$  es un factor regulador clave en el metabolismo de los adipocitos, ya que disminuye la lipogénesis y aumenta la lipólisis. El TNF- $\alpha$  también regula la formación de leptina y PAI-1 y, al mismo tiempo, es un factor clave en el desarrollo de resistencia a la insulina en el tejido adiposo, pues interfiere en la señalización del receptor de insulina. La Adiponectina y el TNF- $\alpha$  parecen inhibir mutuamente su producción en el tejido adiposo y, además, la Adiponectina puede contrarrestar los efectos proinflamatorios de TNF- $\alpha$  en células vasculares. Por tanto, la resistencia a la insulina inducida por TNF- $\alpha$  podría explicarse parcialmente por la inhibición de la secreción de adiponectina<sup>6</sup>.

La adiponectina también suprime la secreción y señalización de TNF- $\alpha$  en cultivos celulares de macrófagos y células endoteliales, e inhibe el proceso de adhesión celular. Este efecto resulta de la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, como por ejemplo VCAM-1 (molécula de adhesión a las células vasculares 1), selectina-E e ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular 1). El TNF- $\alpha$  aumenta, mientras que la adiponectina reduce la expresión de estas proteínas en las células endoteliales. En cultivos de estas células, también se ha demostrado que la administración de adiponectina estimula la formación de NO por incremento de la actividad de la NO sintetasa endotelial (eNOS) e inhibe la proliferación celular, mediante la supresión de la formación de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de la actividad cinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>8</sup>.

El mecanismo de acción de la adiponectina en células endoteliales ha sido ampliamente estudiado. Se ha demostrado que la adiponectina suprime de forma específica la fosforilación de I $\kappa$ B inducida por TNF- $\alpha$  (lo que impide la degradación de este inhibidor de NF- $\kappa$ B) y la activación posterior de NF- $\kappa$ B en células endoteliales, a través de la proteína cinasa A AMP cíclica. La proteína C reactiva (PCR), marcador de la enfermedad coronaria arterial cuyo ARN mensajero también se expresa en el TAB, se considera un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, además de mostrar una correlación negativa con la adiponectina en el tejido adiposo humano y de ratón. La IL-6, que es un regulador de la producción hepática de PCR, también presenta una correlación negativa con la adiponectina<sup>34</sup>.

Es más, estudios recientes han demostrado que la IL-6 puede inhibir la expresión y la secreción de adiponectina en adipocitos 3T3-L1 cultivados *in Vitro*, aunque la adiponectina no modifica la expresión de la IL-6 en macrófagos inducidos con lipopolisacáridos. Tal vez la adiponectina inhibe indirectamente la IL-6 y la PCR mediante la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ , aunque todavía no se han encontrado evidencias de que los valores de adiponectina y TNF- $\alpha$  estén correlacionados en el plasma humano<sup>3</sup>. La adiponectina también suprime la proliferación y la migración de células musculares lisas a la pared arterial, así como la proliferación y la capacidad fagocítica de los monocitos, células clave en la progresión y la formación de la lesión vascular. En ratones con déficit de adiponectina se ha observado un aumento de la respuesta inflamatoria a lesiones vasculares, que deriva de un engrosamiento y un aumento de la proliferación de células musculares lisas arteriales, proceso reversible mediante la expresión de adiponectina recombinante mediada por adenovirus<sup>3,23</sup>.

La administración o inducción de la expresión de adiponectina en ratones con déficit de apolipoproteína E también reduce la formación de la placa aterosclerótica e inhibe la expresión del receptor *scavenger* tipo A1 (SR-A1) y de VCAM-1, lo que demuestra que los valores plasmáticos elevados de adiponectina pueden suprimir el

desarrollo de la aterosclerosis *in vivo*. El descenso de la expresión del receptor SR-A1 provoca una reducción de hasta un 50% en el contenido en ésteres de colesterol en macrófagos, inhibiendo la transformación de éstos en células espumosas. Por otro lado, en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 se han observado concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-18 y TNF- $\alpha$ ), así como una reducción de la citocina antiinflamatoria IL-10. El aporte de dietas ricas en grasas induce un aumento de IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y se acompaña de una reducción de adiponectina, mientras que una dieta isocalórica, compuesta principalmente por carbohidratos reducirá la IL-18, si es rica en fibras, o la adiponectina, si es pobre en fibras. Diversos factores son capaces de modificar las concentraciones de adiponectina en el plasma (Ver Anexo 1).

## CONCLUSIONES

Podemos concluir que la obesidad constituye un problema de salud de enorme relevancia por su elevada prevalencia y morbimortalidad derivada sobre todo, del desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares y que la concentración plasmática de adiponectina se correlaciona negativamente con la obesidad, sobre todo con la grasa visceral, que es la que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. La adiponectina también parece ser un modulador muy importante de la acción de la insulina y distintos polimorfismos genéticos en el propio gen de la adiponectina, o en genes que codifican para proteínas reguladoras de ésta, podrían estar relacionados con la disminución de la concentración de adiponectina asociada con estas enfermedades. La adiponectina mejora la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina. El efecto de las TZD (tiazolidindionas) sobre la secreción de adiponectina podría explicar, al menos en parte, el efecto hipoglucémico de estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La adiponectina presenta propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. Aunque todavía se requieren más estudios al respecto, la administración de adiponectina y la regulación de las vías que controlan su producción y señalización representan una diana terapéutica prometedora para el control de la obesidad, la hiperlipemia, la resistencia a insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades vasculares en que la inflamación es un componente importante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. [Internet]. 1995 [Citado 8 de agosto de 2010]; 270: [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/270/45/26746.abstract>
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagenlike factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. [Internet]. 1996 [Citado 8 de agosto de 2010]; 221(2): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8619847>
3. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita T. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*. [Internet]. 1996 [Citado 8 de agosto de 2010]; 120(4): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <http://jb.oxfordjournals.org/content/120/4/803>
4. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. [Internet]. 1996 [Citado 8 de agosto

- de 2010]; 271(18): [Aprox. 6p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8631877>
5. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* [Internet]. 1999 [Citado 8 de agosto de 2010]; 257(1): [Aprox. 4p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10092513>
  6. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, 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 USA.* [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 98(4): [Aprox. 5p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172066>
  7. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF- $\kappa$ B signalling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem.* [Internet]. 2002 [Citado 8 de agosto de 2010]; 277(22): [Aprox. 2p.]. Disponible en:  
<http://www.jbc.org/content/277/33/29359.full>
  8. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LX, Cooper GJS. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. *J Biol Chem.* [Internet]. 2002 [Citado 8 de agosto de 2010]; 277(22): [Aprox. 8p.]. Disponible en:  
<http://www.jbc.org/content/277/22/19521.abstract>
  9. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 14(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670740>
  10. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 9(2): [Aprox. 6p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601307>
  11. Cuchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectina and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 14(6): [Aprox. 5p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/co-lipidology/Abstract/2003/12000/Obesity, adiponectin and vascular inflammatory.3.aspx](http://journals.lww.com/co-lipidology/Abstract/2003/12000/Obesity,_adiponectin_and_vascular_inflammatory.3.aspx)
  12. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 26(8): [Aprox. 8p.]. Disponible en:  
<http://care.diabetesjournals.org/content/26/8/2442.long>
  13. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong APS, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 52(3): [Aprox. 7p.]. Disponible en:  
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/3/667.short>
  14. Snehaltha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A. Plasma Adiponectin Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 26(12): [Aprox. 3p.]. Disponible en:  
<http://care.diabetesjournals.org/content/26/12/3226.full>

15. Moore GB, Chapman H, Holder JC, Lister CA, Piercy V, Smith SA, et al. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 286:735-41.
16. Yamauchi T, Kamon J, Kaki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone Adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 7(8): [Aprox. 5p.]. Disponible en: [http://www.nature.com/nm/journal/v7/n8/abs/nm0801\\_941.html](http://www.nature.com/nm/journal/v7/n8/abs/nm0801_941.html)
17. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 423(6941): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802337>
18. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic  $\beta$  cells. *Biochem Biophys Res Commun*. [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 312(4): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651988>
19. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 50(5): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/50/5/1126.full.pdf>
20. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 52(10): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564678>
21. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 86(9): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/86/9/4321>
22. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. [Internet]. 2004 [Citado 8 de agosto de 2010]; 53(Suppl 1): [Aprox. 8p.]. Disponible en: [http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/suppl\\_1/S143.full](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/suppl_1/S143.full)
23. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. [Internet]. 2000 [Citado 8 de agosto de 2010]; 20(6): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://atvb.ahajournals.org/content/20/6/1595.short>
24. Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, et al. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in Agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes*. [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 52(9): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/9/2266.short>
25. Sánchez-Recalde Á, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 54(6): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-espa%C3%B1ola-cardiologia->

[25/diabetes-mellitus-inflamacion-aterosclerosis-coronaria-perspectiva-actual-13013868-articulo-revision-2001](#)

26. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the PIMA Indian population. *Lancet Res Lett.* [Internet]. 2002 [Citado 8 de agosto de 2010]; 360(9326): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2802%2909335-2/fulltext>
27. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet Res Lett.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 361(9353): [Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547549>
28. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2001 [Citado 8 de agosto de 2010]; 86(5): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/86/5/1930.full>
29. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Diabetes Care.* [Internet]. 2004 [Citado 8 de agosto de 2010]; 27(3): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/3/799.long>
30. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care.* [Internet]. 2003 [Citado 8 de agosto de 2010]; 26(12): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633820>
31. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Noriwaki M, Tanaka S, Hishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* [Internet]. 2002 [Citado 8 de agosto de 2010]; 25(9): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/9/1665.full>
32. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* [Internet]. 2002 [Citado 8 de agosto de 2010]; 8(7): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/nm/journal/v8/n7/abs/nm724.html>
33. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol.* [Internet]. 1999 [Citado 8 de agosto de 2010]; 146(3): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444069>
34. Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signalling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* [Internet]. 1999 [Citado 8 de agosto de 2010]; 892: [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10842657>

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **Factores que afectan a la concentración plasmática de adiponectina en humanos.**

##### **Factor Concentración de adiponectina**

Obesidad ↓

Sexo ↓ (varones), ↑ (mujeres)

Edad ↓

Etnia ↑ (caucásicos) / ↓(indoasiáticos)

Ritmo circadiano ↓ (noche)

Pérdida de peso por

Dieta ↑

*Bypass* gástrico ↑

Tamaño de los adipositos ↓

Resistencia a la insulina ↓

Diabetes tipo 2 ↓

Enfermedad coronaria arterial ↓

Diabetes gestacional ↓

Tratamiento con TZD ↑

TNF- $\alpha$ , IL-6 ↓

Catecolaminas ↓

Glucocorticoides ↓

Recibido: 28 de diciembre de 2010

Aprobado: 29 de junio de 2011