

## Adiponectina, obesidad y síndrome metabólico: una relación para profundizar

Daniela Moreno-Mascareño,<sup>a</sup> Javier A. Magaña-Gómez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Unidad Académica de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.

Recibido 3 Febrero 2012; aceptado 12 Marzo 2012

La obesidad es un grave problema que amenaza la calidad de vida de las personas que la padecen. Numerosos estudios la ubican como un factor de riesgo asociado con el desarrollo del síndrome metabólico, cuyas complicaciones figuran entre las principales causas de muerte en México y el mundo. Aunque los mecanismos biológicos que relacionan la obesidad con el síndrome metabólico no se han dilucidado completamente, la atención se ha dirigido al tejido adiposo, antes considerado sólo un reservorio de energía y protector de órganos, pero hoy día, como un tejido endócrino. Ello, por la cantidad de moléculas que secreta con actividad biológica, también llamadas adipocinas o adipocitocinas. En particular, se ha estudiado a la adiponectina ya que sus funciones se han relacionado directamente con el síndrome metabólico, y el entendimiento de éstos mecanismos de acción, abre las puertas hacia nuevos esquemas de tratamiento, desarrollo de fármacos y acciones preventivas..

**Palabras clave:** adiponectina, obesidad, síndrome metabólico.

Obesity is a serious problem that threatens the quality of life of people who have it. Numerous studies place it as a risk factor associated with the development of metabolic syndrome, whose complications are among the leading causes of mortality in Mexico and the world. Although biological mechanisms that link obesity with metabolic syndrome have not been fully elucidated, attention has turned to adipose tissue, previously considered as a store of excess energy and protector of internal organs, but currently as a hormonally active system. This, by the secretion of biologically active molecules, termed adipokines or adipocytokines. Particularly, adiponectin has been studied since their functions are directly related to the metabolic syndrome, and understanding their biological mechanisms, opens the possibilities to new treatments, drug development and preventive actions.

**Key words:** adiponectin, obesity, metabolic syndrome.

### Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que puede ser detonante de numerosas complicaciones en la salud. Se desarrolla bajo un proceso gradual, que suele iniciarse desde la infancia y adolescencia y, en la mayoría de los casos se debe a un desequilibrio entre la ingestión y el gasto energético. En su origen se involucran diversos factores ambientales y genéticos que conducen a una excesiva acumulación de grasa corporal. El aumento de su incidencia y prevalencia representa un riesgo grave para los sistemas de salud por las grandes pérdidas económicas derivadas de tratar sus complicaciones y también para

la calidad de vida de los individuos.<sup>1</sup> Vista como un desorden patogénico, la obesidad se relaciona con el riesgo de desarrollar enfermedades crónico degenerativas, como las cardiovasculares y la diabetes mellitus, precisamente las dos principales causas de mortalidad en el mundo y en México.<sup>2</sup>

Frente a este panorama, gran parte de los esfuerzos científicos se están dirigiendo hacia la comprensión de los mecanismos patológicos de la obesidad. Los avances han permitido establecer asociaciones claras entre indicadores bioquímicos y antropométricos con el riesgo de complicaciones derivadas de la obesidad.<sup>3</sup> Sin embargo, un campo emergente, es la fuerte relación que hay entre las concentraciones séricas de adipocinas, particularmente de la adiponectina, con la obesidad y el síndrome metabólico.<sup>4</sup> Como resultado, se ha propuesto a la adiponectina como una molécula predictora del riesgo de síndrome metabólico y se han planteado nuevas estrategias terapéuticas para com-

\*Dr. Javier A. Magaña Gómez. Profesor Investigador. Unidad Académica de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía. **Correspondencia:** Avenida Cedros y Calle Sauces S/N, Fraccionamiento los Fresnos, Culiacán, Sinaloa. C.P. 80019, Teléfono y Fax 01(667)7-53-54-54. Correo electrónico: javimagana@gmail.com.

batirlo junto con la obesidad y sus complicaciones.<sup>5</sup>

### Tejido adiposo: más que un almacén

Durante muchos años se consideró al tejido adiposo, además de amortiguador físico y térmico, como un almacén de energía, capaz de liberarla en forma de triacilglicéridos según las necesidades fisiológicas.<sup>6</sup> A la luz del conocimiento actual se le han atribuido funciones endócrinas muy importantes en muchos procesos fisiológicos y metabólicos.<sup>8</sup> Ello se debe a que está compuesto por células llamadas adipocitos, inmersas en fibras de colágeno y otras células como fibroblastos, leucocitos y preadipocitos,<sup>9,10</sup> que expresan y secretan una gran variedad de péptidos con actividad biológica conocidos en su conjunto como adipocinas o adipocitocinas (Cuadro 1).<sup>11</sup>

**Cuadro 1.** Principales adipocinas secretadas en adipocitos y sus funciones generales

Adipocinas	Funciones
• Factor de necrosis tumoral (TNF)	• Regulación del metabolismo local y sistémico
• Interleucinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10)	• Responsables de las interacciones entre tejido adiposo, muscular, corticoadrenal y el sistema nervioso central y simpático
• Inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1)	• Mantenimiento del balance energético
• Proteína quimiotáctica 1 de monocitos (MCP-1)	• Influyen en la sensibilidad a la insulina
• Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)	• Regulación de la presión sanguínea
• Leptina	• Procesos inmunológicos
• Resistina	• Angiogénesis
• Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)	• Metabolismo lipídico
• Factor de crecimiento nervioso (NGF)	• Homeostasis
• Ghrelina	
• Obestatina	
• Adiponectina	

Estas moléculas desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo local y sistémico. Tienen actividad endocrina típica y son responsables de las interacciones entre el tejido adiposo, el muscular, el cortico-adrenal y el sistema nervioso central

y simpático.<sup>12,13</sup> También participan en el mantenimiento del balance energético e influyen en la sensibilidad a la insulina, la regulación de la presión sanguínea, los procesos inmunológicos, la angiogénesis, el metabolismo lipídico y en la homeostasis.<sup>14,15</sup> Por ello, las alteraciones fisiopatológicas en el tejido adiposo como consecuencia de la obesidad, provocan cambios en las concentraciones séricas de adipocinas, desencadenando numerosas patologías tales como resistencia a la insulina, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión arterial y estados pro-inflamatorios y protrombóticos.<sup>4,16,17</sup> Aunque son numerosas las adipocinas que pueden causar estos efectos adversos, la adiponectina en particular, ha recibido un interés especial precisamente por su relación con los componentes del síndrome metabólico.<sup>18,19</sup>

### Adiponectina

La adiponectina es una hormona proteica identificada alrededor de 1995 y 1996 por cuatro grupos independientes de investigadores.<sup>20</sup> Su unidad básica es una proteína de 30 kDa aproximadamente, compuesta por 247 aminoácidos estructurados en cuatro dominios. Es secretada principalmente por adipocitos y en menor grado por otros tipos celulares como osteoblastos, músculo esquelético y cardiomiocitos.<sup>21</sup> Circula en torrente sanguíneo en tres isoformas: 1) como trímeros de 90 kDa aproximadamente, 2) hexámeros de bajo peso molecular de 180 kDa aproximadamente llamados LMWAd por sus siglas en inglés (Low Molecular Weight Adiponectin) y 3) isoformas de 12 a 18 monómeros de alto peso molecular HMWAd (High Molecular Weight Adiponectin) que pueden ser mayores a 400 kDa.<sup>22,23</sup> Al conjunto, conocido como *adiponectina total*, se le ha atribuido funciones antidiabéticas, anti-hipertensivas, anti-inflamatorias, anti-aterogénicas y antioncogénicas.<sup>24</sup> Sin embargo, la fracción HMWAd tiene una importancia cada vez mayor, ya que diversos estudios han encontrado una fuerte relación de ésta con los procesos metabólicos involucrados en dichas funciones, en comparación con las otras fracciones.<sup>25</sup> Sin embargo, los mecanismos para explicar esta relación aún no están completamente esclarecidos.

### Mecanismo de acción de la Adiponectina

La adiponectina regula las funciones celulares a través de la activación de sus receptores específicos

denominados AdipoR1 y AdipoR2. El primero es una proteína de 374 aminoácidos con una masa molecular de 42.2 kDa, es expresado abundantemente en músculo esquelético y tiene alta afinidad por el dominio globular de adiponectina y baja por la HMWAd. Por su parte, AdipoR2 tiene 311 aminoácidos, pesa 35.4 kDa, se encuentra principalmente en el hígado y tiene afinidad intermedia por el fragmento globular y la fracción HMWAd.<sup>26</sup> Cuando la adiponectina se une a sus receptores, activa a AMPK (cinasa dependiente de AMP) y a PPAR- $\alpha$  (receptor  $\alpha$  activado por proliferadores peroxisomales). La activación de AMPK inactiva a la acetil-CoA carboxilasa, lo que disminuye el nivel de malonil coenzima A, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa 1 (CPT-1). Con ello, aumenta el flujo de ácidos grasos al interior de la mitocondria para la  $\beta$ -oxidación, disminuyendo de esta manera la concentración sérica de triacilglicéridos. Por otro lado, se teoriza que cuando se activa PPAR- $\alpha$ , un receptor nuclear clave en la regulación de las vías metabólicas involucradas en mantener el balance energético y en la utilización de sustratos en especial de la oxidación de las grasas, ocurre el mismo mecanismo de la activación de AMPK junto con el aumento de la transcripción del transportador de glucosa GLUT-4.<sup>3,20,24</sup>

Se ha propuesto la existencia de un tercer receptor de adiponectina en seres humanos llamado T-Caderina (CDH13), con afinidad por las formas hexaméricas y de alto peso molecular, expresado mayormente en el corazón, la aorta, la carótida y las arterias del riñón.<sup>27,28</sup> T-Caderina se une a la membrana celular a través de un glico-fosfatidil-inositol de anclaje; sin embargo, como carece de dominios citoplasmáticos, su función biológica sigue siendo poco conocida y se requiere de mayor evidencia para aclararla. A pesar de ello, su importancia va en aumento ya que estudios en distintas poblaciones, han encontrado asociaciones significativas entre las variantes genéticas de este receptor y los niveles de adiponectina total y HMWAd.<sup>29,30</sup>

### Funciones biológicas de la adiponectina

En el transcurso de una década de investigaciones acerca de la adiponectina, se le han identificado distintas funciones biológicas que dependen de la activación de AMPK y PPAR- $\alpha$ :

**Función reguladora metabólica.** La activación de AMPK y PPAR- $\alpha$  desencadenan cascadas de señalización que inhiben las vías metabólicas que consumen energía mientras que activan las que generan ATP.<sup>31,32</sup> Esta disminución a su vez, podría mejorar la transducción de señales del receptor de insulina incrementando con ello la captación de glucosa.<sup>33</sup> El aumento de la oxidación hepática y muscular de ácidos grasos, también disminuye la expresión de las principales enzimas que participan en la gluconeogénesis. En conjunto, la acción de la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina al incrementar la oxidación tisular de ácidos grasos, lo que reduce los niveles circulantes de ácidos grasos y el contenido de triacilglicéridos en hígado y músculo.<sup>34,35</sup>

**Función antiinflamatoria, antiaterogénica y protectora vascular.** La adiponectina interfiere con la acción del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, lo que inhibe la secreción y señalización del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en macrófagos y células endoteliales. Con ello, disminuye la producción de citocinas pro-inflamatorias y de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, disminuyendo así la reacción inflamatoria.<sup>36,37</sup> En cuanto a su función antiaterogénica, la adiponectina impide la transformación de macrófagos en células espumosas, un paso clave en la aterosclerosis, al inhibir la agregación de LDL oxidado a la pared vascular.<sup>38</sup> También evita la migración y proliferación de células musculares lisas al sitio de lesión endotelial, por medio de la inhibición de distintas moléculas como el factor de crecimiento de plaquetas, factor básico de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina.<sup>39</sup> Adicionalmente, la inhibición de moléculas de adhesión como las de células vasculares 1 (VCAM-1), Selectina-E y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), provoca que los leucocitos se adhieren menos a las células endoteliales y por ende disminuya su extravasación hacia tejido inflamado.<sup>21,36</sup> Respecto a la función protectora del endotelio vascular, investigaciones recientes han encontrado que la adiponectina también actúa vía AMPK, provocando la activación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y con ello el incremento de la producción de óxido nítrico (NO), un vasodilatador que por su acción atenúa la agregación plaquetaria.<sup>40</sup>

**Otras funciones de la adiponectina.** El aumento de la oxidación de ácidos grasos por acción de la adiponectina protege contra el desarrollo de hígado graso y su acción sobre las células perisinusoidales inhibe la progresión de la fibrosis hepática.<sup>41</sup> También se ha encontrado que inhibe la formación y actividad de osteoclastos e incrementa la actividad de osteoblastos, lo que resulta en un aumento de la masa ósea.<sup>31</sup> En modelos animales la adiponectina inhibe la formación de nuevos capilares sanguíneos e induce la muerte celular al activar la cascada de las caspasas-8, -9 y -3.<sup>42</sup> Por ello, podría tener funciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades dependientes de la angiogénesis como es el caso del cáncer. En humanos, bajas concentraciones de adiponectina se han asociado con cáncer de endometrio, mama, estómago, próstata y colon.<sup>43-47</sup>

### Importancia clínica de la adiponectina

Debido a las funciones protectoras de la adiponectina, a su correlación negativa con la cantidad de tejido adiposo acumulado y al incremento de la incidencia y prevalencia del sobrepeso y de la obesidad, se busca reconocer la utilidad clínica de ésta y de sus diversas isoformas. Por ejemplo, diversos estudios han encontrado una asociación entre niveles bajos de adiponectina y la presencia de obesidad, factores de riesgo para síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.<sup>21</sup> También se ha encontrado una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la resistencia a la acción de la insulina, tanto en humanos como en modelos animales.<sup>48-50</sup> Al administrarles adiponectina a animales con bajos niveles circulantes de ésta, aumentó la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina con la consecuente disminución de glucosa y peso corporal.<sup>51</sup> En ratones knock-out incapaces de producir adiponectina, se observó resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión arterial, disminución de proteínas transportadoras de ácidos grasos y aumento de TNF- $\alpha$  adipocitario.<sup>52</sup> Por el contrario, con la sobreexpresión del fragmento globular de adiponectina mejoró su respuesta insulínica. Ello, ha resaltado el papel positivo de la adiponectina para evitar o disminuir el riesgo de padecer síndrome metabólico.<sup>21</sup>

**Exceso de tejido adiposo y distribución anatómica.** La acumulación de tejido adiposo junto

con su distribución visceral son factores que aumentan el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad.<sup>53</sup> El índice cintura-cadera es un indicador útil para evaluar el riesgo metabólico incluso en niños y adolescentes mexicanos y diversos estudios han encontrado que a mayor grasa visceral o peritoneal existen menores concentraciones de adiponectina total.<sup>54,55</sup>

**Resistencia a la insulina.** Ésta es la disminución de la capacidad biológica que tiene la célula para responder a los efectos de la insulina, lo que predispone a la aparición de diabetes mellitus tipo 2; es considerada como un componente del síndrome metabólico.<sup>56</sup> Los estudios indican que a mayores concentraciones de glucosa e insulina, en sujetos con resistencia a la insulina, existen menores niveles séricos de adiponectina, independientemente de la edad, el sexo y la etnia.<sup>57</sup> Basándose en las correlaciones entre la relación de la adiponectina con el índice HOMA, que permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de las células  $\beta$ -pancreáticas mediante la concentración de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas, y la relación adiponectina/insulina/glucosa, se ha declarado a la adiponectina como un potente parámetro predictivo de sensibilidad insulínica.<sup>58</sup>

**Hipertensión arterial.** En población adulta e infantil se ha observado que la concentración de adiponectina disminuye conforme aumenta el nivel de presión arterial en sujetos con síndrome metabólico.<sup>59</sup> Un indicador clave podría ser la presión arterial diastólica ya que se observó que cuando ésta se encuentra elevada existen bajas concentraciones de la HMWAd en comparación con sujetos normotensos o aquellos que presentaban sólo elevación de la presión arterial sistólica.<sup>53</sup>

**Dislipidemias.** Las concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol LDL y triacilglicéridos, indicadores de riesgo cardiovascular y componentes del síndrome metabólico, también se relacionan con niveles bajos de adiponectina en comparación con aquellos con perfil normal de lípidos.<sup>60,61</sup> En jóvenes y adultos de ambos sexos se encontró una relación directa de la concentración de adiponectina con los niveles de colesterol HDL.<sup>59,62</sup> Por ello, los niveles de adiponectina podrían considerarse como un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

## ¿De qué dependen los niveles de adiponectina?

El nivel de la adiponectina plasmática oscila entre 0.5 y 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , tres veces más que la mayoría de las hormonas, y representa aproximadamente el 0.01% del total de las proteínas plasmáticas.<sup>20</sup> Su secreción y regulación están bajo un complejo control, observándose que su concentración puede aumentar por baja masa grasa, exposición al frío, adrenalectomía, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), ionomicina y tiazolidinedionas.<sup>63-65</sup> Por el contrario, la obesidad, TNF- $\alpha$ , glucocorticoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos y adenosina-monofosfato cíclica pueden disminuir sus niveles.<sup>66</sup> En general, los factores de los que dependen sus niveles se clasifican para su estudio en intrínsecos y extrínsecos.

### Factores intrínsecos

**Etnicidad.** Se ha visto que los japoneses tienen mayores concentraciones de adiponectina que los hispanoamericanos y que los afroamericanos.<sup>67-69</sup> En mujeres premenopáusicas afroamericanas se encontraron menores niveles comparados con los de euroamericanas.<sup>70</sup> Es posible que estas diferencias tengan su origen en otros aspectos metabólicos o que provengan de diferencias en el estilo de vida; sin embargo, también se pone a consideración el perfil genético de cada población. Es cierto que aun faltan estudios que afirmen o descarten la influencia de la etnia en las concentraciones séricas de adiponectina considerando a ambos sexos y diferentes grupos de edad.

### Factores genéticos

Los estudios hechos en familias indican que los factores genéticos regulan parcialmente la concentración de adiponectina, encontrándose involucradas varias regiones en los cromosomas 3, 5, 8, 9, 11, 14 y 15, aunque los mecanismos aun no son comprendidos totalmente.<sup>30,71</sup> Los resultados han mostrado que las variantes en el gen de adiponectina (ADIPOQ) tienen la mayor influencia en sus niveles plasmáticos.<sup>72</sup> Al estudiar este gen más a fondo se han encontrado numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que afectan diferencialmente a los individuos. Sin embargo, principalmente dos, rs2241766 y rs1501299, se asocian significativamente con los niveles circulantes de adiponectina, diabetes mellitus tipo 2, sensibili-

dad a la insulina y obesidad.<sup>73</sup> También se han encontrado SNPs en los genes codificantes de AdipoR1 y AdipoR2 que además de relacionarse con la concentración sérica de adiponectina, se relacionan con la acción de la insulina.<sup>74,75</sup> En la búsqueda de otros genes se encontró un SNP en el gen CDH13 que influye en los niveles de adiponectina, particularmente de la fracción HMWAd.<sup>71</sup> A medida que se esclarezcan los mecanismos involucrados en la acción de la adiponectina, surgirán nuevos genes con potencial terapéutico y la tecnología actual hará aun más fácil esta búsqueda.

**Sexo.** Los niveles de adiponectina y sus diferentes fracciones también varían según el sexo, puesto que se ha encontrado una mayor concentración en mujeres respecto a la de hombres. En estos últimos, hay un predominio de LMWAd, mientras que las mujeres tienen una distribución más equilibrada entre LMWAd y HMWAd.<sup>76</sup> En un estudio comparativo de los niveles de adiponectina en ratonas ovariectomizadas y ratones macho castrados se observó un aumento en esos últimos, pero que regresó a niveles normales al administrarles testosterona.<sup>77</sup> Estos resultados sugieren que las diferencias podrían deberse a los esteroides sexuales, especialmente a la testosterona.

**Factores endócrinos.** Las diferencias en las concentraciones de adiponectina asociadas al sexo, sugieren que las hormonas tienen un papel determinante en su regulación. En adolescentes, la concentración de adiponectina se relaciona negativamente con el nivel de testosterona.<sup>78,79</sup> También se ha observado que la insulina afecta el nivel de adiponectina al inhibir la expresión de AdipoR1, sin afectar a AdipoR2. In vitro, la prolactina y somatotropina también afectan negativamente la concentración de adiponectina.<sup>77</sup> Por el contrario, IGF1 incrementa la secreción de adiponectina y en ratones knock-out sin receptor de la hormona del crecimiento también se presentaron niveles circulantes elevados.<sup>80</sup> La adiponectina tiene un ciclo circadiano casi idéntico al del cortisol y la proteína de unión a leptina, lo que sugiere un posible papel inhibitorio de la leptina sobre la secreción de adiponectina.<sup>31</sup>

**Edad.** Se ha observado que la concentración de adiponectina disminuye conforme la edad aumenta replicándose estos resultados en poblaciones

tan disímiles como niños mexicanos y adultos japoneses.<sup>32,54,61</sup> Es natural concluir que si los niveles de hormonas esteroideas se relacionan con el nivel de adiponectina y éstos dependen de la edad, esta última sea un factor intrínseco regulador de la adiponectina.

### Factores extrínsecos

**Dieta y ejercicio.** Este es un campo que comenzó a explorarse recientemente. Se sabe que tras un ayuno prolongado aumenta el nivel de ARN mensajero de los receptores AdipoR1 y AdipoR2 tanto en músculo esquelético como en hígado y vuelven a su estado basal tras la ingestión de alimentos.<sup>81</sup> En ratones se observó que la vitamina E regula la expresión de adiponectina a través de un mecanismo que implica PPAR- $\gamma$ .<sup>82</sup> Respecto al estilo de vida, la acumulación de grasa visceral, la sobrealimentación e inactividad física, provocan una disfunción de adipocitos, causando la sobreexpresión de adipocitocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$  y disminuyendo la secreción de las defensivas como la adiponectina.<sup>83</sup>

**Fármacos.** El tratamiento con glucocorticoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, algunas tiazidas y AMPc disminuye la concentración de adiponectina en tanto que la administración de agonistas de PPAR como fibratos y tiazolidinedionas, producen el efecto contrario.<sup>84-86</sup> Algunos estudios han reportado que la fracción HMWAd aumenta ligeramente con la administración de bloqueadores de receptores de angiotensina, estatinas y secretagogos de insulina.<sup>87,88</sup> Un efecto similar se observó después de una terapia prolongada con ácido nicotínico y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al administrarles proglitazona, troglitazona o rosiglitazona.<sup>64,65</sup>

### Conclusiones

Las funciones antidiabéticas, anti-hipertensivas, anti-inflamatorias, anti-aterogénicas y anti-oncogénicas de la adiponectina, la colocan como una pieza clave en la relación de la obesidad con el síndrome metabólico y sus complicaciones. Si bien los mecanismos biológicos no están completamente dilucidados, es clara la importancia de su papel. La acumulación excesiva de tejido adiposo se asocia con niveles de adiponectina menores a los normales, lo que afecta sus funciones y en consecuencia comienzan a darse procesos fisiopatológicos. Aun falta más investigación para determinar si dichas funciones dependen principalmente de

la fracción HMWAd y cómo se relacionan sus niveles con la presencia de polimorfismos genéticos. La influencia de la dieta es un campo aun menos explorado, fértil en preguntas de investigación que tendrán que ser respondidas. Conforme avance el conocimiento en la adiponectina y sus mecanismos de acción, podrán plantearse estrategias terapéuticas ya sea dietéticas, farmacológicas o de estilo de vida, más efectivas que las actuales para prevenir y combatir la obesidad y el síndrome metabólico. Idealmente podrá predecirse la susceptibilidad que tiene un individuo de desarrollar complicaciones metabólicas para así plantear estrategias oportunas que las eviten o retarden. Con esto, se pretende allanar un poco este difícil panorama que deja la obesidad y sus complicaciones en un individuo y sociedad.

### Referencias

1. Cervera SB, Campos-Nonato I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gac Med Mex* 2010;146:397-407.
2. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin* 2005;19;124(10):388-95.
3. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):293-300.
4. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Ind Ped* 2010 Oct;47(10):829-39.
5. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4415.
6. Reyes CAD. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev Endocrinol Nut* 2007;15(3):149-55.

7. Campbell P, Dhand R, Friedman JM, Kopelman PG, Lowell BB, Spiegelman BM, et al. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:632-4.
8. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):293.
9. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007 Apr;56(4):901-11.
10. Bon GB. Adipose tissue: a multifunctional organ. *Giornale italiano di cardiologia* (2006). 2008 Apr;9(4 Suppl 1):23S-8S.
11. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nut Soc* 2001 Aug;60(3):329-39.
12. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54(9):1847-56.
13. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nut* 2008;100(02):227-35.
14. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Ind J Endocrinol Metabol*. 2012;16(1):116.
15. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Ind Ped* 2010;47(10):829-39.
16. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *Expert Rev Clin Immunol* 2007 Jan;3(1):39-46.
17. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Ather Thromb* 2011 Aug 24;18(8):629-39.
18. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Ather Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
19. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(3):267-78.
20. Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem* 2010;391(9):1005-18.
21. Lau WB, Tao L, Wang Y, Li R, Ma XL. Systemic adiponectin malfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Antiox Redox Signal* 2010 Oct 1;15(7):1863-73.
22. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10(3):269-79.
23. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96(9):939-49.
24. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010 Feb;37(1):11-32.
25. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91(12):5113-6.
26. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003 Jan 24;278(4):2461-8.
27. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Arahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calcitriol receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Inv* 2007;117(2):375-86.
28. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of

- Acrp30/adiponectin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004 Jul 13;101(28):10308-13.
29. Richards JB, Waterworth D, O'Rahilly S, Hivert MF, Loos RJF, Perry JRB, et al. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS genetics*. 2009;5(12):e1000768.
30. Jee SH, Sull JW, Lee JE, Shin C, Park J, Kimm H, et al. Adiponectin concentrations: a genome-wide association study. *Am J Hum Gen* 2010;87(4):545-52.
31. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioq Clín Latin* 2008;42(1):17-33.
32. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91(11):4415-23.
33. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Inv* 2006;116(7):1784.
34. 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 Metabol* 2001;86(5):1930.
35. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23(5):963-74.
36. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circ* 1999;100(25):2473-6.
37. Haluzíková D, Roubíček T, Haluzík M. Adiponectin and atherosclerosis. *Vnitr Lek* 2007;53(4):359.
38. Kintscher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol*. 2005;42:26-32.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circ* 2001;103(8):1057-63.
40. Li R, Wang WQ, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA, et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am J Physiol-Endocrinol Metabol* 2007;293(6):E1703.
41. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, Uribe M. Adiponectin, structure, function and pathophysiological implications in non-alcoholic fatty liver disease. *Mini Rev Med Chem* 2006;6(6):651-6.
42. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2004;24;101(8):2476-81.
43. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(3):1160-3.
44. Chen X, Wang Y. Adiponectin and breast cancer. *Med Oncol* 2010:1-8.
45. Kitayama J, Tabuchi M, Tsurita G, Ishikawa M, Otani K, Nagawa H. Adiposity and gastrointestinal malignancy. *Digest* 2009;79 Suppl 1:26-32.
46. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urol* 2005;65(6):1168-72.

47. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*. 2006;106(4):966-73.
48. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002;103(2):137-42.
49. 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* 2002;360(9326):57-8.
50. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004;53(2):123-30.
51. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endoc Rev* 2005;26(3):439-51.
52. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature medicine*. 2002;8(7):731-7.
53. Fujimatsu D, Kotooka N, Inoue T, Nishiyama M, Node K. Association between high molecular weight adiponectin levels and metabolic parameters. *J Ather Thromb* 2009;16(5):553-9.
54. Cruz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004 Jun;27(6):1451-3.
55. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(1):108.
56. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 7:19-24.
57. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocrine Journal*. 2006 Apr;53(2):247-54.
58. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is a useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357-62
59. Jeffery AN, Murphy MJ, Metcalf BS, Hosking J, Voss LD, English P, et al. Adiponectin in childhood. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(3):130-40.
60. Barja S, Acevedo M, Arnaiz P, Berrios X, Bambs C, Guzman B, et al. [Early markers for atherosclerosis and metabolic syndrome in children]. *Rev Med Chil* 2009;137(4):522-30.
61. Punthakee Z, Delvin EE, O'Loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91(6):2119-25.
62. Kuo SM, Halpern MM. Lack of association between body mass index and plasma adiponectin levels in healthy adults. *Int J Obes*. 2011;35(12):1487-94.
63. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(2):376-80.
64. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabol Clin Exp* 2002;51(3):314-7.

65. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51(10):2968-74.
66. Kim K, Kim JK, Jeon JH, Yoon SR, Choi I, Yang Y. c-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF-[alpha] in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;327(2):460-7.
67. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2015.
68. Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ, Rheeder P, Van Der Merwe L, Chetty N. The relationship between insulin sensitivity and serum adiponectin levels in three population groups. *Horm Metabol Res* 2005;37(11):695.
69. Hulver MW, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabol Clin Exp* 2004;53(1):1-3.
70. Lara-Castro C, Doud EC, Tapia PC, Munoz AJ, Fernandez JR, Hunter GR, et al. Adiponectin multimers and metabolic syndrome traits: relative adiponectin resistance in African Americans. *Obesity*. Silver Spring Med 2008 Dec;16(12):2616-23.
71. Ling H, Waterworth DM, Stirnadel HA, Pollin TI, Barter PJ, Kesäniemi YA, et al. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity* 2009;17(4):737-44.
72. Kaklamani V, Yi N, Zhang K, Sadim M, Offit K, Oddoux C, et al. Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. *Metabol Clin Exp* 2008;60(9):1234-43.
73. Esteghamati A, Mansournia N, Nakhjavani M, Mansournia MA, Nikzamir A, Abbasi M. Association of +45 (T/G) and +276 (G/T) polymorphisms in the adiponectin gene with coronary artery disease in a population of Iranian patients with type 2 diabetes. *Mol Biol Rep* 2011:1-7.
74. Stefan N, Machicao F, Staiger H, Machann J, Schick F, Tschrötter O, et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. *Diabetologia* 2005;48(11):2282-91.
75. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Rev* 2005;26(3):439-51.
76. Gnancinska M, Małgorzewicz S, Guzek M, Āysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol*. 2010;61(2):160-8.
77. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002 Sep;51(9):2734-41.
78. Bottner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(8):4053-61.
79. Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabol Clin Exp* 2004;53(10):1336-41.
80. Lin HV, Kim JY, Poci A, Rossetti L, Shapiro L, Scherer PE, et al. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice. *Diabetes* 2007;56(8):1969.
81. Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, et al. Serum adiponectin concentrations during a 72-hour fast in over- and normal-weight humans. *Int J Obes* 2005;29(8):998-1001.
82. Landrier JF, Gouranton E, El Yazidi C, Malezet C, Balaguer P, Borel P, et al.

- Adiponectin expression is induced by vitamin E via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Endocrinol* 2009;150(12):5318-25.
83. Cocate PG, Domingues SF, Natali AJ. Levels of adiponectin and exercise: associations with insulin sensitivity. *Rev Bras Cienc Esp* 2011;33(3):787-98.
84. Rosenson RS. Effect of fenofibrate on adiponectin and inflammatory biomarkers in metabolic syndrome patients. *Obes Silver Spring* 2009;17(3):504-9.
85. Godoy-Matos AF. Relação entre a Síndrome Metabólica, Teor de Gordura Intramiocelular e os Níveis Plasmáticos da adiponectina: papel da rosiglitazona; Relationship between metabolic syndrome intramyocellular lipid content and plasma levels of adiponectin: role of rosiglitazone: Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas; 2009.
86. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(2):376.
87. Nomura S, Inami N, Shouzu A, Omoto S, Kimura Y, Takahashi N, et al. The effects of pitavastatin, eicosapentaenoic acid and combined therapy on platelet-derived microparticles and adiponectin in hyperlipidemic, diabetic patients. *Platelets* 2009;20(1):16-22.
88. Fujita H, Fujishima H, Koshimura J, Hosoba M, Yoshioka N, Shimotomai T, et al. Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endoc J* 2005;52(4):427-33.