

Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular

Xavier Palomer^{a,b}, Antonio Pérez^{b,d} y Francisco Blanco-Vaca^{a,c}

^aInstitut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^bServei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^cServei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^dUniversitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Además, la adiponectina inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis, ya que reduce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, la transformación de macrófagos en células espumosas, la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proliferación de células de tejido muscular liso. Diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes tipo 2, o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática.

La cuantificación de la concentración de adiponectina plasmática podría permitir la caracterización de estos pacientes en función del riesgo de desarrollar complicaciones. Asimismo, cualquier fármaco que aumente la concentración de adiponectina o estimule su acción podría tener una potencial aplicación terapéutica en el tratamiento de estas enfermedades, pues esta adipocitocina, además de aumentar la sensibilidad a insulina, presenta propiedades antiinflamatorias.

Palabras clave: Adiponectina. Obesidad. Resistencia a insulina. Diabetes tipo 2. Aterosclerosis.

Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease

Adiponectin is a novel and important member of the adipocytokine family which has regulatory functions in the glucose and lipid metabolism. Adiponectin stimulates fatty acids oxidation, reduces plasma triglycerides, and improves glucose metabolism by increasing the insulin sensitivity. In addition, adiponectin inhibits the inflammatory process that accompanies atherogenesis, as it reduces the expression of endothelial adhesion molecules, macrophage-to-foam cell transformation, tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression in macrophages and adipocytes, and smooth muscle cell proliferation. Several insulin-resistant states, such as obesity and type 2 diabetes, or cardiovascular diseases, have been found to be associated with low levels of plasma adiponectin. Thus, therapeutic approaches aimed at increasing the adiponectin concentrations or the adiponectin tissue sensitivity and action could represent a novel treatment strategy for insulin resistance in type 2 diabetes and might have therapeutic implications as an anti-obesity drug or as an anti-atherogenic plasma protein.

Key words: Adiponectin. Obesity. Insulin resistance. Type 2 diabetes. Atherosclerosis.

Parte de la investigación de los autores sobre el tema revisado ha sido financiada por el FIS C03-08.

Correspondencia: Dr. A. Pérez.
Servei d'Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: aperez@hsp.santpau.es

Recibido el 2-7-2004; aceptado para su publicación el 22-9-2004.

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 subcutánea¹. 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^{1,3}.

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 movilizaba 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 adipocitocinas². 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 inflamatorias²⁻⁴. Las adipocitocinas principales son la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), el activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), la angiotensina, la adiposina, la resistina y la proteína estimuladora de la acilación^{2,4,5}.

El estudio de estas hormonas ofrece una nueva perspectiva en el estudio de la obesidad, y probablemente contribuya en el futuro a tipificar mejor el pronóstico y tratamiento del paciente obeso. De estas sustancias, la adiponectina es una

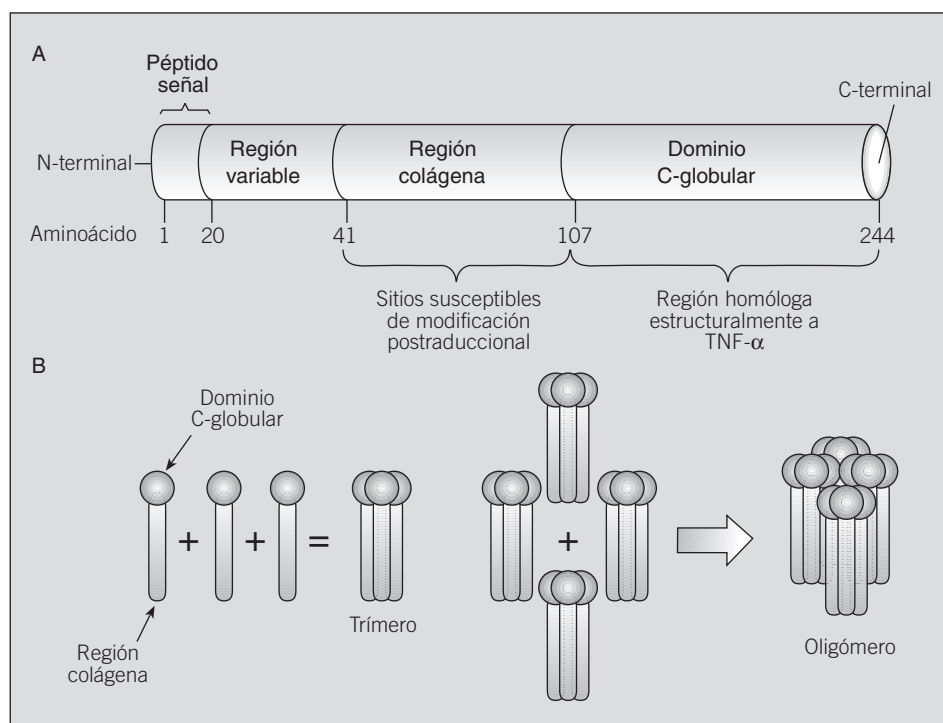


Fig. 1. A) Estructura primaria de la adiponectina humana. B) Modelo de ensamblaje de la adiponectina humana. La unidad estructural básica de la adiponectina es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de 3 monómeros mediante el dominio globular. Los trímeros de adiponectina pueden asociarse, a su vez, en grupos de 4 a 6 unidades mediante el dominio colágeno, formando oligómeros altamente estructurados.

de las más interesantes, por la creciente evidencia que la relaciona con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico y con la aterogénesis. En esta revisión nos centraremos en el papel de la adiponectina como nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

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, *apM1*⁶ y GPB287, o de ratón, *Acrp30*⁸ y *adipoQ*⁹. 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 (fig. 1 A): un péptido señal de 20 aminoácidos, una región N-terminal variable sin homología conocida, una región colágena y un dominio globular C-terminal^{2,4}. La adiponectina de mamíferos sufre un proceso postraduccional de hidroxilación y O-glucosilación¹⁰. 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^{4,10}. 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 función¹⁰. Así, el dominio globular sería importante para la estimulación de la oxidación de ácidos grasos en tejido muscular¹¹, mientras los he-

xámeros y oligómeros activarían la señalización a través del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B)¹². Por tanto, todos los procesos en que los multímeros de adiponectina sufren una interconversión tendrán importancia fisiológica¹⁰.

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 similares⁴. 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 éstos. La adiponectina es una proteína abundante en el plasma, pues se encuentra presente en concentraciones de 5-30 μ g/ml, lo que constituye aproximadamente el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas humanas²⁻⁵. 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 (tabla 1)⁴⁻¹³⁻¹⁵. La síntesis y secreción de adiponectina se regula por diferentes mecanismos (tabla 1). 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*². También los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) están implicados en la regulación de la síntesis de adiponectina². Así, por ejemplo, en modelos animales se ha descrito que los agonistas de PPAR α (fibratos) reducen la expresión de adiponectina en TAB¹⁶, mientras que los agonistas de PPAR γ (tiazolidinedionas o TZD) inducen su expresión¹⁷. Si bien se desconoce el proceso catabólico que sigue a la adiponectina plasmática, se ha

TABLA 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	↑
By-pass gástrico	↑
Tamaño de los adipocitos	↓
Resistencia a la insulina	↓
Diabetes tipo 2	↓
Enfermedad coronaria arterial	↓
Diabetes gestacional	↓
Tratamiento con TZD	↑
TNF- α , IL-6	↓
Catecolaminas	↓
Glucocorticoides	↓

TZD: tiazolidinedionas; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL-6: interleucina 6.

sugerido que el riñón estaría implicado en éste, pues los pacientes con insuficiencia renal grave presentan un notable aumento de esta proteína en el plasma².

Se han identificado 2 receptores de adiponectina, AdipoR1 y AdipoR2¹⁸. El AdipoR1 tiene una expresión ubicua, aunque es más abundante en el músculo esquelético, mientras que el AdipoR2 se expresa principalmente en el hígado¹⁸. Recientemente, también se ha demostrado la expresión de ambos receptores en células β pancreáticas, con valores de expresión parecidos o superiores a los descritos en el hígado o el músculo esquelético, respectivamente¹⁹. 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 globular¹⁸. Esta especificidad tisular en la distribución del receptor de adiponectina podría representar una vía para regular con precisión dos rutas fisiológicas relacionadas pero distintas.

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^{2,3,13}. 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 2²⁰. 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- α , la resistencia a la insulina y el incremento en la expresión de TNF- α podrían contribuir a este efecto². 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^{2,3}. La pérdida de peso corporal en ratones obesos también supone un incremento de la expresión de adiponectina, aunque éste sólo se produce en la adiposidad visceral, no en la subcutánea³. La misma asociación entre la adiponectina y la grasa visceral, pero no subcutánea, se ha observado en una población japonesa con diabetes tipo 2²¹.

La concentración de adiponectina en el plasma, además de correlacionarse negativamente con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal³, lo hace también negativamente con la concentración de triglicéridos²² y apolipoproteína B²³ en el plasma, mientras que es proporcional al colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)^{2,24}. Asimismo, se ha demostrado que la adiponectina reduce los valores plasmáticos de ácidos grasos libres y triglicéridos en modelos animales de obesidad e hiperlipemia². 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)¹⁷.

Los estudios realizados con ratones Agouti Yellow A^{y/a} han demostrado que la administración de adiponectina no modifica la ingestión de alimentos en estos animales²⁵. 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 ingesta²⁵. 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 corporal²⁶. Esta discrepancia se podría explicar porque la fuente de adiponectina recombinante fue diferente en los 2 estudios: en el primer caso fue expresada en bacterias²⁵, mientras que en el segundo lo fue en células de mamíferos²⁶.

El tratamiento de ratones obesos Agouti Yellow A^{y/a} con adiponectina produce un aumento de glucosa, insulina y triglicéridos, reduce el peso del TAB y aumenta la actividad simpática²⁵. 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 obesidad²⁵. Además, la pérdida de peso corporal sería consecuencia de una reducción en la adiposidad visceral, en contraposición a la subcutánea²⁵.

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^{1,26}. Los valores de adiponectina se han correlacionado con un mayor o menor grado de resistencia a la insulina en población india americana y caucásica^{23,27,28}. 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^{14,27,28}. 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^{15,29,30}. Stefan et al³¹ 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 adiponectina³².

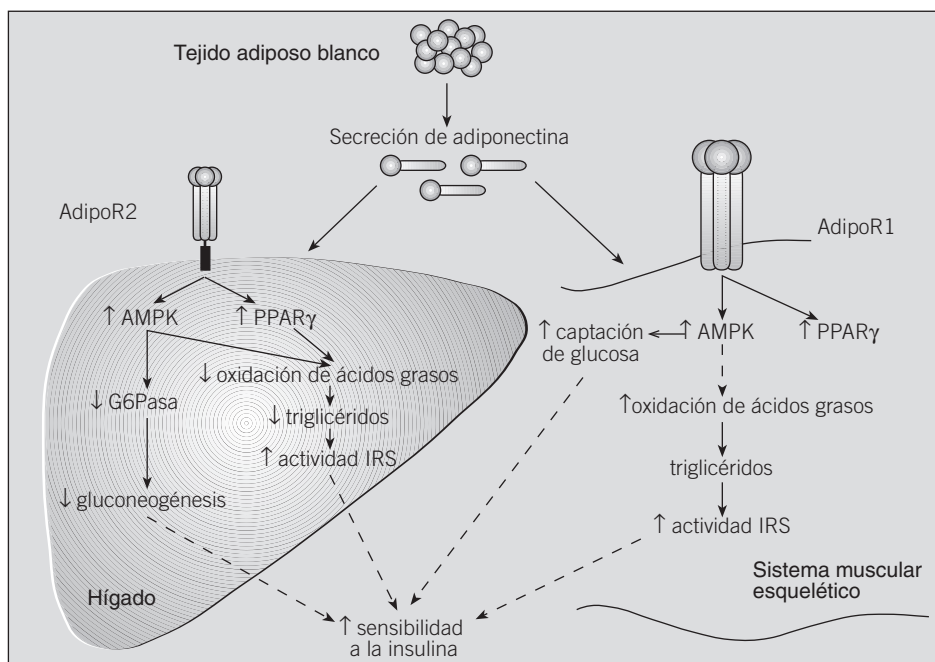


Fig. 2. Mecanismo de acción de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular esquelético. AMPK: 5'-AMP cinasa; G6Pasa: glucosa 6-fosfatasa; IRS: sustrato receptor estimulado por insulina; PPAR: receptores activados del peroxisoma proliferador.

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 deficiencia³³. 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^{2,33}. 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 viral²². 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 hiperinsulinemia²⁴. Algunos autores también han sugerido que el tratamiento con adiponectina podría ser útil en pacientes con lipodistrofia viral²².

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 bajas⁴. 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 sangre⁴. En 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 insulina³⁴. 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 2³⁵. 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 adiponectina¹³. 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 adiponectina³². Además, los individuos que presentan valores séricos bajos de adiponectina debido a la extraña mutación I164T muestran características del síndrome metabólico y enfermedad aterosclerótica^{36,37}. También hay un polimorfismo T→G silencioso en el exón 2, muy común, que se ha asociado con variaciones en las concentraciones plasmáticas de adiponectina³⁸. 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 asociación³⁹. También el polimorfismo 276 (G→T) en el gen de la adiponectina se asocia con un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, aunque sólo en pacientes con la variante 12Aa de PPARγ, mientras que el polimorfismo -4034 (C→C) se asocia con un riesgo menor⁴⁰. 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^{4,41}.

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 plasma¹. 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-1⁴². 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^{1,42}.

En resumen, el efecto sensibilizador a la insulina de la adiponectina se derivaría de 4 posibles mecanismos distintos (fig. 2): a) aumento de la oxidación de lípidos; b) mejora de

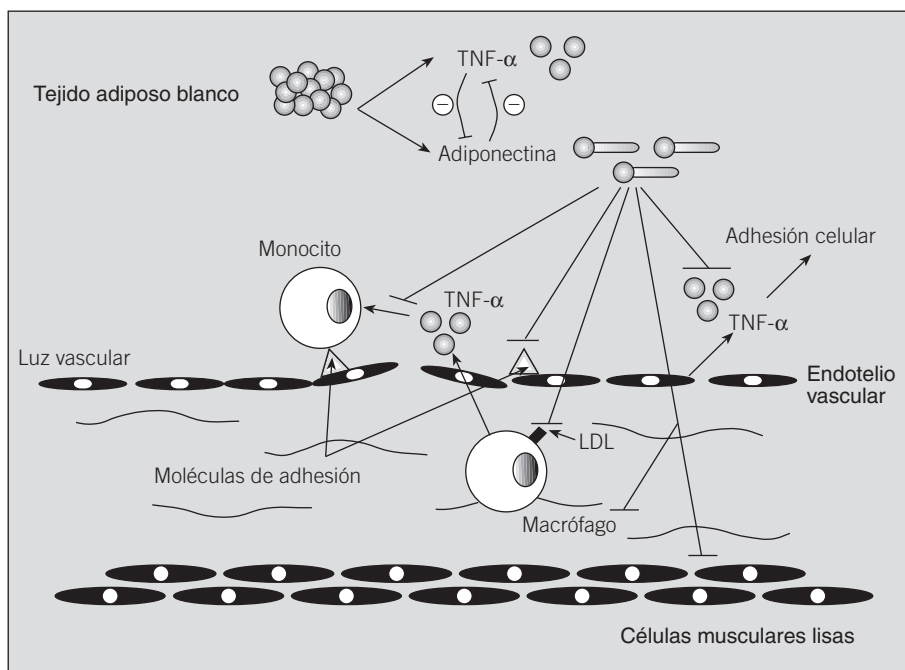


Fig. 3. Efectos antiaterogénicos de la adiponectina. La adiponectina reduce el proceso aterogénico principalmente porque: a) inhibe la expresión de moléculas de adhesión y evita la adhesión de monocitos; b) impide la captación y acumulación de lipoproteínas de baja densidad modificadas en macrófagos por inhibición del receptor SR-A1, y c) reduce la capacidad proliferativa de células musculares lisas y macrófagos. TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

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- α en el tejido adiposo².

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 adiponectina⁵.

Las TZD (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas sintéticos específicos de PPAR γ . PPAR γ 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^{1,4}. 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^{1,4,43}. 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 γ , estimulando globalmente el almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos, la reducción de los triglicéridos plasmáticos y el aumento de las HDL^{1,5}. 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 TZD¹.

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 me-

dante 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 2². Es probable, pues, que este aumento de adiponectina producido por las TZD sea un efecto secundario de la activación indirecta por PPAR γ del mismo promotor de la adiponectina⁴² o de la inducción de la expresión de AdipoR2⁴⁴. El hecho de que las TZD tengan un amplio espectro de actividades a pesar de activar un receptor predominante en tejido adiposo (PPAR γ) 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 adiposo¹.

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^{3,43}. Ello es debido a la secreción de diferentes adipocitocinas (IL-6, TNF- α , leptina, adiponectina), que son determinantes tanto en la regulación del proceso aterogénico como en la resistencia a la insulina⁴³. Así, por ejemplo, en la enfermedad coronaria arterial se han detectado valores plasmáticos bajos de adiponectina⁴⁵. Diferentes estudios han demostrado que la adiponectina posee propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias y puede regular negativamente el proceso aterogénico.

El TNF- α es un factor regulador clave en el metabolismo de los adipocitos, ya que disminuye la lipogénesis y aumenta la lipólisis. El TNF- α también regula la formación de leptina y PAI-1¹ 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 insulina¹⁶. La adiponectina y el TNF- α parecen inhibir mutuamente su

producción en el tejido adiposo y, además, la adiponectina puede contrarrestar los efectos proinflamatorios de TNF- α en células vasculares (fig. 3)⁴⁶. Por tanto, la resistencia a la insulina inducida por TNF- α podría explicarse parcialmente por la inhibición de la secreción de adiponectina².

La adiponectina también suprime la secreción y señalización de TNF- α en cultivos celulares de macrófagos y células endoteliales, e inhibe el proceso de adhesión celular^{2,4}. Este efecto resulta de la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, como por ejemplo VCAM-1 (molécula de adhesión a células vasculares 1), selectina-E e ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular 1)^{45,47,48}. El TNF- α aumenta, mientras que la adiponectina reduce la expresión de estas proteínas en las células endoteliales⁴⁷. 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)⁴⁸.

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 fosforilización de I κ B inducida por TNF- α (lo que impide la degradación de este inhibidor de NF- κ B) y la activación posterior de NF- κ B en células endoteliales, a través de la proteína cinasa A AMP cíclica^{45,49}.

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^{45,50}. La IL-6, que es un regulador de la producción hepática de PCR, también presenta una correlación negativa con la adiponectina⁵¹. 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*⁵², aunque la adiponectina no modifica la expresión de la IL-6 en macrófagos inducidos con lipopolisacáridos⁵³. Tal vez la adiponectina inhibe indirectamente la IL-6 y la PCR mediante la inhibición de la producción de TNF- α , aunque todavía no se han encontrado evidencias de que los valores de adiponectina y TNF- α estén correlacionados en el plasma humano³.

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^{45,53,54}. 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^{3,23}. 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^{3,23,45}, 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 espumosas⁵⁵.

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- α), así

como una reducción de la citocina antiinflamatoria IL-10^{56,57}. El aporte de dietas ricas en grasas induce un aumento de IL-6, IL-18, TNF- α 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 fibras⁵⁶.

En resumen, la adiponectina puede, como mínimo, retrasar el proceso aterogénico mediante la inhibición de la adhesión de monocitos, la reducción de su capacidad fagocítica y la disminución de la acumulación de lipoproteínas modificadas en la pared vascular (fig. 3).

Perspectivas futuras: posibles aplicaciones terapéuticas

En la mayoría de los países europeos, la obesidad ha aumentado entre un 10 y un 40% en los últimos 10 años y se ha convertido actualmente en la segunda causa prevenible de muerte, después del tabaquismo. Diferentes factores socioculturales, como el mayor acceso a la comida, el mayor contenido en grasas de éstas y el sedentarismo, han contribuido a que esta enfermedad tenga características de epidemia. La caracterización de los pacientes sobre la base del riesgo de desarrollar complicaciones y de predicción de la respuesta a las diferentes terapias disponibles debe considerarse una prioridad para mejorar el manejo de estos enfermos. Por ejemplo, la asociación entre los valores bajos de adiponectina y obesidad, resistencia a la insulina, la enfermedad coronaria arterial y la dislipemia indica que la cuantificación de esta proteína en el plasma podría ser un nuevo marcador biológico para el síndrome metabólico y las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas⁴.

Dado el papel crucial de la obesidad en el desarrollo de la resistencia a la insulina, cualquier aproximación encaminada a atenuar el apetito y/o aumentar el gasto energético puede ser de gran utilidad para el tratamiento y la prevención de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Por todos sus efectos potencialmente beneficiosos descritos con anterioridad, cualquier fármaco o actuación que aumente la concentración o estimule la secreción y/o acción de la adiponectina podría tener una gran significación clínica en la prevención y el tratamiento de las enfermedades asociadas con la resistencia a la insulina, principalmente la obesidad, la lipodistrofia, la dislipemia y la diabetes tipo 2. La adiponectina es una molécula con un elevado potencial para su uso como fármaco en la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2 y del síndrome metabólico, ya que, además del efecto sobre la glucemia, los triglicéridos y los ácidos grasos libres²⁶, tiene efectos de gran valor terapéutico en estos pacientes, como la reducción del peso corporal y la inhibición del proceso aterogénico.

Los efectos farmacológicos de la adiponectina ya han sido estudiados sobre animales y en cultivos celulares *in vitro*, mediante el uso de una amplia variedad de productos recombinantes. En general, todos estos estudios han demostrado que la administración de adiponectina mejora la tolerancia a la glucosa y aumenta el metabolismo de los ácidos grasos, aunque hay algunos datos contradictorios. El dominio globular ha demostrado tener un efecto más potente que la proteína entera en cuanto a la mejora de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en ratones obesos, ya sea inducidos por una dieta rica en grasas o por transgénesis¹⁷. No obstante, algunos estudios no han conseguido reducir los valores de glucosa circulante mediante el uso de adiponectina globular recombinante en modelos animales de diabetes tipo 1 y 2, aunque sí lo ha hecho la forma entera de adiponectina⁵⁸. Permanece aún por determinar si la adiponectina puede usarse de forma

efectiva y segura como agente farmacológico y, por tanto, son necesarios más estudios para poder determinar su posible aplicación terapéutica.

Conclusiones

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. La identificación de los pacientes con mayor riesgo para desarrollar las complicaciones, así como su prevención y tratamiento, constituyen aspectos de mayor relevancia.

La adiponectina es una adipocitocina específica de adipocito que está implicada en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como de la biología vascular. En la actualidad, la adiponectina se considera como un componente de la comunicación entre el adipocito, los tejidos sensibles a la insulina y la función vascular.

En humanos, 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, pues valores reducidos de ésta se han asociado con la resistencia periférica a la insulina presente en la diabetes mellitus tipo 2 y la lipodistrofia. También se ha descrito la presencia de hipoadiponectinemia en pacientes con enfermedad cardiovascular. 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 reduce la producción de glucosa y aumenta el catabolismo lipídico en el hígado, lo que provoca un descenso de la concentración de glucosa y ácidos grasos libres en la sangre. Además, la adiponectina reduce la producción de triglicéridos y aumenta la oxidación lipídica en el músculo. La producción de adiponectina humana es estimulada por IGF-1 y activadores de PPAR γ (TZD), e inhibida por TNF- α , glucocorticoides y agonistas betaadrenérgicos. Dado que la adiponectina mejora la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina, el efecto de las TZD 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, además de poseer una capacidad sensibilizadora a la insulina, presenta propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. Estas propiedades antiinflamatorias incluyen la supresión de la fagocitosis de macrófagos y la inhibición de la formación de células espumosas, la reducción de la secreción de TNF- α , la migración de células musculares lisas a la pared arterial y el bloqueo de la adhesión, así como su posterior activación, de monocitos y macrófagos a células endoteliales.

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. Así, por ejemplo, ya se ha descrito que la adiponectina recombinante, además de inhibir las vías proinflamatorias, aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la tolerancia a la glucosa en distintos modelos animales. No obstante, aún permanecen por elucidar los mecanismos mediante los cuales la adipo-

nectina es sintetizada y secretada, así como las señales que regulan la expresión de adiponectina en los adipocitos. Por tanto, la caracterización adecuada de las funciones de la adiponectina posiblemente permitirá identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y, por tanto, priorizar las intervenciones, así como desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-45.
- Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55RA-61.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-6.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong APS, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by anti-diabetic therapy. *Diabetes* 2003;52:667-74.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
- 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* 1996;20:803-12.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
- 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* 2002;277:19521-9.
- 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* 2001;98:2005-10.
- Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF- κ B signalling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002;277:29359-62.
- 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* 1999;257:79-83.
- Snehalatha 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* 2003;26:3226-9.
- Hanley AJG, Connelly PW, Harris SB, Zimman B. Adiponectin in a native Canadian population experiencing rapid epidemiological transition. *Diabetes Care* 2003;26:3219-25.
- 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* 2001;286:735-41.
- 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* 2001;7:941-6.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
- Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic β cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1118-22.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier 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* 2001;50:1126-33.
- 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* 2003;52:1274-8.
- 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* 2001;86:4321-5.
- Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53:S143-51.

24. 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* 2000;20:1595-9.
25. 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 (A^{Y/a}) obese mice. *Diabetes* 2003;52:2266-73.
26. Sánchez-Recalde Á, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:751-63.
27. 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* 2002;360:57-8.
28. 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* 2003;361:226-8.
29. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
30. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:799-800.
31. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care* 2003;26:3315-9.
32. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Noriaki M, Tanaka S, Hishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-6.
33. 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* 2002;8:731-7.
34. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999;146:609-20.
35. 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* 1999;892:119-26.
36. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;51:536-40.
37. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
38. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:37-41.
39. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003;362:1431-2.
40. Hu FB, Doria A, Li T, Meigs JB, Liu S, Memisoglu A. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:209-13.
41. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
42. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14-23.
43. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 2001;414:821-7.
44. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staelos B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:151-8.
45. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344:1-12.
46. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000;32:548-54.
47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
48. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:264-71.
49. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signalling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
50. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir Res* 2001;89:763-71.
51. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CJ, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the PIMA Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745-51.
52. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:1045-50.
53. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
54. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, acts as a platelet-derived growth factor-BB binding protein, and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
55. 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. *Circulation* 2001;103:1057-63.
56. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1135-40.
57. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3864-6.
58. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.