

## LA ADIPONECTINA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD: DR. JEKYLL & MR. HYDE\*

DOCTOR D. JUAN J. DÍEZ  
Académico de Número de la Sección de Medicina  
de la Real Academia de Doctores de España

### INTRODUCCIÓN

En nuestros días trastornos tan comunes como la obesidad, la hipertensión arterial, la hiperglucemia o la dislipemia aterogénica son condiciones patológicas que amenazan seriamente la salud de las poblaciones en países desarrollados. Estos cuatro jinetes del Apocalipsis de los tiempos modernos parecen compartir una raíz etiopatogénica común en la resistencia a la insulina. Sin embargo, hasta fechas relativamente recientes no hemos sido capaces de comprender las interacciones mutuas entre estos cuatro elementos. Hoy en día, parece claro que la adiposidad excesiva y las anomalías en la producción de sustancias metabólicamente activas pueden ser factores causales o contribuyentes a la morbilidad y mortalidad asociada a los procesos mencionados.

El patólogo Giovanni Battista Morgagni publica en 1761 su famosa obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, donde describe las bases anatómicas de muchas enfermedades e identifica la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis. En 1923, Kylin (1) describe la asociación de hipertensión, hiperglucemia y gota. En 1963, Reaven y colaboradores (2) describieron que los pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo presentaban, en comparación con sujetos control, glucemias basales más elevadas, hipertrigliceridemia y deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Más adelante, en 1988, el mismo autor (3) observó que varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia) tendían a estar juntos. A este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular. Reaven y otros postularon posteriormente que la resistencia de insulina era la base del síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina. Fue finalmente en 1998 cuando la Organización Mundial de la Salud introdujo el término *síndrome metabólico* como entidad diagnóstica con criterios definidos. El *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) usó este término en su informe de 2002, y estableció los criterios diagnósticos más utilizados en la actualidad (4). El síndrome metabólico se diagnostica por la presencia de tres de los cinco criterios que aparecen en la tabla 1 y es considerado un factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular y, a su vez, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en países desarrollados (5).

---

\* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores de España el 1 de junio de 2011.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III

Factor de riesgo	Valor de definición
Obesidad abdominal medida por circunferencia de la cintura	
Hombres	>102 cm
Mujeres	>88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol-HDL	
Hombres	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg
Glucosa en ayunas	≥ 110 mg/dl

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

HDL: lipoproteínas de densidad alta.

Desde hace años sabemos que hay una relación independiente entre la presencia de hipercolesterolemia o hipertensión y la mortalidad cardiovascular. Pero ahora sabemos que la obesidad y la hiperglucemia son también condicionantes independientes de una reducción de la supervivencia. Pondré sólo dos ejemplos aparecidos en la literatura reciente. En un estudio se analizaron datos de 1,46 millones de personas, de 19 a 84 años de edad, con índice de masa corporal medio de 26,2 kg/m<sup>2</sup>. El seguimiento medio fue de 10 años y se valoró la mortalidad por todas las causas ajustada a edad, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, nivel educativo y estado civil. Los resultados mostraron que el riesgo relativo de mortalidad se incrementaba a medida que aumentaba el grado de obesidad, siendo de 1,44 para personas con índice de masa corporal comprendido entre 30,0 y 34,9 kg/m<sup>2</sup>, 1,88 cuando este índice era de 35,0 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>, y de 2,51 para personas con obesidad mórbida (6). Otro análisis de 820.900 personas, con edad media de 55 años, demostró que la diabetes se asociaba a mortalidad prematura, pero que esta asociación no era sólo con la mortalidad por causa vascular, sino también con la mortalidad por cáncer y por otras causas no vasculares. Además se demostró una asociación entre glucosa basal y riesgo de muerte con independencia de la presencia de diabetes previamente conocida (7).

Hoy en día es indiscutible que el tejido adiposo es un sistema central en la génesis del riesgo cardiovascular. Este tejido no es un mero depósito pasivo de energía en forma de grasa, sino que es un sistema hormonalmente muy activo. Las moléculas biológicamente activas producidas en este tejido con capacidad para influir en la función y estructura de otros tejidos reciben el nombre de *adipocitoquinas*. Algunos ejemplos bien conocidos de estas sustancias son la leptina, el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), la resistina y la interleucina-6. A modo de ejemplo, la leptina es una pieza básica en la regulación del apetito y es considerada una señal fundamental de saciedad. Además, posee un gran número de funciones entre las que se encuentran la regulación de la hematopoyesis y de la función reproductora. La sobreproducción de TNF $\alpha$  se ha asociado a la resistencia a la insulina de la obesidad. El PAI-1 es un factor causal bien conocido de trombosis vascular. La resistina se ha identificado recientemente como una proteína con capacidad de reducir la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en modelos murinos (8).

La adiponectina es una hormona producida por el tejido adiposo descubierta a mediados de los años noventa por cuatro grupos independientes de investigadores (9-12). En el presente trabajo se revisan sus propiedades biológicas, se detalla su importancia en la clínica humana, se analizan los hallazgos epidemiológicos más recientes relacionados con esta nueva hormona y se formulan, finalmente, hipótesis explicativas de los desconcertantes resultados de las investigaciones epidemiológicas.

## BIOLOGÍA DE LA ADIPONECTINA

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos, producto del gen *apM1*, situado en la región cromosómica 3p27. Se expresa de forma casi específica en el tejido adiposo y es segregada predominantemente a partir de la grasa del compartimento intraabdominal (9,13,14). Es el péptido hormonal circulante más abundante de todos los segregados por el adipocito.

La adiponectina pertenece a la superfamilia del colágeno y guarda homología estructural con el colágeno VIII y X y con el factor C1q del complemento. En su estructura primaria presenta cuatro dominios: una secuencia señal en el extremo N-terminal, una región variable que es específica de especie, un dominio colágeno (con repeticiones de las secuencias Gly-X-Pro o Gly-X-Y) y, finalmente, un dominio globular (9,10). La estructura cristalina del dominio globular es homotrimérica con un núcleo hidrofóbico formado por interacción de tres monómeros que presenta homología con citoquinas triméricas de la familia del TNF $\alpha$ . La adiponectina no circula de una forma homogénea, sino que lo hace en diversas formas moleculares. La forma trimérica es conocida como adiponectina de bajo peso molecular. La forma hexamérica constituye la adiponectina de peso molecular intermedio, mientras que las formas que incluyen 12 a 18 monómeros son conocidas como adiponectina de alto peso molecular. Además de estas formas, en la circulación se detectan también fragmentos globulares de adiponectina (9,10,15). La adiponectina endógena se modifica también de forma postsintética en ocho isoformas diferentes mediante distintos procesos que incluyen la hidroxilación y la glicosilación. Seis isoformas se encuentran glicosiladas en cuatro residuos lisina localizados en el dominio colágeno (16).

Los animales *knock-out* para adiponectina presentan niveles elevados de RNA mensajero de TNF $\alpha$  en el tejido adiposo y aumento de los niveles de TNF $\alpha$  plasmático. Estas modificaciones en el patrón de secreción de adipocitoquinas se acompañan de cambios vasculares como un engrosamiento importante de la neointima vascular, aumento de la proliferación de fibras musculares lisas vasculares en arterias con lesión mecánica y de alteraciones bioquímicas como intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (17-19).

## FARMACOLOGÍA DE LA ADIPONECTINA

Los primeros estudios sobre la administración de adiponectina a dosis farmacológicas en animales de experimentación mostraron que esta proteína inducía dos tipos de efectos, unos predominantemente metabólicos y otros antiinflamatorios y antiaterogénicos (tabla 2). Entre los primeros destaca la pérdida de peso, reducción de la concentración plasmática de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos, así como un estímulo de la quinasa de proteína activada por 5'-AMP (AMPK) y un incremento en la acción de la insulina (20-22). Entre los efectos antiinflamatorios podemos mencionar la reducción de la producción de TNF $\alpha$  en el sistema de monocitos-macrófagos, la atenuación de los efectos biológicos del TNF $\alpha$ , la dis-

TABLA 2. Resumen de los efectos metabólicos, antiinflamatorios y vasculares de la adiponectina

<i>Efectos metabólicos</i>	<i>Efectos antiinflamatorios</i>	<i>Efectos vasculares</i>
Activación de la proteína-quinasa activada por AMP	Reducción de la expresión de RNAm de TNF $\alpha$	Supresión de la proliferación y migración de fibras musculares lisas vasculares
Inhibición de la acetil-coenzima A carboxilasa	Reducción de los niveles de TNF $\alpha$	Inhibición del acúmulo de lípidos en macrófagos
Estímulo de la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo	Supresión de la formación de colonias leucocitarias e inhibición de la actividad fagocítica	Estímulo de la producción de NO en el endotelio vascular in vitro
Reducción de ácidos grasos libres circulantes	Inhibición de la inducción del factor nuclear $\kappa$ B por TNF $\alpha$	Protección contra el desarrollo de aterosclerosis en ratones susceptibles
Estímulo de la captación de glucosa en el músculo	Inhibición de la señalización del factor nuclear $\kappa$ B endotelial	Supresión de la expresión del receptor scavenger clase A en macrófagos
Supresión de la producción hepática de glucosa	Reducción de la expresión de molécula de adhesión celular vascular-1, E-selectina y molécula de adhesión intercelular-1	Supresión de la expresión de factores de crecimiento en células endoteliales
Disminución de la glucosa plasmática	Inhibición de la adhesión de monocitos a células endoteliales	Inhibición de formación de trombos y agregación plaquetaria
Mejoría de la resistencia a la insulina	Inhibición de la transformación de macrófagos humanos en células espumosas	
Estímulo de la secreción de insulina		
Estímulo de la captación de glucosa en adipocitos		
Reducción del contenido en triglicéridos del hígado y músculo esquelético		

minución de la síntesis de DNA inducida por factores de crecimiento en células musculares lisas, la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión y la inhibición de la actividad fagocítica (17,23-27). La consecuencia final de todos estos efectos es una reducción de muchos de los procesos biológicos que conducen a la formación de placas de ateroma.

Estas acciones de la adiponectina se desarrollan a través de la interacción de dos receptores que han sido clonados recientemente (28), denominados AdipoR1, de predominio en el músculo esquelético y AdipoR2, predominante en el hígado. Ambos son proteínas con siete dominios transmembranosos. Estos receptores han sido también demostrados en muchos otros órganos como el páncreas, sistema vascular, corazón, hueso y sistema nervioso (29). De una forma simplificada, la activación de estos receptores conduce a un incremento de actividad del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-quinasa), lo que favorece la captación de glucosa e incrementa, por tanto, la sensibilidad a la insulina. La proteína transportadora de ácidos grasos 1 (FATP-1) es también estimulada, con lo que se incrementa la oxidación de los ácidos grasos y su aclaramiento del plasma. Otros mecanismos que participan en la acción de la adiponectina son la expresión aumentada de genes que participan en la  $\beta$ -oxidación, el incremento de la fosforilación de tiroxina estimulada por insulina de moléculas de señalización, la activación de AMPK, la estimulación de la fosforilación de la carboxilasa del acetil-coenzima A y la disminución de las moléculas que participan en la gluconeogénesis hepática (19).

## LA ADIPONECTINA DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

La adiponectina presenta peculiaridades que resultan llamativas desde el punto de vista clínico. En primer lugar, es una proteína muy abundante en el plasma humano, ya que constituye aproximadamente un 0,01% de las proteínas totales. Su concentración plasmática es aproximadamente tres órdenes de magnitud superior a la de la mayoría de las hormonas (30). En segundo lugar, esta hormona presenta importantes asociaciones con diversos procesos patológicos implicados o directamente relacionados con el riesgo cardiovascular y la enfermedad cardiovascular, como veremos a continuación (tabla 3).

### Adiponectina y obesidad

Al contrario de lo que sucede con otras adipocitoquinas, la obesidad se asocia a una reducción de la expresión de adiponectina en diversas especies animales. En la especie humana, multitud de estudios clínicos han demostrado que existe una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y diversas medidas de adiposidad, como la masa grasa corporal, el índice de masa corporal, la grasa intraabdominal y el índice cintura-cadera (14,30-36). Además, los sujetos obesos presentan menores niveles de RNA mensajero de adiponectina que los delgados (37). Cuando se evaluaron varones con similar grado de obesidad pero con diferente distribución de la grasa, se demostró que los niveles de adiponectina son inferiores en obesos con acúmulo de grasa visceral (36). Esta diferencia tiene su trascendencia ya que se ha demostrado que el tejido adiposo visceral es más resistente a la insulina y más sensible a hormonas lipolíticas, por lo que presenta una mayor capacidad de liberación de ácidos grasos libres al sistema portal. La infiltración por macrófagos y la liberación de adipocitoquinas proinflamatorias también es propia del tejido adiposo visceral que es el predominante en la obesidad llamada central o abdominal.

TABLA 3. *Asociaciones entre adiponectina y distintos procesos implicados en el riesgo metabólico y cardiovascular*

---

#### **Adiponectina y obesidad**

Correlación negativa con todos los marcadores de obesidad  
Menores niveles de RNA mensajero de adiponectina en la obesidad  
Niveles de adiponectina inferiores en obesidad abdominal

#### **Adiponectina e hiperglucemia**

Correlación negativa con estimadores de sensibilidad a insulina  
Menores concentraciones plasmáticas en pacientes con diabetes tipo 2  
Menores niveles en diabéticos con cardiopatía isquémica  
Mayor riesgo de desarrollo de diabetes en sujetos con hipoadiponectinemia  
Asociaciones genéticas entre adiponectina y diabetes tipo 2

#### **Adiponectina e hiperlipemia**

Correlación negativa con colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos  
Correlación positiva con colesterol-HDL y apoproteína A-I

#### **Adiponectina e hipertensión arterial**

Reducción de niveles en hipertensos  
Correlación negativa con presión arterial sistólica, diastólica y media  
Menores niveles en hipertensos con resistencia a la insulina  
La hipoadiponectinemia predice el desarrollo de hipertensión

#### **Adiponectina y hepatopatía**

Menores niveles en esteatosis hepática no alcohólica  
Correlación negativa con número de criterios de síndrome metabólico

#### **Adiponectina y otros procesos patológicos**

Asociación negativa con marcadores de inflamación  
Descenso de niveles en mujeres con síndrome de ovario poliquístico  
Asociación negativa entre niveles de adiponectina y algunos tumores

---

#### **Adiponectina e hiperglucemia**

Las relaciones entre adiponectina y el metabolismo de la glucosa se han estudiado por diversos procedimientos. Empleando el modelo mínimo de cinética de glucosa en un grupo de 182 sujetos normales, Cnop y colaboradores (14) demostraron una correlación significativa entre adiponectina y sensibilidad a la insulina. El método del clamp euglucémico hiperinsulinémico fue empleado por Weiss *et al.* (38) para mostrar también una correlación positiva entre la adiponectina y la sensibilidad a la insulina en un grupo de 22 adolescentes. Analizando sujetos no diabéticos con diferentes grados de sensibilidad

a la insulina, Kern *et al.* (37) observaron que los niveles de adiponectina fueron dos veces más elevados en sujetos no diabéticos sensibles a la insulina que en los resistentes a esta hormona.

Cuando se comenzaron a estudiar sujetos con diabetes se pudo apreciar que tanto los hombres como las mujeres con esta enfermedad presentaban unas concentraciones plasmáticas de adiponectina significativamente inferiores a las presentes en sujetos sanos. Además, los diabéticos con cardiopatía isquémica presentaron niveles también inferiores a los de diabéticos sin cardiopatía (39). La relación entre adiponectina y diabetes tipo 2 ha sido posteriormente estudiada por diversos grupos de investigación. En un análisis prospectivo de 978 sujetos durante 5 años se observó que los que desarrollaron diabetes al cabo de este tiempo presentaron niveles de adiponectina más bajos que los que no desarrollaron la enfermedad, con lo que la adiponectina parecía comportarse como un factor de riesgo independiente para la progresión a diabetes tipo 2 (40). En un estudio prospectivo que incluyó 3599 hombres no diabéticos, de 60 a 79 años de edad, y con un seguimiento medio de 5 años, Wannamethee *et al.* (41) observaron que los 108 hombres que desarrollaron diabetes incidente presentaron unas concentraciones de adiponectina significativamente inferiores a los de los participantes en el estudio que no desarrollaron diabetes al final del seguimiento. Además, las relaciones entre adiponectina y diabetes se ven reforzadas por las asociaciones de varias mutaciones del gen de la adiponectina con la presencia de diabetes tipo 2 en humanos (42).

### **Adiponectina e hiperlipemia**

Los estudios clínicos también han mostrado relaciones entre los niveles de adiponectina y el perfil lipídico en diferentes poblaciones. En concreto en sujetos no diabéticos se ha demostrado una correlación negativa de las concentraciones de adiponectina con las de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja (LDL) y triglicéridos, así como una correlación positiva entre los niveles de esta hormona y las concentraciones de colesterol-HDL y de apoproteína A-I. En pacientes diabéticos se ha descrito también una correlación negativa entre adiponectina y triglicéridos y una correlación positiva entre adiponectina y colesterol-HDL. La asociación con colesterol-HDL es independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal e insulinemia (14,32,33,39,43).

### **Adiponectina e hipertensión arterial**

Las concentraciones de adiponectina se encontraron reducidas en un grupo de 33 pacientes con hipertensión esencial (44). Se observó una correlación negativa con la presión arterial sistólica, diastólica y media (44). Posteriormente, Furuhashi *et al.* (45) mostraron que los pacientes hipertensos con resistencia a la insulina presentaban niveles de insulina significativamente mayores y niveles de adiponectina significativamente menores que los hallados en pacientes normotensos e hipertensos sin resistencia a la insulina. En un estudio posterior (46) se demostró una correlación negativa entre adiponectina plasmática y presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en sujetos normotensos sin diabetes. Este fenómeno se apreció tanto en sujetos con resistencia a la insulina como en los sensibles a esta hormona. Un reciente estudio prospectivo de base poblacional y 5 años de duración mostró que la hipoadiponectinemia predecía el desarrollo de hipertensión con

independencia del sexo, edad e índice de masa corporal (47). Finalmente, ha podido demostrarse también que el tratamiento de la hipertensión arterial mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina se acompaña de elevación de las concentraciones de adiponectina (45).

### **Adiponectina y hepatopatía**

Un estudio reciente ha mostrado que los hombres y mujeres con esteatosis hepática no alcohólica presentan unos niveles de adiponectina sérica inferiores a los de sujetos control sanos. Además, en este mismo estudio se observó que la adiponectina sérica se relacionaba de forma inversa con el número de criterios de síndrome metabólico y que los niveles bajos de esta hormona se relacionaban con la sensibilidad hepática a la insulina y con el contenido graso hepático (48). Los autores sugieren que la hipoadiponectinemia de la esteatosis hepática no alcohólica forma parte de un trastorno metabólico caracterizado por acúmulo ectópico de grasa.

### **Adiponectina y otros procesos patológicos**

Se han encontrado asociaciones entre adiponectina y otros procesos patológicos. En concreto la asociación negativa entre adiponectina e inflamación ha podido demostrarse en diversos modelos humanos. Engeli *et al.* (49) observaron una asociación negativa entre adiponectina y concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad en un grupo de mujeres obesas.

Algunos estudios han mostrado un descenso de los niveles de adiponectina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, un trastorno hormonal que con frecuencia se asocia a resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa (50,51). Aunque no está claro si la hipoadiponectinemia está o no implicada en el desarrollo de la poliquistosis ovárica, parece indudable que participa en el estado de resistencia insulínica observado en las pacientes y se ha sugerido que la hipoadiponectinemia podría emplearse para identificar mujeres con ovario poliquístico que se encuentran en riesgo elevado para el desarrollo futuro de diabetes tipo 2 (52) y enfermedad coronaria (51).

En algunos procesos tumorales se han encontrado relaciones interesantes con las concentraciones de adiponectina. Así, los niveles bajos de adiponectina total y de alto peso molecular se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama, de forma independiente de la edad y el estado reproductivo. Las mujeres con adiponectina en el cuartil más alto tienen un riesgo de cáncer de endometrio un 50% menor que las mujeres en el cuartil inferior. Los niveles de adiponectina son menores en varones con cáncer de próstata y se asocian negativamente con el grado y estadio de la enfermedad (53).

## **LA ADIPONECTINA DESDE EL PUNTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO**

Contamos en el momento actual con un gran número de estudios epidemiológicos que se han ocupado de analizar las relaciones entre la adiponectina sérica y la enfermedad cardiovascular. Los resultados de estos estudios son aleccionadores de las múltiples facetas con las que nos enfrentamos al analizar esta peculiar hormona. Muchos autores han

presentado datos convincentes que indican que la presencia de una concentración baja de adiponectina sérica constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular futura (54-59). Así, en un análisis de 832 varones sanos de 70 años, con un seguimiento de 10,4 años, Frystyk *et al.* (57) demostraron una supervivencia significativamente superior en los sujetos con niveles de adiponectina superiores a la mediana. Cuando se emplearon modelos de regresión múltiple ajustados a diferentes factores de riesgo cardiovascular resultó que en todos ellos el riesgo relativo asociado a la adiponectina era siempre y de forma significativa inferior a 1, de manera que estos autores concluyeron que, en varones sanos, los niveles elevados de adiponectina se asociaban a un menor riesgo de cardiopatía isquémica y que esta asociación era independiente de otros factores de riesgo conocidos. Pischon *et al.* (55) llevaron a cabo un estudio de casos y controles anidados que incluyó 18.225 hombres de 40 a 75 años, libres de enfermedad cardiovascular, con un periodo de seguimiento de 6 años, en el que se detectaron 266 casos de infarto de miocardio. En este caso, el riesgo relativo de infarto de miocardio incidente para los sujetos situados en el quintil más elevado de la concentración de adiponectina osciló entre 0,39 y 0,56, según las variables incluidas en el análisis. Es decir, en este estudio las concentraciones séricas elevadas de adiponectina se asociaron a un menor riesgo de infarto de miocardio.

Sin embargo, otros autores aseguran que no existe una asociación significativa entre adiponectina y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (60-66). Un estudio de casos y controles, procedentes del *British Women's Heart and Healthy Study*, que incluyó 167 casos y 334 controles procedentes de una muestra de 4.286 mujeres de 60 a 79 años de edad, y con un seguimiento de 4 años, mostró que no había diferencia significativa en la concentración de adiponectina de las mujeres con cardiopatía isquémica incidente y la de mujeres control. Cuando se analizaron las participantes en el estudio por cuartiles de adiponectina se objetivó que las mujeres situadas en el cuartil más elevado de niveles de adiponectina presentaban un riesgo relativo de cardiopatía isquémica menor que las mujeres con adiponectina en el cuartil más bajo, aunque de forma no significativa (60). Nuestro grupo analizó las concentraciones de adiponectina en una muestra de pacientes con insuficiencia renal. Los niveles de adiponectina en pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular de diferentes tipos fueron similares a los obtenidos en pacientes libres de enfermedad cardiovascular, por lo que nuestro estudio no puso de manifiesto una asociación entre enfermedad cardiovascular prevalente y niveles de adiponectina (67).

De forma paradójica y llamativa un número destacable de estudios recientes han mostrado que los niveles elevados de adiponectina se asocian a un incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (41,68-73). No obstante, merece la pena analizar en detalle algunos resultados de estas investigaciones. Un estudio de base poblacional realizado en Hoorn (Holanda) incluyó 1077 varones y 1248 mujeres de 50 a 75 años de edad, con un seguimiento de 15 años (73). Los autores estudiaron la mortalidad global y por causa cardiovascular al cabo de este tiempo. Cuando analizaron los sujetos con historia previa de enfermedad cardiovascular encontraron que efectivamente el riesgo relativo de mortalidad global de los sujetos situados en el cuartil más elevado de adiponectina era de 1,89 con un intervalo de confianza que no incluía el valor neutro. Sin embargo, el riesgo relativo asociado a los sujetos en ese mismo cuartil de adiponectina era de 0,96 cuando se analizaban los participantes que no tenían historia previa de enfermedad cardiovascular. Este resultado sugiere que es posible que el efecto de la adiponectina sérica sea diferente en función del estado de salud cardiovascular de la población que se analice.

Los estudios prospectivos de mortalidad plantean siempre problemas y son difíciles de comparar por la diferente procedencia geográfica, método de selección y de seguimiento, carga genética, variables evaluadas y factores ambientales de las muestras incluidas. Dado que los resultados de diferentes autores habían resultado poco consistentes y la mayoría de ellos se habían basado en una única determinación de adiponectina, quisimos evaluar en nuestro medio el valor de la cuantificación de adiponectina en dos ocasiones separadas un año para la predicción de mortalidad. Para ello estudiamos un grupo de 184 pacientes con insuficiencia renal en tratamiento dialítico. Nuestros resultados mostraron que la adiponectina basal no predecía la mortalidad global o cardiovascular, sin embargo la media de la concentración de adiponectina medida con 12 meses de diferencia se relacionó de forma significativa con la mortalidad por causa cardiovascular y por todas las causas. Los pacientes en diálisis con mayores niveles medios de adiponectina presentaban no sólo una supervivencia más elevada, sino también un menor riesgo de evento cardiovascular según nuestros datos (74).

## LA ADIPONECTINA Y LA EPIDEMIOLOGÍA INVERSA

Un estudio posterior al mencionado y también desarrollado en pacientes en diálisis mostró que la adiponectina basal elevada se asociaba a un incremento en el riesgo cardiovascular y que el incremento de los niveles de adiponectina durante el seguimiento en estos pacientes se asociaba a resultados adversos (75). ¿Cómo es posible, pues, que una hormona que, en animales, aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce el peso y protege frente a la aterosclerosis, y, en humanos, se asocia de forma inversa a la obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemia aterogénica, pueda comportarse en algunos estudios como un factor de riesgo cardiovascular? ¿Por qué en algunas cohortes la hipoadiponectinemia se presenta como claramente asociada al riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad y en otras la elevación de la concentración de adiponectina parece ser un factor condicionante independiente de eventos cardiovasculares, efectos adversos y mortalidad? En resumen, ¿cómo podemos explicar estos efectos aparentemente contradictorios y contraintuitivos que se han descrito con la adiponectina? (tabla 4).

La secreción de adipocitoquinas por el tejido adiposo está, lógicamente, influida por múltiples factores, entre los que se encuentran el estado nutricional, influencias genéticas, diversas hormonas, infecciones y comorbilidades. Todo ello es capaz de modificar el balance entre la producción de citoquinas proinflamatorias, como el  $TNF\alpha$ , y antiinflamatorias, como la adiponectina, con su efecto correspondiente sobre el riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular y finalmente sobre la mortalidad. Sin embargo, los efectos finales de una misma hormona pueden verse regulados y modificados por otros factores como son las formas moleculares circulantes, la presencia, tipo y actividad de receptores hormonales, el estado general de salud y la fase de la enfermedad en que se encuentre el sujeto.

En el caso concreto de la adiponectina parece claro que se trata de una hormona pleiotrópica, con capacidad de expresarse y actuar en muchos órganos y de modificar diversas características. Los receptores de adiponectina son ubicuos y con mecanismos de acción complejos. Ello permite formular la hipótesis del comportamiento dual de la adiponectina, que actuaría como un factor de protección en estado de salud o en pacientes estables, mientras que se comportaría como un factor de riesgo en pacientes gravemente enfermos (76).

TABLA 4. Posibles mecanismos para explicar la epidemiología inversa de la adiponectina

---

**Formas moleculares circulantes**

Valor absoluto y proporción relativa de formas de alto y bajo peso molecular  
Factores que influyen en la multimerización  
Modificaciones postsintéticas en dominio colágeno

**Actividad receptorial**

Distribución ubicua de receptores con diferentes actividades  
Actividad relativa de receptores AdipoR1 y AdipoR2  
Comportamiento de receptores tipo yin yang  
Capacidad reguladora de T-cadherina

**Mecanismos post-receptoriales**

Regulación de la transducción de señales por proteínas intracelulares  
Endocitosis y degradación lisosómica de receptores

**Inversión del factor de riesgo en situaciones de enfermedad avanzada**

Regulación al alza de expresión de adiponectina  
Resistencia a la acción de la adiponectina  
Regulación a la baja de receptores de adiponectina  
Lesión directa de adiponectina en el sistema vascular  
Efectos deletéreos directos en sistema nervioso central

---

Las formas moleculares circulantes de adiponectina influyen en la actividad. Se ha demostrado que los multímeros son metabólicamente más beneficiosos que los oligómeros, por lo que la proporción o cantidad absoluta de adiponectina de alto peso molecular puede ser clave en la producción de un efecto (28,77). Un ejemplo de ello lo constituye el hecho de que los humanos con mutaciones que afectan a la multimerización de adiponectina tienen mayor propensión al desarrollo de diabetes. Algunos autores han demostrado que formas de bajo peso molecular podrían comportarse como antagonistas de la actividad de adiponectina, impidiendo la adecuada interacción de las formas de alto peso molecular con los receptores (78).

Los diferentes tipos de receptores y su actividad relativa también son fundamentales para entender las acciones de esta hormona (tabla 5). El receptor AdipoR1 tiene preferencia por la unión a la adiponectina globular, mientras que el AdipoR2 presenta afinidad intermedia por la adiponectina globular e íntegra. (28,77). El primero de ellos actúa a través de la vía de señalización de la AMPK, mientras que el segundo se asocia a la vía del receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) (79). Un tercer receptor putativo de adiponectina es la T-cadherina, molécula que carece de dominio citoplásmico y que está ligada a la superficie de la membrana a través de un ancla de glicosil-fosfatidilinositol. En humanos la T-cadherina se expresa ubicuamente, con máxima expresión en corazón, aorta, carótidas, arterias ilíacas y renales. Este receptor puede ligar la forma hexamérica y de alto peso molecular de adiponectina, pero no la globular o la trimérica. Aunque carece del dominio intracelular, puede participar en las cascadas de señalización intracelular compitiendo con los receptores AdipoR1 y AdipoR2.

TABLA 5. *Receptores de adiponectina: localización, afinidad y mecanismo de acción*

<i>Receptor</i>	<i>Localización</i>	<i>Afinidad</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
AdipoR1	Músculo esquelético	Globular	AMP-quinasa
AdipoR2	Hígado	Globular Íntegra	Vía PPAR $\alpha$
T-cadherina	Corazón, aorta	Hexámeros Alto peso molecular	Receptor truncado

Datos recientes sugieren que AdipoR1 y AdipoR2 podrían comportarse como receptores de tipo *yin* y *yang*. En efecto, las deficiencias de AdipoR1 y AdipoR2 dan lugar a resultados opuestos sobre el gasto energético y la actividad locomotriz. Los ratones AdipoR1<sup>-/-</sup> presentan adiposidad aumentada con descenso de la tolerancia a la glucosa, de la actividad locomotriz espontánea y del gasto energético. Por el contrario, los ratones AdipoR2<sup>-/-</sup> son delgados, resistentes a la obesidad inducida por dieta alta en grasa y muestran una mejor tolerancia a la glucosa y menores concentraciones séricas de colesterol (80).

Estos fenómenos no constituyen sólo una curiosidad biológica, sino que pueden tener también su relevancia en clínica humana, especialmente en situaciones de riesgo elevado de mortalidad. Por ejemplo, en un estudio de 2,6 años de seguimiento, efectuado en 195 pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción importante de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, se observó que el riesgo relativo de mortalidad en los pacientes con valores de adiponectina en los dos tertiles superiores era de 3,23 con respecto a los situados en el tercil inferior (72). Otro estudio llevado a cabo en 175 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y ventilación mecánica en régimen de vigilancia intensiva mostró que la adiponectina se asociaba significativamente con la mortalidad a los 28 días, con independencia de factores de riesgo demográficos, marcadores inflamatorios y citoquinas (81).

Una visión de conjunto de las propiedades biológicas de la adiponectina nos permite formular la hipótesis de que la situación clínica previa de los pacientes es el factor condicionante más importante de las relaciones entre adiponectina y mortalidad. Es posible que el valor pronóstico de la adiponectina sérica sea diferente en pacientes de alto riesgo que en la población general o en pacientes estables. En grupos de riesgo elevado, incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca (72,82), enfermedad coronaria (68,69,83,84), enfermedad arterial periférica grave (85,86) o enfermedad renal crónica (75,87), los niveles elevados de adiponectina serían predictores de mortalidad. Algunos datos recientes apoyan esta hipótesis, como los obtenidos en pacientes en diálisis, que muestran que la adiponectina se relaciona con la mortalidad principalmente en pacientes con estado nutricional deficiente, pero se comporta como un factor de protección en pacientes estables y de buen pronóstico (74,88).

Los hallazgos paradójicos pueden explicarse por el fenómeno de la regulación al alza de la expresión de adiponectina en pacientes con enfermedad avanzada, en un intento de compensar las alteraciones cardiovasculares y el estado proinflamatorio asociado a la enfermedad grave (73). En esta situación los niveles elevados de adiponectina serían un marcador de riesgo de mortalidad. Este fenómeno de inversión del factor de riesgo se ha denominado *epidemiología inversa* (89,90), y se ha descrito previamente en la llamada

paradoja de la obesidad, en la que la elevación del índice de masa corporal se asocia a un mejor pronóstico en pacientes con enfermedad renal avanzada o insuficiencia cardíaca congestiva (91).

Existen otras explicaciones alternativas a la epidemiología inversa de la adiponectina. El incremento de los niveles podría ser consecuencia de resistencia de los receptores a la acción de la hormona. Ello podría ser el resultado de una regulación a la baja de los receptores, como se ha descrito en la obesidad y la resistencia a la insulina (79). Las modificaciones postsintéticas que sufre la molécula de adiponectina en los residuos lisina del dominio colágeno pueden verse potenciadas en estados patológicos y originar cambios en la estructura tridimensional de la molécula, con las consiguientes modificaciones en la afinidad por el receptor (92).

Otra posibilidad es que en ciertas circunstancias los niveles elevados de adiponectina sean realmente perjudiciales para el sistema vascular. En estados patológicos avanzados el aumento compensatorio de la producción de adiponectina podría elevar el gasto energético y disminuir el peso corporal a través de un efecto directo en el sistema nervioso central, lo que empeoraría el pronóstico del paciente (79,89,93).

## **ADIPONECTINA E INVESTIGACIÓN FUTURA**

Los efectos paradójicos comentados más arriba pueden verse como un reflejo de las dos caras diferentes que muestra esta fascinante hormona en analogía con el personaje de la famosa novela de Stevenson que figura en el título de este trabajo. Una de ellas se manifestaría en el estado de salud y en las fases iniciales de la enfermedad y se caracterizaría por un efecto cardioprotector, mientras que la segunda cara, presagio de mal pronóstico, estaría presente en las fases avanzadas de la enfermedad y en situaciones de alto riesgo. Aunque quedan muchas lagunas en nuestro conocimiento de esta hormona, la investigación sobre adiponectina no ha cesado en los últimos años y nos hemos visto sorprendidos con nuevos hallazgos que han permitido esclarecer algunos procesos todavía poco conocidos sobre su mecanismo de acción. Las investigaciones futuras en este campo tendrán que aclarar algunos fenómenos que hasta ahora sólo entendemos parcialmente. Un aspecto concreto es el de la regulación de la transducción de las señales de la adiponectina por medio de proteínas y mediadores intracelulares. Los receptores AdipoR1 y AdipoR2 interactúan con una proteína intracelular, llamada APPL1, que se liga al dominio intracelular N-terminal de los receptores. La sobreexpresión de APPL1 se asocia a un aumento de la fosforilación estimulada por adiponectina de AMPK y de la quinasa de proteína activada por mitógeno p38 (p38 MAPK). Por su parte, la APPL2 es otra proteína con capacidad tanto de ligar AdipoR1 y AdipoR2, como de formar heterodímeros con APPL1. Por tanto, cabe pensar que la proteína APPL2 se podría comportar como un competidor de APPL1 (94,95).

Otro aspecto que deberá ser investigado es el papel de la endocitosis en la regulación de la actividad receptorial. Sabemos que la actividad de AdipoR1 puede verse disminuida por endocitosis dependiente de clatrina y degradación lisosómica. También es conocido que la GTPasa Rab5 desempeña un papel importante en la formación de endosomas, y que el bloqueo de la endocitosis de AdipoR1 aumenta la fosforilación de AMPK y acetil-coenzima A carboxilasa estimuladas por adiponectina (96). Una hipótesis de trabajo sería que el exceso de adiponectina podría favorecer la endocitosis de AdipoR1 y explicar así algunos de los hallazgos de la epidemiología inversa de esta hormona.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923; **44**:105-127.
- (2) Reaven G, Calciano A, Cody R, Lucas C, Millar R. Carbohydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 1963; **23**:1013-23.
- (3) Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; **37**:1595-1607.
- (4) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002; **106**:3143-3421.
- (5) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; **109**:433-438.
- (6) Berrington de González A, Hartge P, Cerhan JR, *et al.* Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010; **363**:2211-2219.
- (7) The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; **364**:829-841.
- (8) Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol 2003; **148**:293-300.
- (9) 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**:26746-26749.
- (10) Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipocyte-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem 1996; **271**:10697-10703.
- (11) 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**:286-289.
- (12) 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 (Tokyo) 1996; **120**:803-812.
- (13) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, *et al.* PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes 2001; **50**:2094-2099.
- (14) Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003; **46**:459-469.
- (15) Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Adiponectin in patients with chronic kidney disease. Semin Dial 2009; **22**:391-395.
- (16) Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. J Biol Chem 2002; **277**:19521-19529.
- (17) Matsuda M, Shimomura I, Sata M, *et al.* Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem 2002 **277**:37487-34491.
- (18) Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, *et al.* Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem 2002; **277**:25863-25866.

- (19) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Med* 2002; **8**:731-737.
- (20) Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**:2005-2010.
- (21) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer P. The adipocyte-secreted protein ACRP30 enhances hepatic insulin action. *Nature Med* 2001; **7**:947-953.
- (22) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* 2002; **8**:1288-1295.
- (23) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; **100**:2473-2476.
- (24) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al.* Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; **102**:1296-1301.
- (25) Ouchi N, Kihara S, Arita 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**:1057-1063.
- (26) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, *et al.* Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; **105**:2893-2898.
- (27) Yokota T, Oritani K, Takahashi I, *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**:1723-1732.
- (28) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; **423**:762-769.
- (29) Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; **8**:264-280.
- (30) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, *et al.* Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**:79-83.
- (31) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:1930-1935.
- (32) Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; **147**:173-180.
- (33) Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, *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 (London)* 2002; **103**:137-142.
- (34) Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:2714-2718.
- (35) Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, *et al.* Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:4823-4831.
- (36) Côté M, Mauriège P, Bergeron J, *et al.* Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:1434-1439.

- (37) Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes* 2003; **52**:1779-1785.
- (38) Weiss R, Dufour S, Groszmann A, *et al.* Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:2014-2018.
- (39) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, *et al.* Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**:1595-1599.
- (40) Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, *et al.* Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; **26**:2015-2020.
- (41) Wannamethee SG, Lowe GDO, Rumley A, Cherry L, Whincup PH, Sattar N. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007; **30**:1200-1205.
- (42) Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia—a cause or consequence of human «insulin resistance»? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**:1544-1554.
- (43) Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Schaffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Letters* 2003; **545**:103-104.
- (44) Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hyperten* 2003; **16**:72-75.
- (45) Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, *et al.* Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; **42**:76-81.
- (46) Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, *et al.* Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; **43**:1318-1323.
- (47) Chow WS, Cheung BM, Tso AW, *et al.* Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; **49**:1455-1461.
- (48) Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, *et al.* Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:3498-3504.
- (49) Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, *et al.* Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; **52**:942-947.
- (50) Glinborg D, Frystyk J, Hojlund K, *et al.* Total and high molecular weight (HMW) adiponectin levels and measures of glucose and lipid metabolism following pioglitazone treatment in a randomized placebo-controlled study in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2008; **68**:165-174.
- (51) Jensterle M, Weber M, Pfeifer M, Prezelj J, Pfutzner A, Janez A. Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **102**:137-140.
- (52) Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol Investig* 2005; **12**:129-134.
- (53) Brochu-Gaudreau K, Rehfledt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocr* 2010; **37**:11-32.
- (54) Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, *et al.* The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetologia* 2005; **48**:41-48.

- (55) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; **291**:1730-1737.
- (56) Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, Gratsias YE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2005; **36**:1915-1919.
- (57) Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**:571-576.
- (58) Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, *et al.* Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2007; **194**:204-213.
- (59) Lim S, Koo BK, Cho SW, *et al.* Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean Atherosclerosis Study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis* 2008; **196**:398-404.
- (60) Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:5677-5683.
- (61) Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, *et al.* Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**:15-16.
- (62) Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C, Löwel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**:1369-1377.
- (63) von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008; **29**:1307-1315.
- (64) Sattar N, Watt P, Cherry L, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**:1846-1849.
- (65) Krzyzanowska K, Aso Y, Mittermayer F, Inukai T, Brix J, Scherthaner G. High-molecular weight adiponectin does not predict cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Translation Res* 2009; **153**:199-203.
- (66) Soderberg S, Colquhoun D, Keech A, *et al.* Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the lipid study. *Int J Obes (Lond)* 2009; **33**:123-130.
- (67) Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, *et al.* Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; **62**:242-249.
- (68) Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, *et al.* Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; **27**:2300-2309.
- (69) Pilz S, Managge H, Wellnitz B, *et al.* Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:4277-4286.
- (70) Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, *et al.* Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:5044-5050.

- (71) Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *American Journal of Epidemiology* 2007; **165**:164-174.
- (72) Kistorp C, Faber J, Galatius S, *et al.* Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; **112**:1756-1762.
- (73) Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, *et al.* Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**:1489-1496.
- (74) Díez JJ, Estrada P, Bajo MA, *et al.* High stable serum adiponectin levels are associated with a better outcome in prevalent dialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; **30**:244-252.
- (75) Drechsler C, Krane V, Winkler K, Dekker FW, Wanner C. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; **76**:567-575.
- (76) Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived protein adiponectin in human disease: an update. *Mini Rev Med Chem* 2010; **19**:856-869.
- (77) 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 Invest* 2006; **116**:1784-1792.
- (78) Bouskila M, Pajvani UB, Sherer PE. Adiponectin: a relevant player in PPARgamma-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity? *Int J Obes (Lond)* 2005; **29** Suppl 1:S17-S23.
- (79) Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; **26**:439-451.
- (80) Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly-Y M, *et al.* Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes* 2007; **56**:583-593.
- (81) Walkey AJ, Rice TW, Konter J, *et al.* Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; **38**:2329-2334.
- (82) Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of increased adiponectin plasma concentrations in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Biochem* 2009; **42**:1190-1193.
- (83) Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, *et al.* Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**:3333-3340.
- (84) Schnabel R, Messow CM, Lubos E, *et al.* Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2008; **29**:649-657.
- (85) Komai H, Shibata R, Juri M, Matsushita K, Ouchi N, Murohara T. Plasma adiponectin as a predictive factor of survival after a bypass operation for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009; **50**:95-99.
- (86) Dieplinger B, Haltmayer M, Poelz W, Mueller T. Value of adiponectin as predictor of 5-year all-cause mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease: results from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) study. *Clin Chim Acta* 2009; **408**:87-91.
- (87) Menon V, Li L, Wang X, *et al.* Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**:2599-2606.
- (88) Ohashi N, Kato A, Misaki T, *et al.* Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med* 2008; **47**:485-491.
- (89) Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**:1439-1444.

- (90) Kaysen GA. Association between inflammation and malnutrition as risk factors of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2006; **24**:51-55.
- (91) Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**:1257-1266.
- (92) Kollertis B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F; MMKD Study Group. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int* 2007; **71**:1279-1286.
- (93) Qi T, Takahashi N, Hileman SM, *et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nature Med* 2004; **10**:524-529.
- (94) Mao X, Langlais P, Riojas RJ, *et al.* APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signaling and function. *Nat Cell Biol* 2006; **8**:516-523.
- (95) Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; **296**:E22-E36.
- (96) Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins – recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett* 2010; **584**:4280-4286.