



Artículo de revisión

Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía

Carlos A Domínguez Reyes*

* Clínica de Diabetes y Metabolismo.
Departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo,
Aguascalientes, México.

Correspondencia:

Dr. Carlos A. Domínguez Reyes
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Galeana Sur Núm. 465
Col. Obraje, Aguascalientes,
Ags. 20230
E-mail: hidrobalthorner@yahoo.com

Fecha de recepción: 29-Abril-2007

Fecha de aceptación: 3-October-2007

Resumen

Considerado por mucho tiempo como reservorio de energía, el tejido adiposo es reconocido actualmente como productor de péptidos hormonales denominados adipocitocinas entre las que se encuentran la leptina, la adiponectina, y el factor de necrosis alfa, entre otros. La adiponectina existe en el plasma en tres formas estructurales de diferente peso molecular. La concentración de adiponectina en plasma es marcadamente superior en relación con otras adipocinas, y a diferencia de ellas, su concentración disminuye en ciertas condiciones como obesidad, diabetes mellitus y enfermedad aterosclerosa. Los niveles de adiponectina guardan una relación directa con el colesterol HDL y la captación de glucosa mediada por insulina. Se han descrito efectos inhibitorios de la aterosclerosis de la adiponectina mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, y de la formación de células espumosas en el subendotelio. Las adipocitocinas han emergido en los últimos años como un área de gran interés científico. La identificación de varios receptores para estas moléculas ha permitido entender sus efectos biológicos, aunque aún quedan muchos vacíos en el conocimiento de su mecanismo de acción. La producción y la secreción de adipocitocinas, incluida la adiponectina, son reguladas en forma dinámica por factores nutricionales y ambientales. El propósito de esta revisión es la de describir el estado actual del conocimiento científico y clínico sobre la adiponectina.

Palabras clave: Adiponectina, obesidad, adipocitocinas, resistencia a la insulina.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 149-155

Abstract

The adipose tissue in addition to its participation in the energy homeostasis has an important endocrine function as source of a number of biologically active cytokines. Adiponectin is an adipocyte specific protein that circulates at concentrations 100-500 fold higher than other hormones and cytokines, and in contrast to all adipocytokines its serum concentration is markedly reduced in obesity, type 2 diabetes, coronary artery disease, and leading to reduction in insulin sensitivity. Adiponectin levels negatively correlate with glucose, insulin, triglycerides, and BMI and directly correlate with HDL cholesterol and insulin-stimulated glucose uptake. Adiponectin circulates as either globular lower molecular weight fragments or larger multimers of high molecular weight. The high molecular weight form is a better predictor of insulin sensitivity and glucose tolerance than total adiponectin. It has been shown that low plasma adiponectin levels are an independent predictor of type 2 diabetes. Adiponectin has been reported to have direct antiatherosclerotic effects such as inhibition of the expression of adhesion molecules and foam cell formation. This paper aims to review the most recent progress in adiponectin research and to emphasize its clinical implications.

Key words: Adiponectin, obesity, adipokines, adipose tissue.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 149-155

ADIPONECTINA

La obesidad es considerada como un factor de riesgo común de enfermedad vascular y resistencia a la insulina; sin embargo, el mecanismo molecular de esta re-

lación no está aún bien definida.^{1,2} Los adipocitos producen y secretan una amplia variedad de moléculas con una gran actividad biológica denominadas adipocitocinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la leptina, la resistina, la

adiponectina, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) entre otras.³⁻⁵

Durante mucho tiempo el tejido adiposo fue considerado principalmente como un reservorio de lípidos, pero en la última década se ha reconocido el importante papel de los adipocitos en la homeostasis de energía corporal, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos.^{6,7} El tejido adiposo puede entonces considerarse formalmente como un tejido endocrino ya que produce y secreta péptidos con diferentes efectos que ejercen su acción en tejidos distantes (efecto endocrino) en contraste con efectos locales (paracrino o autocrino). Las células endocrinas clásicamente son controladas por estímulos externos que generan un mecanismo de retroalimentación. Estudios experimentales en modelos animales y clínicos en humanos han demostrado que las hormonas y citocinas producidas por los adipocitos ejercen sus acciones en el sistema nervioso central, el músculo, el hígado, y el hueso entre otros muchos tejidos.⁸⁻¹⁰ El tejido adiposo también participa en los procesos de inflamación, regulación metabólica de energía, enfermedad vascular aterosclerosa, síndrome metabólico, y cáncer. El tejido adiposo es el único órgano con capacidad de crecimiento ilimitado a lo largo de toda la vida, y produce factores humorales con acciones en muchos otros tejidos.

El propósito de esta revisión es la de describir el estado actual del conocimiento científico y clínico sobre la adiponectina, una de las adipocitocinas en la que se ha enfocado una intensa investigación en los últimos años.

ESTRUCTURA MOLECULAR Y MECANISMO DE ACCIÓN

Descubrimiento y características moleculares

La adiponectina es una proteína constituida por 244 aminoácidos que muestra similitudes estructurales con la colágena y el TNF α , y se encuentra en la mayoría de los adipocitos. La adiponectina fue identificada de manera independiente por varios grupos de investigación utilizando diferentes técnicas, de donde se originan los diferentes términos con que se le ha denominado: Acrp30, AdipoQ y apM1.¹¹⁻¹³ La adiponectina es una proteína de 30 kDa presente en la circulación en forma de un dímero-trímero, o como un complejo proteico de gran peso molecular (HMW) en la que los oligómeros controlan la actividad biológica de la proteína.¹⁴ La adiponectina puede existir en el plasma en su forma completa o en fragmentos globulares, la primera parece ser la forma más común. Se ha sugerido que la forma globular fragmentada se produce a partir de un proceso de proteólisis, y recientemente se ha demostrado lisis de la adiponectina por una elastasa leu-

cocitaria secretada por monocitos y/o neutrófilos activados. Sin embargo, queda por determinar la importancia patofisiológica *in vivo* de la lisis de la adiponectina mediante las elastasas leucocitarias. La existencia de tres diferentes formas estructurales en que circula la adiponectina tiene importantes implicaciones funcionales. Por ejemplo, las mayores concentraciones de adiponectina que se observan en las mujeres, en comparación con los hombres, se deben primordialmente a los mayores niveles del complejo HMW. Los estímulos metabólicos como la infusión de glucosa o insulina dan como resultado una reducción transitoria y selectiva en la circulación de la forma HMW. Por su parte, la forma hexamérica de menor peso molecular no se ve modificada por estas condiciones. A la fecha se dispone de muy poca información sobre los efectos de los estímulos fisiológicos sobre los niveles de adiponectina en forma de trímero. La formación de oligómeros de adiponectina depende de la formación de enlaces disulfuro (Cys-39). Una mutación de adiponectina, con una sustitución de Cys por Ser en el codón 39, da lugar a un trímero que es lisado fácilmente y que es más potente para reducir la producción de glucosa por los hepatocitos. La hidroxilación y la glucosilación en el dominio colágeno de la adiponectina produce un aumento en la capacidad de inhibir la gluconeogénesis hepática con concentraciones subfisiológicas de insulina.¹⁵

Se ha identificado un papel importante de la forma HMW de la adiponectina a partir de estudios con agonistas de receptores PPAR- γ . Estos estudios, tanto en roedores como en humanos, han mostrado de manera consistente una mejoría de la sensibilidad a la insulina de manera paralela al incremento significativo de los valores de adiponectina circulante. Este incremento es atribuible a la inducción de la forma HMW cuando se comparan las concentraciones antes y después del tratamiento.¹⁶ Estas observaciones podrían generar la hipótesis de que el desarrollo DM tipo 2 pudiera estar relacionado con la disminución progresiva en las concentraciones de adiponectina, particularmente en su forma HMW.

Mecanismo de acción y efectos biológicos

Los niveles plasmáticos promedio de adiponectina en humanos son de 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La concentración en sangre guarda una relación inversa con el índice de masa corporal (IMC). Esta relación inversa es mucho mayor con la grasa visceral que con la grasa periférica subcutánea.¹⁷ Los co-cultivos con grasa visceral inhiben la secreción de adiponectina por parte del tejido adiposo subcutáneo, lo que sugiere que la grasa visceral pudiera secretar algún factor inhibidor de la síntesis o la secreción de adiponectina.¹⁸ Algunos estudios han encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa ejerce una fuerte inhibición de la

actividad promotora de la adiponectina,¹⁹ lo que podría explicar la relación inversa entre la grasa visceral y los niveles circulantes de adiponectina.

Los mecanismos por los que la adiponectina ejerce efectos sobre la sensibilidad a la insulina han sido determinados paulatinamente e implican principalmente la activación de los receptores PPAR α , la modulación del estímulo de insulina, y la activación de la cinasa de AMP.

El aumento del contenido tisular de triglicéridos (TGL) interfiere con la activación de la fosfatidilinositol cinasa-3 lo que a su vez produce una translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT 4), y disminución de la captación de glucosa.²⁰ El efecto neto de la adiponectina sobre el músculo esquelético es la disminución del contenido de TGL. La adiponectina aumenta la expresión de moléculas que participan en el transporte de ácidos grasos como la CD36, la oxidación de ácidos grasos como la acetil coenzima A oxidasa, y en el gasto energético con la proteína 2.²¹

Estudios *in vivo* en modelos animales sugieren que la adiponectina aumenta la oxidación de ácidos grasos y el consumo de energía, muy probablemente a través de la activación de los receptores PPAR α , lo que produce una disminución del contenido de TGL tanto en el hígado como en el músculo esquelético, y de manera concomitante mejora la sensibilidad a la insulina *in vivo*. En un estudio *in vitro* se midió la capacidad de unión de la adiponectina para activar los receptores PPAR α en cultivos de miocitos expuestos a adiponectina. Los resultados mostraron que la adiponectina incrementó la actividad de los receptores PPAR α , así como también la oxidación de los ácidos grasos.²²

La adiponectina, tanto en su forma globular como HMW, estimula la fosforilación y la activación de la cinasa de AMP en el músculo esquelético, mientras que en el hígado este efecto sólo es ejercido por la forma globular.²³ Además de activar la cinasa de AMP, la adiponectina induce la fosforilación de la carboxilasa de la acetil coenzima-A, la captación de glucosa, la producción de lactato en los miocitos, y reduce en el hígado la producción de moléculas que participan en la gluconeogénesis. Estos efectos parecen los responsables del efecto agudo para disminuir los niveles de glucosa *in vivo*.²³ Al interferir con la activa-

ción de la cinasa de AMP mediante un dominio mutante negativo se revierten cada una de estos efectos, lo que confirma que la adiponectina estimula la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos a través de la activación de la cinasa, lo que establece un probable nuevo paradigma en la que un producto derivado de los adipocitos participa directamente en la regulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Diferentes grupos de investigadores han encontrado que la adiponectina favorece la oxidación de grasas y el transporte de glucosa mediante la activación de la cinasa de AMP, y la inhibición de la carboxilasa de la acetil coenzima-A, y sugieren que esta vía puede ser un mecanismo común por la cual adipocitocinas como la leptina y la adiponectina aumentan la sensibilidad a la insulina.²⁴⁻²⁶ Derivado de estudios en roedores transgénicos, recientemente se ha informado que la adiponectina disminuye la producción de enzimas gluconeogénicas como la fosfoenolpiruvato carboxinasa y la glucosa-6 fosfatasa, lo que se asocia a un aumento de la fosforilación de la cinasa de AMP en el hígado.²⁷

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA ADIPONECTINA Y SIGNIFICADO CLÍNICO

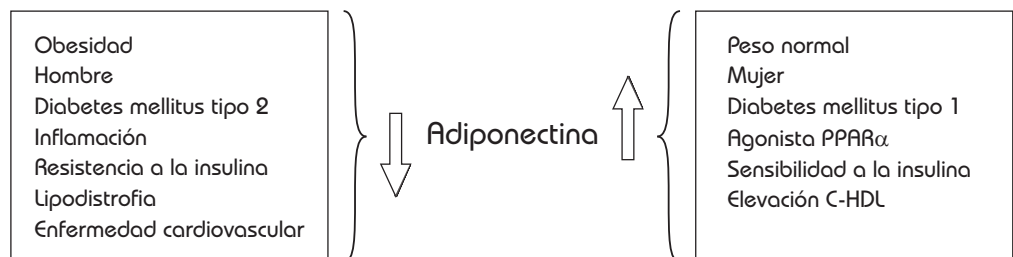
Acciones sobre metabolismo de carbohidratos, lípidos y sensibilidad a la insulina

A diferencia de la leptina, la concentración sérica de la adiponectina tiene una relación inversa con la masa de grasa corporal y el grado de resistencia a la insulina. Su concentración es particularmente baja en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) o con enfermedad coronaria aterosclerosa. La concentración de adiponectina tiene una correlación directa con la sensibilidad a la insulina independiente de la grasa corporal. En razón de estas observaciones se ha considerado que la adiponectina tendría efectos sensibilizadores a la acción de la insulina y de protección cardiovascular.²⁸

Se han descrito dos receptores para adiponectina, cuya activación incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo estriado y el hígado.²⁹ La administración de

Figura 1.

Condiciones clínicas o bioquímicas que se asocian con elevación o disminución de las concentraciones plasmáticas de adiponectina.



adiponectina a ratones produce disminución de peso sin disminución de la ingesta de alimentos. También se ha observado que se asocia a la disminución de las concentraciones de glucosa sin producir aumento de la secreción de insulina.³⁰ Los modelos de roedores sin adiponectina tienen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y disminución de la depuración de ácidos grasos. Otras acciones de la adiponectina incluyen la re-

ducción de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y la producción de citoquinas por los macrófagos. Estas propiedades han promovido el concepto de que la adiponectina pudiera ser una molécula antiaterogénica.¹⁶

Existe evidencia creciente de que la adiponectina participa en el control del metabolismo de lípidos y carbohidratos. La disminución de los niveles circulantes de adipo-

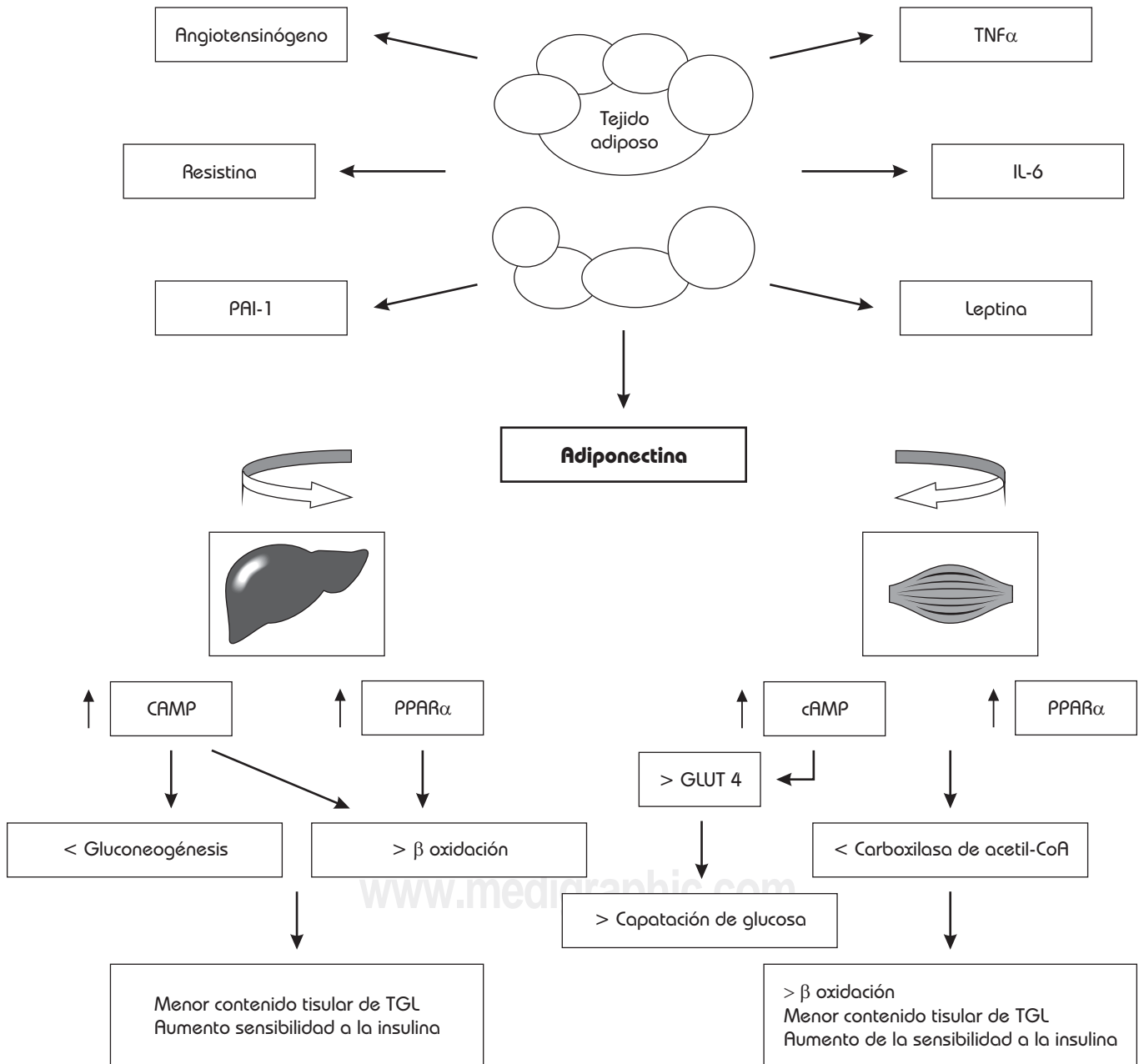


Figura 2. Péptidos secretados por el tejido adiposo y mecanismos de acción por los cuales la adiponectina ejerce sus efectos metabólicos sistémicos. *Abreviaturas:* IL-6 = Interleucina 6. PAI-1 = inhibidor 1 del activador de plasminógeno. TNF α = Factor de necrosis tumoral alfa. cAMP = Proteínasa de adenosina monofosfato. PPAR α = Receptor activado de peroxisomas. GLUT 4 = Transportador de glucosa 4. TGL = Triglicéridos.

nectina se han asociado a niveles elevados de apoB y triglicéridos, así como con LDL densas.³¹

Efectos sobre endotelio, inflamación y riesgo vascular

Diversas investigaciones han demostrado que la adiponectina ejerce efectos directos sobre el endotelio vascular como disminución de la respuesta inflamatoria por lesión mecánica del endotelio,³² o bien de protección en el caso de deficiencia de apo E.³³ En relación a otros lípidos, diferentes genes vinculados con los niveles circulantes de adiponectina han mostrado efectos genéticos pleiotrópicos sobre las concentraciones de triglicéridos y de colesterol HDL. Dos estudios con diseño transversal mostraron, después de ajustar para género y grado de adiposidad, que los niveles de adiponectina tuvieron una correlación inversa con las concentraciones de triglicéridos, y directa con el colesterol HDL.^{34,35}

Se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de adiponectina son menores en individuos con enfermedad coronaria comparados con controles pareados para edad y grado de obesidad.³⁶ Un estudio de casos y controles en japoneses demostró que aquellos con niveles de adiponectina menores de 4 µg/mL tenían mayor riesgo de enfermedad vascular coronaria y de más factores de riesgo metabólico.³⁷ En otro estudio prospectivo (1993) en el que se evaluaron 18,225 varones sin enfermedad coronaria, profesionales de la salud, con un seguimiento promedio de 6 años, se encontró que los individuos en la percentila más elevada de adiponectina plasmática tenían menor riesgo de infarto del miocardio, comparados con aquellos en la percentila más baja (RR 0.39; IC 95%, 0.23-0.64). Después de ajustar para diferentes variables, se mantuvo el efecto protector de un nivel elevado de adiponectina (RR 0.41; IC 95%, 0.24-0.70).³⁸

Los niveles de adiponectina también se encuentran disminuidos en personas con hipertensión arterial, independientemente de la presencia de resistencia a la insulina.³⁹ Los individuos con niveles bajos de adiponectina presentan disminuida la vasodilatación dependiente de endotelio, lo que podría ser uno de los mecanismos implicados en la hipertensión arterial asociada a la obesidad central.⁴⁰

Diferentes estudios han puesto en evidencia que la adiponectina produce efectos antiescleróticos directos. La adiponectina inhibe de manera importante la producción de moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión intracelular, la molécula 1 de adhesión celular vascular, y la selectina E.⁴¹⁻⁴² La adiponectina también inhibe la activación del factor nuclear κB inducido por el factor de necrosis tumoral α, a través de la inhibición de la fosforilación del IκB.⁴³ La supresión del factor nuclear κB media-

da, por la adiponectina, pudiera ser un importante mecanismo molecular de la inhibición de la adhesión de los monolitos a las células endoteliales. La adiponectina también inhibe la producción de los receptores clase A-1 de los macrófagos dando por resultado una importante disminución de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, lo que inhibe la formación de células espumosas.⁴⁴

Estudios con técnicas de inmunohistoquímica muestran que la adiponectina no se incorpora a la pared vascular normal intacta, mientras que se ha observado una marcada adhesión a las paredes vasculares previamente lesionadas mecánicamente mediante catéteres con balón.⁴⁵ Ya que la adiponectina tiene la capacidad para unirse a los diferentes subtipos de colágena subendotelial, las lesiones endoteliales podrían inducir que la adiponectina penetrara al espacio subendotelial. Queda por establecerse con detalle la forma en que la adiponectina interactúa con las células del endotelio vascular, y el papel que puede tener en la génesis alteraciones vasculares.

Efectos metabólicos en niños y adolescentes

Estudios realizados en niños y adolescentes sin diabetes han mostrado que los niveles de adiponectina guardan una relación con ciertos indicadores de riesgo cardiovascular semejantes a la que se observa en los adultos. En un estudio de 230 jóvenes de ambos sexos, con edades entre 10 y 19 años, sin diabetes, se encontró que los niveles de adiponectina eran significativamente mayores en las mujeres que en los varones (30.77 ± 14.48 µg/mL y 22.87 ± 11.41 µg/mL, respectivamente). La concentración de adiponectina mostró una relación inversa con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la concentración de insulina, los TGL, y una relación directa con los niveles de colesterol HDL. Después de ajustar para diferentes variables, únicamente el colesterol HDL y la edad mantuvieron una relación directa significativa con la concentración de adiponectina.⁴⁶ Otro estudio realizado en el Reino Unido en 839 niños de 8 años de edad encontró que las niñas tenían niveles más elevados de adiponectina en comparación con los niños. Además, se observó en el mismo estudio que existía una relación diferenciada, de acuerdo al género, con variables como el IMC, el perímetro abdominal, los niveles plasmáticos de insulina en ayuno y después de estimulación. La relación con estos indicadores fue directa en los niños e inversa en las niñas. Los investigadores concluyen que la adiponectina no es sólo un marcador de adiposidad central y de sensibilidad a la insulina, sino que en el caso particular de la niñas pudiera ser un factor que contribuye al deterioro del perfil metabólico, y que existe una regulación compleja de la secreción y la depuración de adiponectina dependiente de la edad y el género.⁴⁷ Los hallazgos en la población pe-

diátrica de la relación de la adiponectina con marcadores metabólicos ha sido consistente en diferentes grupos raciales y étnicos.⁴⁸

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las adipocitocinas han emergido en los últimos años como un área de gran interés científico. La identificación de varios receptores para estas moléculas ha permitido entender sus efectos biológicos, aunque aún quedan muchos vacíos en el conocimiento de su mecanismo de acción. La producción y la secreción de adipocitocinas, incluida la adiponectina, son reguladas en forma dinámica por factores nutricionales y ambientales. Estas moléculas producidas en el tejido adiposo participan en la regulación de la homeostasis energética, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. El tener una comprensión más detallada de las vías moleculares y metabólicas que regulan la biosíntesis de estas hormonas, y de sus mecanismos de acción, podría conducir a proponer nuevos enfoques para el tratamiento de la diabetes mellitus, los trastornos de lípidos, la obesidad, la hipertensión arterial y la aterosclerosis, entre otras entidades.

Un área de especial interés es el papel de los mediadores proinflamatorios producidos por el tejido adiposo potencialmente responsables de las interacciones paracrinas entre los adipocitos y los macrófagos. Los efectos locales sobre la angiogénesis constituyen también un tema de extremo interés. Diferentes estudios han puesto de relieve que el tejido adiposo es muy sensible a los inhibidores sistémicos de la angiogénesis. El tejido adiposo es muy vascularizado, y el aumento de la masa adiposa implica la formación de nuevos capilares. En modelos animales el tratamiento sistémico con agentes que inhiben la angiogénesis produce una reducción significativa del tejido adiposo maduro, por lo que se podría inferir que la combinación de un abordaje local antiangiogénico con la reducción calórica no sólo ofrecería una modalidad de tratamiento para la obesidad, sino también podría ser relevante para el tratamiento de tumores que tienen una gran cantidad de grasa en la periferia.

Por otra parte, existen también muchas preguntas por responder respecto a la diferenciación de las células precursoras del tejido adiposo, como por ejemplo, qué factores determinan la localización del tejido adiposo, o cuáles estimulan la formación de novo de grasa corporal.

La evidencia con que se dispone en la actualidad confirma que la grasa, lejos de ser un tejido inerte que acumula sustratos energéticos exclusivamente, es en realidad un órgano con una complejidad funcional que está aún por descubrirse en su justa dimensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speilgman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-389.
2. Reaven GM. The fourth Musketeer—from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995; 38: 3-13.
3. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.
4. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
5. Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 612-625.
6. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
7. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634.
8. Wong GW, Wang J, Hug C et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10302-10307.
9. Sindelar DK, Havel PJ, Wilkinson CW et al. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes* 1999; 48: 1275-1280.
10. Simha V, Szczepaniak LS, Wagner AJ et al. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes Care* 2003; 26: 30-35.
11. Scherer PE, Williams S, Fogliano, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-27749.
12. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-10703.
13. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al. 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.
14. Pajvani UB, Du X, Combs TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormones Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085.
15. Tsao TS, Tomas E, Javarschi S et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 50810-50817.
16. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162.
17. Arita Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
18. Halleux CM. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102-1107.
19. Maeda N. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.

20. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
21. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
22. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461-2468.
23. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295.
24. Tomas E, Tsao TS, Saha AK et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16309-16313.
25. Wu X, Motoshima H, Mahadev K et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 2003; 52: 1355-1363.
26. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-343.
27. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145: 367-383.
28. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300.
29. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
30. Berg AH, Combs TP, Du X et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
31. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25:971-976.
32. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-25866.
33. Okamoto Y, Kihara S, Nishida M et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-2770.
34. 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.
35. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239-243.
36. Ouchi N et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
37. Kumada M. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
38. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
39. Iwashima Y. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318-1323.
40. Ouchi N et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231-234.
41. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S et al. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm res* 2003; 60(Suppl 3): 56-59.
42. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a camp-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
43. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
44. 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* 2002; 103: 1057-1063.
45. Okamoto Y et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
46. Kuo-Chin H, Bee-Hong L, Ruoh-Fang Y et al. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obesity Res* 2004; 12: 119-124.
47. Ong KK, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Sex-discordant association with adiponectin levels and lipid profiles in children. *Diabetes* 2006; 55: 1337-1341.
48. Nemet D, Wang P, Funahashi T et al. Adipocytokines, body composition and fitness in children. *Pediatr res* 2003; 53: 148-152.