



## La adiponectina como blanco terapéutico

Gómez-Romero P<sup>1</sup>, Alarcón-Sotelo A<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>2</sup>, Díaz-Greene E<sup>3</sup>

### Resumen

La adiponectina es una adipocina con acciones ubicuas, con propiedades antiinflamatorias y efectos antiapoptóticos. Entre sus acciones, esta proteína aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular. Las concentraciones reducidas de adiponectina se asocian con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Debido a esta evidencia, los esfuerzos de los estudios básicos y clínicos se han enfocado a ampliar la comprensión del metabolismo de esta proteína, así como al desarrollo de métodos para modular su concentración y su bioactividad como prometedoras herramientas terapéuticas. El objetivo de este trabajo es revisar el metabolismo de la adiponectina y explorar su utilidad como objetivo terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** adiponectina, obesidad, aterosclerosis, riesgo cardiovascular.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):770-777.

## Adiponectin as therapeutic target.

Gómez-Romero P<sup>1</sup>, Alarcón-Sotelo A<sup>1</sup>, Rodríguez-Weber F<sup>2</sup>, Díaz-Greene E<sup>3</sup>

### Abstract

Adiponectin is an adipokine with ubiquitous actions, anti-inflammatory properties and antiapoptotic effects. Among its actions, this protein increases insulin sensitivity and reduces cardiovascular risk. A reduced level of adiponectin is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, atherosclerosis and cardiovascular disease. Due to this evidence, the efforts of the basic and clinical studies have been directed to increase the understanding of the metabolism of this protein, as well as to develop methods to modulate its concentration and its bioactivity. The aim of this work is to review the metabolism of adiponectin and to explore its usefulness as a therapeutic target.

**KEYWORDS:** adiponectin; obesity; atherosclerosis; cardiovascular risk

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de marzo 2017

**Aceptado:** julio 2017

### Correspondencia

Dr. Pedro Gómez Romero  
rgp1089@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):770-777. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1672>



## ANTECEDENTES

Durante las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una pandemia y en un reto para la salud pública de nuestro país y de todo el mundo debido a su creciente prevalencia, a su asociación con múltiples enfermedades crónico-degenerativas y a sus repercusiones económicas. En nuestro país, la última Encuesta Nacional de Salud reportó prevalencia de sobrepeso de 38.8% y de obesidad de 32.4%, con incremento promedio anualizado de 1.3%.<sup>1</sup> La asociación de la obesidad con otras comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, hígado graso no alcohólico, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, enfermedades neurodegenerativas y algunos tipos de cánceres, ha derivado en un profundo interés por el estudio de la fisiopatología del tejido adiposo. Esto permitió la evolución de la comprensión de su funcionamiento, yendo del concepto de un reservorio pasivo de energía hacia la noción actual de un dinámico órgano endocrino.<sup>2</sup> Un evento clave para la redefinición del funcionamiento del tejido adiposo como tal órgano endocrino fue el descubrimiento de la leptina en 1994,<sup>3</sup> la primera hormona secretada por los adipocitos descrita. Otros de estos compuestos, denominadas en conjunto adipocinas, se descubrieron en los años subsecuentes, mientras se dilucidaban sus funciones autocrinas en el mismo tejido adiposo y sus propiedades endocrinas como mensajeras entre éste y otros órganos con importantes funciones metabólicas, como el páncreas, el hígado, el músculo, el sistema nervioso central y el sistema inmunitario.<sup>4,5</sup> Estas adipocinas incluyen leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), resistina, interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), omentina, apelina, visfatina, entre muchas otras.<sup>6</sup> La obesidad está ligada a una disfunción del metabolismo y de las vías de señalización de estas adipocinas, fenómeno que ha demostrado ser piedra angular de la fisiopatología de varias de las comorbilidades metabólicas asociadas con esta enfermedad.<sup>2,5</sup>

A mediados del decenio de 1990, varios grupos de investigación identificaron de forma casi simultánea una proteína secretada abundantemente por el tejido adiposo denominada apM1, Acrp30, AdipoQ, GBP28 o adiponectina.<sup>7-10</sup> A partir de entonces, se ha descrito su papel en la homeostasia metabólica y cardiovascular. Entre sus acciones, tiene propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular.<sup>11</sup> También se ha demostrado en múltiples estudios la asociación entre concentraciones bajas de adiponectina con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, enfermedades osteoarticulares, apnea obstructiva del sueño y varios tipos de cáncer.<sup>12,13</sup> Debido a esta evidencia, los esfuerzos de los estudios de investigación básica y clínica se han enfocado al desarrollo de métodos para modular el metabolismo de la adiponectina como un prometedor blanco terapéutico, ya sea aumentando su producción, su disponibilidad o su bioactividad. Distintos fármacos han demostrado lograr este objetivo, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las tiazolidinedionas, entre muchos otros.<sup>14</sup>

El objetivo de este trabajo es revisar el metabolismo de la adiponectina y explorar su utilidad como objetivo terapéutico.

### Estructura, metabolismo, receptores y mecanismo de acción

La adiponectina es una de las adipocinas más abundantes en el ser humano, con intervalo de concentraciones plasmáticas de 5 a 30 mcg/mL,<sup>10</sup> con lo que representa 0.01% del total de proteínas plasmáticas.<sup>15</sup> El gen de esta proteína está ubicado en el brazo largo del cromosoma 3, en el locus 3q27. Este locus está relacionado con aumento del riesgo cardiovascular y con diferentes componentes del síndrome metabólico.<sup>16</sup>

La síntesis de la adiponectina está regulada por diferentes mecanismos. El principal es el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- $\gamma$ ), un regulador de la diferenciación celular y del metabolismo, que aumenta la expresión de la adiponectina al ser activado.<sup>16</sup> Asimismo, los estados proinflamatorios disminuyen la expresión de esta proteína; el estrés oxidativo,<sup>17</sup> la existencia de moléculas como el TNF- $\alpha$ ,<sup>18</sup> la proteína C reactiva<sup>19</sup> o la IL-6<sup>20</sup> inhiben la expresión de la adiponectina. Las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en personas obesas; se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de adiponectina con el índice de masa corporal.<sup>21</sup> También se ha observado que las concentraciones de esta proteína son menores en sujetos masculinos y en pacientes con resistencia a la insulina o con diabetes mellitus tipo 2.<sup>22</sup> No se ha demostrado claramente una relación respecto de la variación de la expresión de la adiponectina según la localización de los depósitos de tejido graso en el cuerpo, aunque se ha sugerido que hay mayor expresión de esta proteína en el tejido subcutáneo que en el tejido adiposo intraabdominal.<sup>23,24</sup>

En cuanto a su estructura, la adiponectina es una proteína de 30 kDa<sup>7</sup> y está constituida por cuatro componentes: un péptido de señalización, una región variable, un dominio tipo colágeno y un dominio globular terminal.<sup>25</sup> En la circulación, su estructura puede constituir tres complejos poliméricos diferentes: un trímero, un hexámero y un multímero de alto peso molecular constituido de 12 a 18 monómeros.<sup>26</sup> La mayor parte de la adiponectina intracelular se presenta en forma de multímeros de alto peso molecular, mientras que en la circulación se presenta como oligómeros de bajo peso molecular. Se ha descrito que el multímero de alto peso molecular es la forma más activa de la adiponectina, que es responsable de la disminución de la produc-

ción de glucosa hepática.<sup>14</sup> Las otras formas poliméricas podrían tener mayor actividad en la vasculatura, el sistema nervioso central y el músculo esquelético.<sup>27</sup>

La adiponectina tiene dos receptores: adipoR1 y adipoR2. El primero se expresa de forma ubicua, mientras el segundo se expresa principalmente en el hígado.<sup>28,29</sup> Éstos son receptores transmembrana con siete dominios.<sup>28,29</sup> En los últimos años se ha propuesto la relación entre la adiponectina y la T cadherina como un receptor adicional, que está presente en los cardiomiocitos, las células de músculo liso vasculares y las células endoteliales; sin embargo, las acciones que lleva a cabo al unirse con la adiponectina aún se encuentran en estudio.<sup>30,31</sup> Con la unión de la adipocina con sus receptores adipoR1 y adipoR2, se activan la proteincinasa dependiente de adenosinmonofosfato (AMPK), PPAR- $\gamma$  y la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK). Mediante diferentes vías de señalización, la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la síntesis hepática de glucosa y promueve la oxidación de ácidos grasos.<sup>28,29</sup> Sus acciones multisistémicas se resumen en el **Cuadro 1**.

#### Estrategias terapéuticas relacionadas con la adiponectina

Debido a su papel como antiinflamatorio, promotor de la sensibilidad a la insulina, así como sus efectos cardioprotectores y antiaterogénicos, la adiponectina representa un atractivo blanco terapéutico contra la obesidad y otros padecimientos metabólicos asociados. Aunque en los modelos preclínicos se ha demostrado que la administración de adiponectina recombinante mejora el control glucémico y las concentraciones de lípidos, promueve la pérdida de peso, reduce la esteatosis hepática y disminuye los marcadores de inflamación,<sup>14,32</sup> su uso clínico en humanos resulta complejo. Por un lado, es necesario conseguir altas concentraciones

**Cuadro 1.** Efectos multisistémicos de la adiponectina<sup>11,26,61,62</sup>

Sistema nervioso central	Liberación de GH y LH Regulación del apetito
Corazón	Disminución de apoptosis del miocito Aumento de señalización de AMPK Disminución de producción de TNF- $\alpha$ Aumento de captación de glucosa y ácidos grasos
Hígado	Disminución de lipogénesis Disminución de gluconeogénesis Aumento de captación de glucosa Aumento de oxidación de ácidos grasos
Páncreas	Promoción de supervivencia de célula beta Disminución de la apoptosis Aumento de la secreción de insulina
Endotelio	Aumento de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial Disminución del estrés oxidativo Disminución de la adhesión de macrófagos al endotelio vascular Disminución de la acumulación subendotelial de lípidos
Sistema inmunitario	Aumento de la proliferación de macrófagos M2 Disminución de la expresión de IL-6, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ Disminución de la actividad fagocítica de macrófagos y de su maduración a células espumosas Aumento de expresión de IL-10 e IL-1RA
Sistema músculo-esquelético	Oxidación de ácidos grasos Aumento de la sensibilidad a la insulina
Tejido adiposo	Expansión del número de adipocitos Reducción de mediadores inflamatorios Aumento de la sensibilidad a la insulina
Riñones	Disminución de la apoptosis de podocitos

IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL-1RA: antagonista del receptor de interleucina 1.

plasmáticas de adiponectina para lograr estos efectos. En segunda instancia, para obtener una molécula funcional es necesario su procesamiento postraduccional intracelular. Por último, su vida media corta constituye un obstáculo adicional.<sup>33</sup> Por todo lo anterior, los esfuerzos para el desarrollo de herramientas terapéuticas se han concentrado en aumentar la concentración y la actividad de la adiponectina endógena.

Diversas familias de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 y de enfermedades cardiovasculares aumentan las concentraciones de adiponectina y promueven sus efectos.<sup>33</sup> La mayor parte de los mecanismos que logran estas acciones no están completamente descritos;

una comprensión más amplia de éstos abrirá las puertas para elucidar blancos terapéuticos más específicos.

Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona, son agentes sensibilizadores de la insulina agonistas de PPAR- $\gamma$ . Éstos tienen efectos protectores contra la aterosclerosis y la disfunción endotelial, que están mediados parcialmente por modificaciones en la regulación de la adiponectina.<sup>34</sup> Este grupo de fármacos aumenta la transcripción y la secreción de adiponectina, elevando sus concentraciones dos a tres veces en sujetos sanos y en pacientes obesos y diabéticos.<sup>35,36</sup> Las tiazolidinedionas también incrementan la proporción de adiponectina de

alto peso molecular, promoviendo su multimerización.<sup>14</sup>

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina pueden incrementar las concentraciones séricas de adiponectina y mejorar la sensibilidad a la insulina sin alterar la masa grasa corporal.<sup>37</sup> En un estudio realizado en 2007, en el que se comparó la acción de cinco agentes antihipertensivos, únicamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II aumentaron las concentraciones de adiponectina.<sup>38</sup> Este efecto probablemente se debe a que estos fármacos promueven la diferenciación de los preadipocitos y a su actividad como ligando de PPAR, lo que aumenta la expresión de adiponectina.<sup>39,40</sup> El telmisartán aumenta la expresión de adiponectina en el miocardio, aumenta la expresión del receptor adipor2 y del transportador GLUT4, tiene efectos protectores en el sistema vascular e incrementa la proporción de adiponectina de alto peso molecular.<sup>41,42</sup>

El tratamiento hipolipemiante y antiaterogénico con estatinas, especialmente con pravastatina, también aumenta las concentraciones circulantes de adiponectina, como resultado de los mecanismos pleiotrópicos de estos fármacos.<sup>13</sup> Esto se asocia con la propiedad de las estatinas de disminuir el estrés oxidativo<sup>43</sup> y con que provocan mayor producción de la forma de alto peso molecular de adiponectina.<sup>44</sup> Otras estatinas, especialmente a dosis altas, exacerban de forma paradójica la resistencia a la insulina.<sup>45</sup>

La administración de bezafibrato y fenofibrato, ambos hipolipemiantes de la familia de los derivados del ácido fíbrico, también eleva la adiponectina circulante por estimulación de PPAR- $\alpha$  de manera más discreta en comparación con la administración de tiazolidinedionas. Asimismo, los agonistas de PPAR- $\alpha$  inducen la expresión de adipor2.<sup>46,47</sup> También disminuyen la oxidación

de ácidos grasos y la respuesta proinflamatoria, ambos mecanismos explicados por el incremento de adiponectina sérica.<sup>48</sup>

Múltiples fármacos adicionales a los mencionados también han demostrado favorecer la expresión y la secreción de adiponectina por los adipocitos mediante diferentes mecanismos, incluyendo a la niacina,<sup>49</sup> las incretinas,<sup>50</sup> las sulfonilureas,<sup>51</sup> el nebivolol<sup>52</sup> y la empagliflozina.<sup>53</sup>

Además a las medidas farmacológicas, los cambios en el estilo de vida también se asocian con elevación de las concentraciones de adiponectina circulantes. La pérdida de peso prolongada (ya sea por restricción calórica o por cirugía bariátrica), el ejercicio aeróbico, el consumo de ácidos grasos omega 3 y la adhesión a una dieta mediterránea representan una forma efectiva de aumentar la actividad de esta proteína.<sup>54-59</sup>

Diferentes nutracéuticos tienen efecto cardiovascular benéfico, como el aceite de pescado, el ácido linoleico, los ácidos poliinsaturados omega 3 y el resveratrol.<sup>60</sup> Los estudios han evidenciado que estos agentes ejercen sus efectos metabólicos favorables elevando las concentraciones de adiponectina y modulando su expresión genética, regulando la homeostasia de glucosa, la inflamación, el estrés oxidativo y el metabolismo lipídico.<sup>13</sup> Todos estos fenómenos están relacionados también con las características del tejido adiposo, lo que recuerda los beneficios de la grasa parda relacionados con la producción de estas sustancias.

## CONCLUSIONES

Con el aumento de la frecuencia de la obesidad y de las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas con la misma, ha surgido la necesidad de encontrar nuevas herramientas terapéuticas. La investigación clínica y básica ha ampliado nuestra comprensión de los mecanismos



de la patogénesis de la obesidad y ha apuntado hacia la manipulación de las adipocinas como un prometedor abordaje terapéutico contra estas enfermedades. Con un entendimiento más amplio de los efectos benéficos de la adiponectina, de su metabolismo y de los efectos que tienen los fármacos disponibles en esta adipocina, existen diferentes áreas de oportunidad de investigación; por un lado, se necesitan estudios de extensión para tener una comprensión más precisa de los procesos aún desconocidos del metabolismo de esta proteína, en escenarios fisiológicos y patológicos. Además, existe la oportunidad de desarrollar nuevos fármacos diseñados para interactuar de manera específica con el metabolismo de la adiponectina y de otras adipocinas.

## REFERENCIAS

- Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Pública Méx* 2013;55supl2:S151-60.
- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220(2):T47-59.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Rosen ED & Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444:847-53.
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71.
- Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadou C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2016. doi: 10.1111/bph.13619.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-12.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
- Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetología* 2012;55:2319-26.
- Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):119-30.
- Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis* 2014;233(2):721-8.
- Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(6):676-83.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol* 2015;2015:534320.
- Chen B, Wei J, Wang W, Cui G, Zhao Y, Zhu X et al. Identification of signaling pathways involved in aberrant production of adipokines in adipocytes undergoing oxidative stress. *Arch Med Res* 2009;40:241-8.
- Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E731-40.
- Yuan G, Jia J, Di L, Zhou L, Dong S, Ye J, et al. Effects of C-reactive protein on adipokines genes expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;424:462-8.
- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:1045-50.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
- 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;116:1784-92.
- Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, Chetty R, Harte AL, Anwar A et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. *Horm Metab Res* 2002;34:650-4.
- Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004;219:9-15.
- Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin

- concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6(2):87-102.
26. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016;8(2):101-9.
  27. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008;409:623-33.
  28. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
  29. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 2007;13:332-9.
  30. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:15-23.
  31. Resink TJ, Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Erne P. Cadherins and cardiovascular disease. *Swiss Med Wkly* 2009;139:122-34.
  32. Ma H, Cui F, Dong JJ, You GP, Yang XJ, Lu HD et al. Therapeutic effects of globular adiponectin in diabetic rats with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14950-7.
  33. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:103.
  34. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
  35. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.
  36. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-80.
  37. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-8.
  38. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, Celik T, Yenicesu M, Eytelen T et al. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(2):147-53.
  39. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
  40. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated- activity. *Circulation* 2004;109:2054-7.
  41. Guo Z, Zhang R, Li J, Xu G. Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:94.
  42. Satoh M, Tabuchi T, Minami Y, Takahashi Y, Itoh T, Nakamura M. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months of treatment with telmisartan versus enalapril on high-molecular-weight adiponectin concentrations in patients with coronary artery disease. *Clin Ther* 2009;31:2113-25.
  43. Saito S, Fujiwara T, Matsunaga T, Minagawa K, Fukui K, Fukuda I et al. Increased adiponectin synthesis in the visceral adipose tissue in men with coronary artery disease treated with pravastatin: a role of the attenuation of oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008;199:378-83.
  44. von Eynatten M, Liu D, Bluemm A, Schuster T, Baumann M, Lutz J et al. Changes in adiponectin multimer distribution in response to atorvastatin treatment in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:27-32.
  45. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
  46. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:635-41.
  47. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes* 2005;54:3358-70.
  48. Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rade-maker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30:1945-51.
  49. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Hollriegel R, Schuler G, Niebauer J et al. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 2009;205:207-13.
  50. Sahebkar A, Ponzio V, Bo S. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on plasma adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Chem* 2016;23:1356-69.
  51. Araki T, Emoto M, Konishi T, Ikuno Y, Lee E, Teramura et al. Glimperide increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:143-8.
  52. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-6.



53. Tahara A, Takasu T, Yokono M, Imamura M, Kurosaki E. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Part 2. Antidiabetic effects in type 2 diabetic mice. *J Pharmacol Sci* 2016;131:198-208.
54. Balagopal P, George D, Yarandi H, Funanage V, Bayne E. Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention – a controlled randomized study in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6192-7.
55. Silva FM, De Almeida JC, Feoli AM: Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev* 2011;69:599-612.
56. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003;11:1048-54.
57. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:328-5.
58. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004;27:629-30.
59. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3815-9.
60. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 2012;165(3):574-90.
61. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(1):71-9.
62. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010;37(1):11-32.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.