

# LA ADIPONECTINA Y SU PARTICIPACION EN PROCESOS FISIOPATOLOGICOS

José Antonio Velázquez Domínguez y Rosa Huerta González

Sección de Posgrado de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, México D.F.

[jauam14yahoo.com.mx](mailto:jauam14yahoo.com.mx); [atroz\\_1205@hotmail.com](mailto:atroz_1205@hotmail.com)

El tejido adiposo secreta varias moléculas bioactivas llamadas adipocinas, que participan en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, como la ingesta de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa. Algunas de las adipocinas son: grelina, resistina, leptina y adiponectina. En este escrito nos centraremos en la acción de la adiponectina.

La adiponectina se purificó por primera vez del plasma como una proteína ligada al colágeno. Se trata de una proteína de 30 kDa (244 aa) que ha recibido diversos nombres, como ADIPO, Acrp30, apM1, adipoQ, y GbP28. En la circulación sanguínea aparece de tres maneras: como trímero, como complejo proteico de gran peso molecular (HMW), ó como hexámero (gAd). Su concentración plasmática presenta una correlación inversa con la masa corporal, con la resistencia a la insulina y con los estados inflamatorios. También se ha visto que modula numerosos procesos metabólicos, como la glicemia y el catabolismo de los ácidos grasos. Así, incrementa la sensibilidad de insulina y produce un aumento en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, lo que da como resultado la reducción de la cantidad de ácidos grasos circulantes y de triglicéridos intracelulares contenidos en el hígado y en los músculos [1].

El gen que codifica la adiponectina se encuentra ubicado en el cromosoma 3q27, en donde se ha identificado el locus susceptible para la diabetes mellitus tipo 2. En modelos experimentales de obesos y diabéticos se ha demostrado que se reduce la expresión de su ARNm y la concentración plasmática de la proteína, aunque todavía se desconoce el mecanismo subyacente.

Tanto la adiponectina en forma de hexámero como la de gran peso molecular estimulan la fosforilación y la activación del AMP en el musculo esquelético, mientras que en el hígado la fosforilación solo la lleva a cabo la gAd. Induce además la acetil coenzima-A carboxilasa, la captación de la glucosa, la producción del lactato en los miocitos, y reduce en la producción de las moléculas que participan en la gluconeogénesis. Estos efectos parecen ser los responsables de la disminución rápida de la glucemia in vivo.

Se han caracterizado dos isoformas de receptor para esta adipocina, AdipoR1, y AdipoR2, cada uno con siete dominios transmembranales y que guardan homología con los receptores acoplados a proteína G. En las ratas, el receptor AdipoR1 se localiza en el cromosoma 13q13 y se expresa en musculo esquelético, y el receptor AdipoR2 se localiza en el cromosoma 4q42, se expresa en el hígado y funciona como un receptor de alta afinidad para la isoforma gAd, que promueve la actividad de la adenosina monofosfato proteína cinasa (AMPK) en los hepatocitos. Se considera que ambos receptores intervienen en los efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y antidiabéticos y recientemente se ha mostrado que se expresan

en el corazón y en la aorta de rata, donde todavía se desconoce su función [2].

Como antiesclerótico, la adiponectina produce efectos directos debido a que los individuos que padecen una isquemia cerebral tienen mayores probabilidades de padecer un infarto al miocardio o una enfermedad vascular cerebral. Estos efectos los ejerce mediante la inhibición directa de la producción de moléculas como la molécula 1 de adhesión intracelular, la molécula 1 de adhesión celular vascular y la selectina  $\epsilon$ .

Como antiinflamatorio, la adiponectina regula la expresión de las citocinas proinflamatorias, como el factor  $\alpha$  de necrosis tumora (TNF $\alpha$ ) y el interferon  $\gamma$  y citocinas antiinflamatorias como las IL-10 e IL-1Ra. Dicha regulación la lleva a cabo activando el receptor y al mismo tiempo la proliferación de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y el NF- $\kappa$ B. También ejerce varias inhibiciones: la activación del NF- $\kappa$ B, que pudiera ser un importante mecanismo molecular de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, así como la producción de los receptores de los macrófagos de clase A-1 provocando la disminución de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, lo que a su vez inhibe la formación de células espumosas.

Por su parte, la interleucina 6 (IL-6) y el TNF- $\alpha$  son inhibidores potentes de la expresión y la síntesis de la adiponectina, lo que sugiere que la inducción de la resistencia a insulina por la IL6 y el TNF- $\alpha$  puede ejercer una inhibición autocrina-paracrina de la liberación de adiponectina. Estudios recientes en modelos de ratones obesos y diabéticos revelan que la administración de la adiponectina recombinante, en su forma de hexámero, ejerce efectos hipoglucémicos y disminuye la resistencia a insulina. Varios autores han demostrado que ambos receptores de adiponectina se expresan en los cardiomiocitos ventriculares mediante la activación del PPAR $\gamma$ .

En el endotelio vascular, la adiponectina disminuye la respuesta inflamatoria. Se han encontrado que la concentración plasmática de adiponectina es menor en los individuos con enfermedad coronaria. Los individuos con bajos niveles de adiponectina plasmática presentan menos vasodilatación dependiente del endotelio, lo que podría ser uno de los mecanismos implicados en la hipertensión arterial asociada a la obesidad. Actualmente se considera que adiponectina ejerce un efecto cardioprotector en los individuos obesos y diabéticos debido a que en modelos experimentales con lesión vascular suprime la unión de los monocitos a las células endoteliales en las primeras etapas de la aterosclerosis. En este sentido la concentración plasmática de adiponectina puede ser una diana terapéutica en la deficiencia cardíaca. Varios estudios genéticos han indicado que en modelos de animales obesos que presentan hipertrofia ventricular izquierda los niveles plasmáticos

41

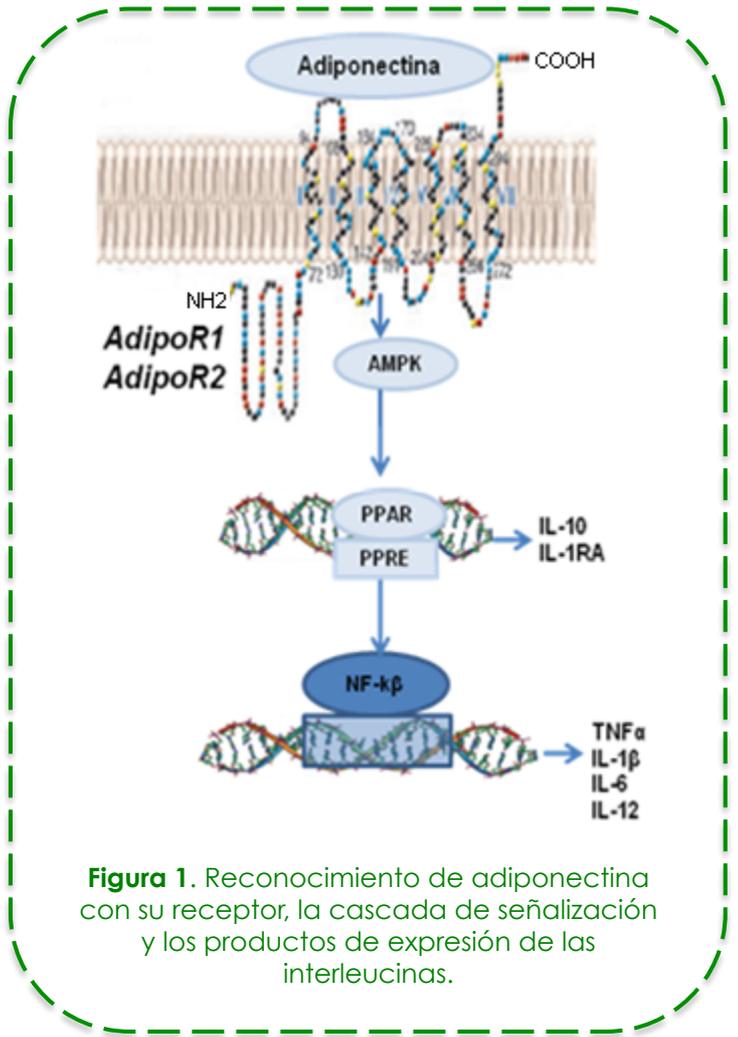
de adiponectina son bajos, por lo que se ha propuesto como un biomarcador para la intervención temprana y la prevención de la deficiencia cardíaca. En un estudio reciente de autopsias se encontró que el ARNm se expresa y se sintetiza en los cardiomiocitos, en concordancia con otros trabajos en donde se detectó que los niveles bajos plasmáticos de adiponectina están relacionados con el riesgo de mortalidad después del primer golpe isquémico.

Los efectos indirectos de adiponectina pueden contribuir al desarrollo de la deficiencia cardíaca y a la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda debido a que la molécula interviene en procesos cardiovasculares a través de una combinación de células endoteliales, macrófagos y células de músculo liso vascular [3].

La incidencia de la muerte cardiovascular es mayor en los individuos con poca cantidad de adiponectina en circulación. La deficiencia de adiponectina está asociada a la obesidad y puede acelerar los mecanismos de aterogénesis. Algunos trabajos en ratones con el gen de adiponectina inactivado demostraron que la aterosclerosis aparece con más facilidad, por lo que se piensa que la adiponectina es un factor de protección del sistema cardiovascular. Así mismo se sugiere que los individuos con una elevada concentración de adiponectina son menos propensos a padecer diabetes mellitus de tipo 2 que los que tienen concentraciones bajas, razón por la cual se considera que la adiponectina es un importante marcador tanto de resistencia a la insulina como de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, también se cree que actúa como regulador local de la inflamación en el adipocito a través de la regulación del factor NF- $\kappa$ B y el PPAR $\gamma$ . Por su parte, los lipopolisacáridos activan adicionalmente el NF- $\kappa$ B y la regulación de la expresión de la IL-6. Se ha observado que los antagonistas de la adiponectina aumentan la expresión del RNAm del TNF $\alpha$  y del PPAR $\gamma$ .

Los estudios comparativos entre indios pima (una población con un elevado índice de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2) e individuos caucásicos confirmaron que la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 están asociadas a la baja cantidad plasmática de la adiponectina, y que esta disminución resulta evidente en los diferentes grupos étnicos. Sus resultados sugieren que la hipoadiponectinemia en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 puede atribuirse a la resistencia a la insulina o a la hiperinsulinemia. Con esto se demuestra que la concentración de la adiponectina está inversamente relacionada con la cantidad de grasa corporal [4].

Recientemente se ha indicado que la señalización de la adiponectina como hexámero interviene en la regulación de la proliferación inducida por la angiotensina II en los fibroblastos cardíacos, y probablemente sean estos los mecanismos que participan en la hipertrofia del miocardio y los cambios estructurales del corazón.



**Figura 1.** Reconocimiento de adiponectina con su receptor, la cascada de señalización y los productos de expresión de las interleucinas.

**Bibliografía citada:**

1. Domínguez Reyes CA (2007). Adiponectina: El tejido adiposo mas allá de la reserva inerte de energía, Revista de Endocrinología y Nutrición 15:149-155.
2. Fang X, R Palanivel, X Zhou, Y Liu, Y Wang, Sweeney G (2005). Hyperglycemia and hyperinsulinemia induced alteration of adiponectin receptor expression and adiponectin effects in L6 myoblasts; J Mol Endocrinol 35:465-476.
3. Fortuño MA, López N, González A, Díez J (2003). Involvement of cardiomyocyte survival-apoptosis balance in hypertensive cardiac remodeling. Expert Rev Cardiovasc Ther 1:293-307.
4. Sánchez Muñoz F, García Macedo R, Alarcón Aguilar J, Cruz M, (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. Gac Méd Méx 141:505-512.