

ADIPONECTINA Y SUS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR. Revisión

Miguel Lima Marcos¹, Javier Rosa Francisco¹, Abigaíl Marín², Eduardo Romero-Vecchione³

¹Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. ²Departamento de Medicina. Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. ³Laboratorio de Estudios Cardiovasculares. Escuela de Medicina "J.M. Vargas". Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

El síndrome metabólico tiene una fuerte asociación con la patogénesis de la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares. Los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en los pacientes con síndrome metabólico y diversos estudios demuestran que esta hormona ejerce efectos favorables sobre la aterogénesis, la función endotelial y el remodelado vascular. Esta revisión abordará los estudios tanto epidemiológicos como experimentales que sustentan los efectos pleiotrópicos de la adiponectina en el sistema cardiovascular.

Palabras Clave: Adiponectina, aterosclerosis, síndrome metabólico.

ABSTRACT

The metabolic syndrome has a strong association with the pathogenesis of type 2 diabetes, arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Adiponectin plasma levels are reduced in patients suffering the metabolic syndrome and in many basic and clinical studies have demonstrated that adiponectin improves endothelial function, vascular remodelling and atherogenesis. This review will consider the epidemiological and experimental findings bringing support to the pleiotropic effects adiponectin on the cardiovascular system.

Key words: Adiponectin, atherosclerosis, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad a nivel mundial se ha incrementado dramáticamente en los últimos años^{1,2} y ésta es comúnmente asociada con enfermedad arterial coronaria, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, y a su vez la coexistencia de esas enfermedades se denomina en conjunto Síndrome Metabólico³.

La resistencia a la insulina es el núcleo central del síndrome metabólico, y es definida como un estado en el que se requieren niveles mayores de insulina para obtener el efecto hipoglicémico propio de ella. Cualquier defecto ya sea a nivel receptorial o post receptorial, es decir, en la cascada de señalización intracelular, provocará resistencia a la insulina³.

En años recientes se ha identificado al adipocito no sólo como una célula que se encarga de almacenar energía bajo la forma de triglicéridos en períodos de abundancia nutricional y

liberarlos bajo la forma de ácidos grasos libres durante períodos de privación alimenticia, sino también como un órgano endocrino complejo que secreta un amplio número de sustancias bioactivas denominadas en conjunto "adipocitoquinas"⁴.

Entre las adipocitoquinas secretadas por el adipocito destaca la adiponectina, la cual es una proteína de 247 aminoácidos que consta de 4 dominios o regiones: un grupo amino terminal, una región variable, un dominio de colágeno, y un dominio globular carboxilo terminal, los cuales constituyen la estructura del monómero de adiponectina. La base estructural de la adiponectina está fuertemente ligada a la formación de trímeros, los cuales se forman por la unión de tres monómeros por el dominio globular. Los monómeros de adiponectina tienen un peso de 30 kDa y no se han observado en la circulación, por lo cual parecen estar confinados al adipocito. De cuatro a seis

Artículo recibido en: Septiembre 2008. Aceptado para publicación en: Noviembre 2008.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima. marcoslimamedical@hotmail.com

trímeros se asocian por su dominio de colágeno para formar estructuras más complejas denominadas oligómeros, las cuales se encuentran circulando en plasma. Sin el dominio de colágeno, los dominios globulares de adiponectina permanecen formando trímeros, y éstos no se asocian para dar lugar a oligómeros⁵.

Los niveles de varias adipocitoquinas incluyendo la leptina, el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleukina - 6 (IL-6), IL-6 e IL-8 están incrementadas en sujetos obesos y tienen funciones proinflamatorias; mientras que los niveles de adiponectina disminuyen en sujetos obesos y esta adipocitoquina está involucrada en la inhibición de procesos inflamatorios⁶⁻¹¹.

En el año 2007 nuestro grupo de investigación determinó los niveles de adiponectina circulante en pacientes con síndrome metabólico y en pacientes sin síndrome metabólico, encontrando que los pacientes del grupo control presentaban niveles de adiponectina plasmáticos de $70 \pm 3,20$ ng/mL en comparación con los pacientes con síndrome metabólico quienes exhibían niveles de adiponectina plasmáticos de $10,45 \pm 2,14$ ng/mL, lo cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0,01$); además, los pacientes con síndrome metabólico expresaban un índice HOMA IR de 3,72 en comparación con el grupo control que presentó un índice HOMA IR de 1,22, concluyendo que los pacientes con síndrome metabólico exhibían el fenómeno de resistencia a la insulina el cual influye en el metabolismo de los carbohidratos y las grasas¹².

ADIPONECTINA E INSULINOSENSIBILIDAD

Las acciones intracelulares de la insulina se desencadenan, en primer lugar, por la unión a su receptor, y en segundo lugar por la activación del sustrato del Receptor de Insulina (IRS). Para que la insulina pueda ejercer su acción fisiológica es necesario que se produzca la fosforilación de los residuos de Tirosina de este complejo IRS. A partir de este punto se desencadena una cascada de señalización intracelular que lleva a la activación de la Fosfatidil Inositol - 3 - Cinasa (PI3K), de la cual dependen los efectos metabólicos de la insulina^{13,14}.

En estado de resistencia a la insulina, en lugar de fosforilarse los residuos de tirosina del IRS

se fosforilan los residuos de serina a este nivel activando consigo a la proteinacina asociada a Mitógenos (MAPK), la cual tiene efectos mitogénicos, proliferadores y proagregantes (figura I)^{13,14}.

Con respecto al mecanismo molecular que subyace a la acción insulino sensibilizante de la adiponectina, se ha encontrado que ésta posee dos tipos de receptores, los Adipo R1 los cuales son expresados principalmente a nivel del músculo esquelético y los Adipo R2 presentes principalmente a nivel hepático. Éstos son receptores transmembrana, cuyo grupo carboxilo terminal (C-Terminal) se encuentra en el exterior y el grupo amino terminal (N-Terminal) en el interior, siendo por ende diferente a otros receptores asociados a proteínas G. La adiponectina al unirse a sus receptores es capaz de activar a la proteinacina activada por AMP (AMPK), la cual favorece la captación de glucosa a nivel muscular al permitir la translocación de los transportadores GLUT 4, inhibe la gluconeogénesis hepática al inhibir a la enzima fosfoenolpiruvato carboxilasa e inhibe la síntesis de ácidos grasos y aumenta su oxidación al inhibir la enzima acetil CoA carboxilasa, además incrementa la actividad del ligando del Receptor Activador del Proliferador de Peroxisomas γ (PPAR γ) (figura II)¹⁵.

Al haber alguna alteración, ya sea por disminución en los niveles plasmáticos de adiponectina, u otros procesos que favorezcan la supresión de sus receptores, se alterarán las vías ya descritas, favoreciéndose así la señal MAPK de la insulina y apareciendo por tanto un estado de resistencia a la insulina¹⁵.

ADIPONECTINA Y ATEROSCLEROSIS

El Factor Nuclear de Transcripción kappa Beta (NF-kB) juega un rol primordial en la regulación de las reacciones inflamatorias de varios tipos de células. La activación del NF-kB por varias citoquinas inflamatorias incluyendo el TNF- α induce a las moléculas de adhesión endotelial como VCAM-1, E-selectina e ICAM-1 las cuales participan en el reclutamiento de monocitos en la lesión inflamatoria, y es precisamente esta adhesión anormal de monocitos a la pared del vaso un paso crucial en el desarrollo de la aterosclerosis^{14,16}. Posteriormente, los monocitos se diferencian a macrófagos, los cuales al fagocitar lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) a través de

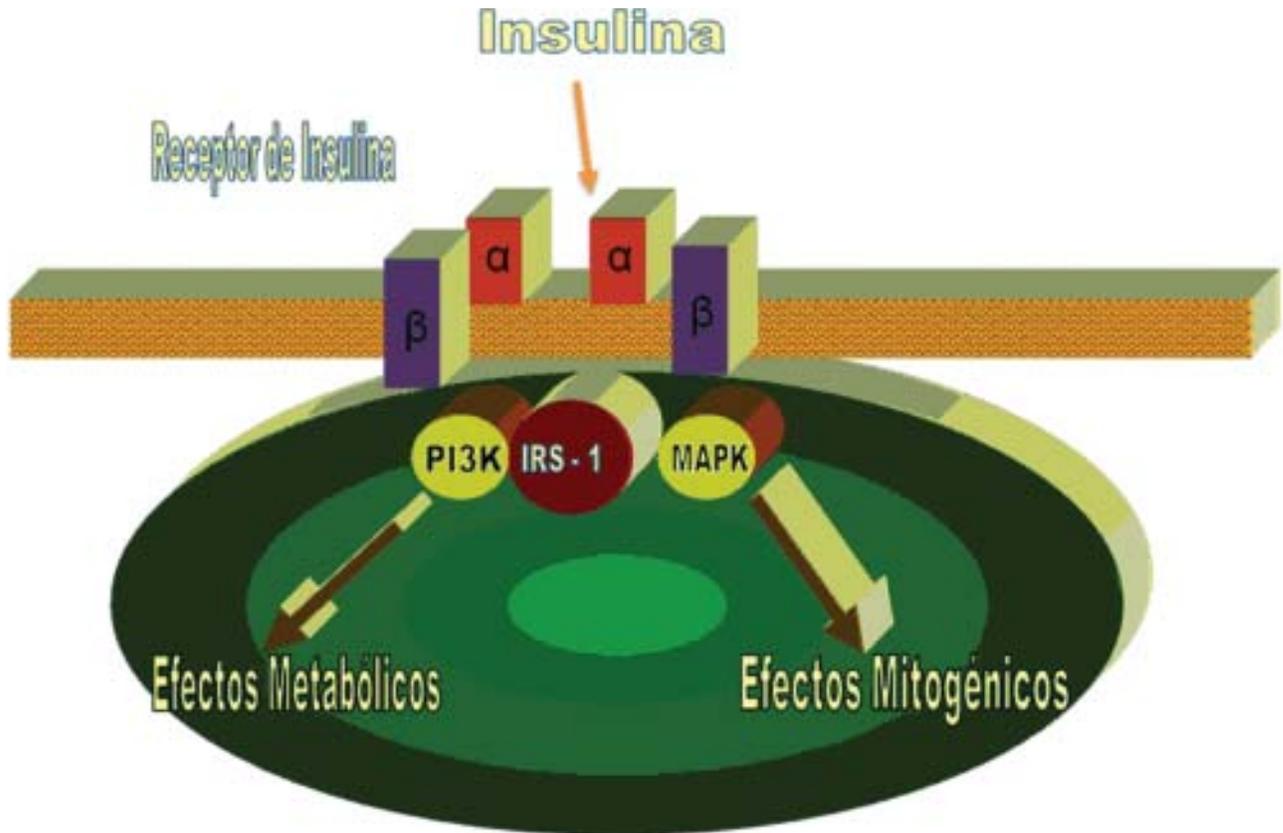


Fig. I. Señal dual de la insulina. La insulina al unirse a su receptor es capaz de fosforilar los residuos de tirosina del IRS-1 activando la PI3K y desencadenando sus efectos metabólicos beneficiosos. Por otro lado en estado de resistencia a la insulina, en lugar de fosforilarse los residuos de tirosina del IRS se fosforilan los residuos de serina a este nivel activando consigo a la MAPK, la cual tiene efectos mitogénicos, proliferadores y proagregantes. Tomado de la referencia 14.

los receptores recolectores, se transforman en células espumosas, las cuales constituyen, a su vez, el núcleo lipídico de la placa aterosclerótica, y ésta posteriormente es estabilizada por la proliferación de las células del músculo liso vascular lo cual forma un casquete fibroso que le da estabilidad a la placa¹⁷.

Se ha demostrado que la adiponectina es capaz de estimular la síntesis del óxido nítrico (ON), así como inhibir al NF- κ B inducido por el TNF- α , y además es capaz de inhibir la expresión de moléculas de adhesión estimuladas por el TNF- γ y la expresión de citoquinas inflamatorias como IL-8 en las células endoteliales, lo cual indica que la adiponectina actúa como un modulador endógeno de la respuesta inflamatoria del endotelio¹⁸.

La adiponectina inhibe la formación de células espumosas al inhibir los receptores recolectores clase A en los macrófagos e inhibe también la proliferación de las células musculares lisas, y además actúa por medio del AMPK esti-

mulando la síntesis del óxido nítrico mediado por la sintasa de óxido nítrico, evitando por múltiples vías el desarrollo de la placa aterosclerótica (figura III)¹⁹⁻²¹.

ADIPONECTINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La insulina, además de sus efectos sobre el metabolismo intermediario celular, también ejerce efectos sobre el corazón y la vasculatura. El sistema nervioso simpático y la vía de síntesis del óxido nítrico (ON) han surgido como las principales vías en la mediación de las acciones cardiovasculares de la insulina^{22,23}.

Estudios experimentales involucran a la región anteroventral del tercer ventrículo (AV3V) como el área cerebral donde se procesa, fundamentalmente la detección de cambios en la tonicidad del plasma y del líquido cefalorraquídeo. La integridad de las estructuras ubicadas en esta región cerebral como el núcleo mediano preóptico, el órgano vasculoso de la

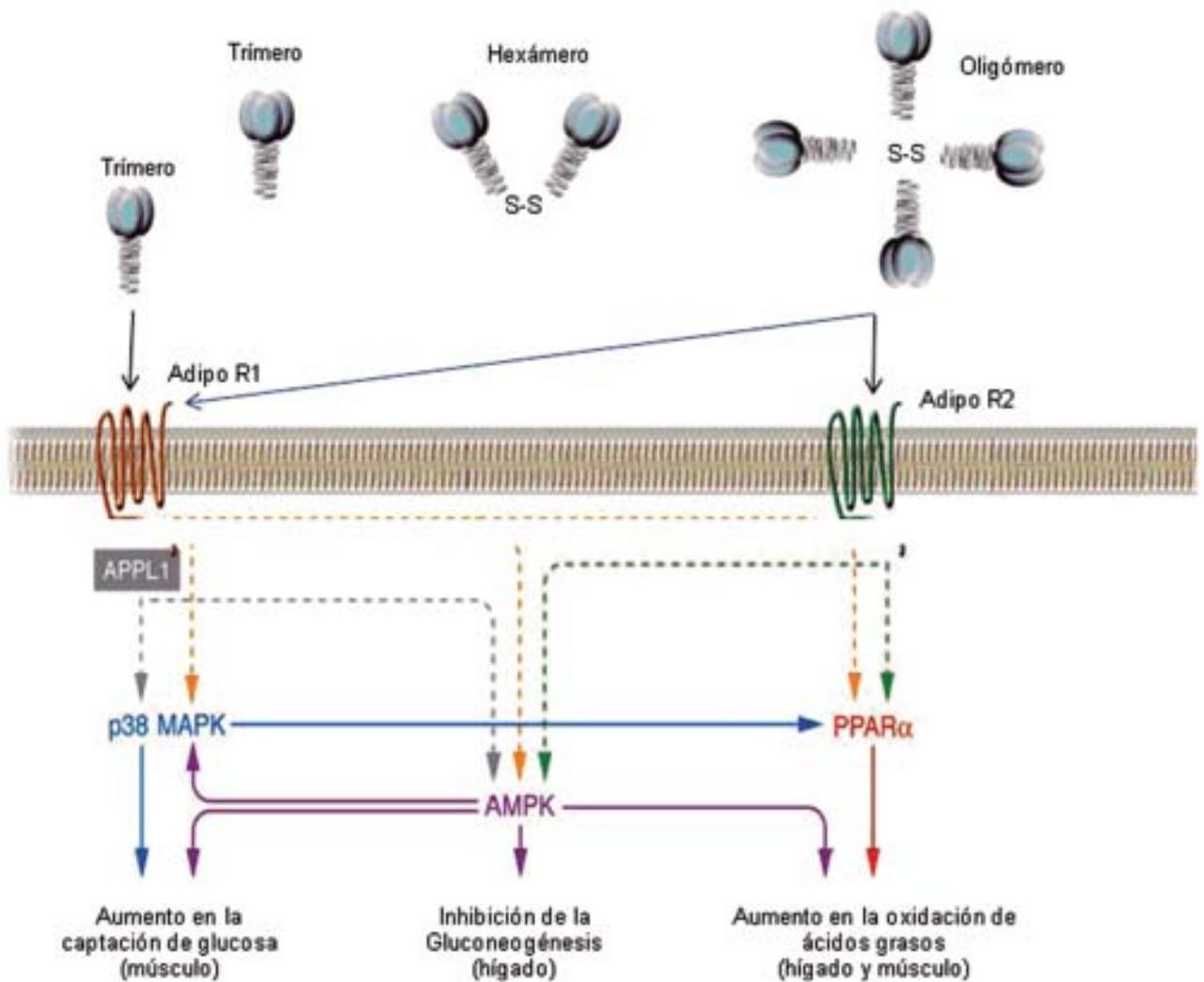


Fig. II. Mecanismo de Acción de la Adiponectina. La adiponectina al unirse a sus receptores es capaz de activar a la Proteín Cinasa activada por AMP (AMPK), la cual favorece la captación de glucosa a nivel muscular, inhibe la gluconeogénesis hepática y aumenta la oxidación de los ácidos grasos, por otro lado inhibe la vía de la MAPK y además incrementa la actividad del ligando del Receptor Activador del Proliferador de Peroxisomas ± (PPAR±). Modificado de referencia 15.

lámmina terminal y el órgano subfornical es crítica para el manejo adecuado corporal de la ingesta de agua y sal y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico por el cerebro de mamíferos. Adicionalmente, se ha podido demostrar que esta área cerebral posee la confluencia de una gran cantidad de sistemas neurohormonales involucrados en el procesamiento de los cambios en la osmolaridad plasmática y en la concentración de NaCl en el cerebro^{24,25}. En esos órganos circumventriculares se han detectado receptores de varios péptidos como: angiotensina II, endotelinas, encefalinas, péptido natriurético auricular,

vasopresina, neuropéptido Y, insulina, entre otros²⁶.

Con el fin de evaluar el efecto de la resistencia a la insulina en la regulación central de la presión arterial, nuestro grupo de investigación utilizó ratas albinas machos de la cepa Sprague-Dawley e indujo resistencia a la insulina mediante una dieta rica en fructosa (55%) durante 6 meses, observando al final de este período todos los cambios propios del síndrome metabólico. Posteriormente administramos NaCl hipertónico en la región AV3V de ratas sin síndrome metabólico observando un leve incremento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica

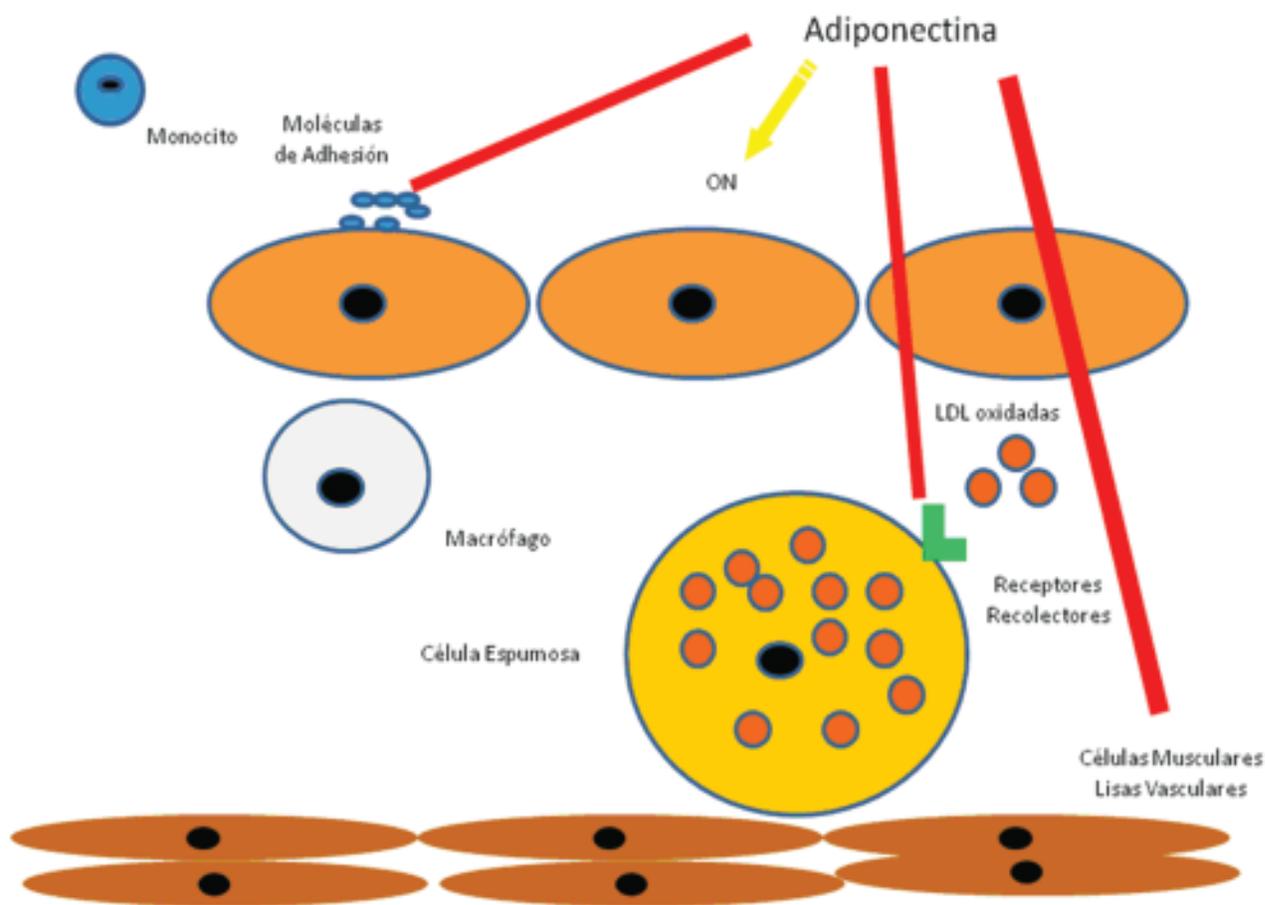


Fig. III. Efectos antiateroscleróticos de la adiponectina. La adiponectina inhibe la expresión de moléculas de adhesión endotelial e inhibe también la formación de células espumosas al inhibir los receptores recolectores clase A en los macrófagos. Inhibe la proliferación de las células musculares lisas, y además estimula la síntesis del óxido nítrico mediado por la sintasa de óxido nítrico. Tomado de la referencia 14.

y de la frecuencia cardíaca, pero al realizar el mismo procedimiento en la región AV3V de ratas con síndrome metabólico, se indujo un incremento mayor de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Además, la administración de insulina en la región AV3V de ratas sin alteraciones metabólicas no indujo cambios en los parámetros cardiovasculares, mientras que en ratas metabólicas la administración de insulina en la región AV3V produjo un incremento marcado de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Estos resultados parecen indicar que los efectos simpaticoexcitatorios de la resistencia a la insulina están mediados por una acción central, a través de un efecto facilitador de la insulina sobre la actividad simpática, lo cual crea un ambiente favorable para el desarrollo de hipertensión arterial²⁷. Sabiendo que la resistencia a la insulina lleva

implícito un estado de hipoadiponectinemia, es posible que a nivel central existan receptores de adiponectina encargados de suprimir, por lo menos en parte, el efecto facilitador de la insulina sobre la actividad simpática y disminuir la sensibilidad a la sal, fenómenos observados en el síndrome metabólico.

ADIPONECTINA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La obesidad y el síndrome metabólico tienen un enorme impacto en la incidencia de cardiopatía isquémica y diversos estudios sugieren que la adiponectina tiene un efecto cardioprotector²⁸. Un estudio reciente demostró que la adiponectina inhibe mediante el AMPK la apoptosis de miocardiocitos y fibroblastos que son expuestos a stress de hipoxia-reoxigenación y que además, la administración

de adiponectina recombinante 30 minutos antes de la isquemia, durante la isquemia ó 15 minutos después de la reperfusión, disminuyó significativamente el área de infarto, lo cual sugiere que a corto plazo la administración de adiponectina puede tener utilidad clínica en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo al miocardio (IM) a través de la activación del AMPK²⁹.

El rol cardioprotector de la adiponectina también parece ser mediado por la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las células cardíacas. La estimulación de la COX-2 por la adiponectina produce un incremento en la síntesis de prostaglandina E₂ (PGE₂) e inhibe la producción de lipopolisacáridos inducidos por el TNF- α . Así mismo, se encontró que inhibidores farmacológicos de la COX-2 bloqueaban el efecto cardioprotector de la adiponectina; sin embargo éste bloqueo no tenía efecto sobre la acción antiapoptótica de la adiponectina sobre miocardiocitos y fibroblastos mediada por el AMPK, lo cual sugiere que estos efectos son independientes²⁹.

ADIPONECTINA Y MIOCARDITIS VIRAL

El papel de la adiponectina en la miocarditis viral ha sido explorado en ratones *ob/ob* deficientes de leptina, los cuales fueron inoculados con el virus de la encefalomiocarditis desarrollando miocarditis viral severa caracterizada por un incremento en el número de células apoptóticas e infiltrantes. Este fenotipo pudo ser minimizado por inyecciones subcutáneas diarias de adiponectina por un período de 8 días, sugiriendo que el tratamiento con adiponectina es capaz de inhibir el desarrollo de miocarditis viral aguda³⁰.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la adiponectina es deficitariamente secretada por los adipocitos en pacientes con síndrome metabólico y este déficit contribuye a acentuar la disfunción endotelial por menor producción de óxido nítrico y mayor expresión de citoquinas inflamatorias que contribuyen a acelerar el proceso de aterogénesis en estos pacientes. El efecto antiapoptótico de la adiponectina en miocardiocitos podría ser de gran utilidad futura en el tratamiento de patologías como infarto agudo al miocardio y miocarditis viral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flier J.S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116:337-350.
2. Friedman J.M. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404:632-634.
3. Reaven G. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-938.
4. González M, Bastidas B, Ruíz B, Godínez S, Panduro A. Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Rev Endocrinol Nutric* 2002; 10: 140-146.
5. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
6. Shetty G, Economides P, Horton E, Mantzoros C, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450-2457.
7. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, Ehrlich J, Eckel R, Rewers M. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747-753.
8. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of c-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
9. Kern PA, Di Gregorio G, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-1785.
10. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-58.
11. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian S. Adiponectin in youth. *Diabetes Care* 2004; 27: 547-552.
12. Lima M, López G, Marin A, Rosa F. Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA. *Med Interna (Caracas)* 2007; 23: 117-123.
13. Contreras MA. El efecto dual de la insulina y la arteriosclerosis. *Med Interna (Caracas)* 2004; 20: 112-115.
14. Lima M, Rosa F, Marin A. Adiponectina y síndrome metabólico. *Informed* 2008; 10: 195-201.
15. 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.
16. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
 17. Tuñón J, Ortego M, Tarín N, Martín-Ventura JL, Gómez-Hernández A, Egido J. Fisiopatología de la aterosclerosis. En: Soltero I. Aterosclerosis al Día V. Caracas. Editado por Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA. 2002. p. 35-54.
 18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
 19. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
 20. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893-2898.
 21. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Kunahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304-1309.
 22. Alvarez G, Beske S, Ballard T, Davy K. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533 - 2536.
 23. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R. Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation on human obesity. *Hypertension* 2001; 38: 1316 - 1320.
 24. Jhonson AK, Zardetto-Smith, A, Edwards G. Integrative mechanisms and the maintenance of cardiovascular and body fluid homeostasis: the central processing of sensory input derived from circumventricular organs of the lamina terminalis. *Prog Brain Res* 1992; 91: 381 -393.
 25. Fink G, Bryan W. Forebrain control of fluid and electrolyte homeostasis and angiotensin sensitivity in rabbit. *Am J Physiol* 1980; 239: R372- R376.
 26. Wardener HE. The hypothalamus and hypertension. *Physiol Rev* 2001; 81: 1599-1658.
 27. Rosa FJ, Lima Martínez M, Romero Vecchione E. Regulación Neuroendocrina de función cardiovascular en el síndrome metabólico y diabetes. Interrelación con la sensibilidad a la sal. En: Soltero I editor. Aterosclerosis al Día VII. Caracas. Editado por Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA. 2009. p. 226-255.
 28. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation* 2003;108: 2206-2211.
 29. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096-1103.
 30. Li J, Miller EJ, Ninomiya-Tsuji J, Russell RR, Young LH. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart. *Circ Res* 2005;97:872-879.