

## ADIPONECTINA, OBESIDAD Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

*Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>, Melchor Álvarez-Mon<sup>3</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Cátedra de Dietoterapia. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. <sup>3</sup>Unidad de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. España. <sup>4</sup>Cátedra de Química Orgánica. Facultad de Humanidades. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(2): 65-76

### RESUMEN

La obesidad está estrechamente asociada con el síndrome metabólico, la hipertensión, la aterosclerosis y las enfermedades del corazón. El tejido adiposo funciona como un órgano endocrino al secretar múltiples proteínas inmuno moduladoras conocidas como adipocinas, que pueden actuar directamente sobre órganos cercanos o remotos. La búsqueda de las funciones de las diferentes adipocinas ha permitido establecer la relación entre la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. La obesidad conduce a mayor expresión de adipocinas pro-inflamatorias y disminución de adipocinas anti-inflamatorias, condicionando un estado inflamatorio crónico y promoviendo complicaciones relacionadas a la obesidad. Dentro de estas adipocinas, la adiponectina protege contra el desarrollo de la cardiopatía isquémica y mejora la salud cardiovascular, pero su expresión disminuye en sujetos con obesidad. Se presenta una revisión al respecto.

**Palabras claves:** Adiponectina; Obesidad; Enfermedades cardiovasculares; Adipocinas.

## ADIPONECTIN, OBESITY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

### ABSTRACT

Obesity is closely associated to the metabolic syndrome, hypertension, atherosclerosis, and heart disease. Adipose tissue works as an endocrine organ by secreting multiple immune modulatory proteins known as adipokines, which can act directly on nearby or remote organs. Adipokines seem to be the link between obesity and cardiovascular disease. Obesity leads to a greater expression of pro-inflammatory adipokines and a decrease in anti-inflammatory adipokines, conditioning chronic inflammatory state promoting complications related to obesity. Within these adipokines, the adiponectin protects against the development of ischemic heart disease and improves cardiovascular health, but its expression decrease in obese subjects. Following a review is presented.

**Keywords:** Adiponectin; Obesity; Cardiovascular diseases; Adipokines.

## INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo (TA) blanco ha sido identificado como un órgano endocrino metabólicamente activo que afecta múltiples funciones corporales, incluyendo la regulación de energía, metabolismo de la glucosa y los lípidos, función neuroendocrina y cardiovascular, termogénesis, reproducción e inmunidad<sup>1</sup>.

La obesidad se caracteriza por un aumento del tejido adiposo causado por hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos que conduce a un desequilibrio en la liberación de adipocinas y condiciona un estado inflamatorio crónico, reduciendo la sensibilidad a la insulina<sup>2</sup>. Este desbalance genera disfunción vascular, hipertensión y aterosclerosis. La disfunción endotelial observada en la obesidad se caracteriza por una disminución en la liberación de óxido nítrico (ON) y disminución del flujo sanguíneo, contribuyendo a la insulinoresistencia<sup>3</sup>, elementos que dan origen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>4,5</sup>.

Las adipocinas cumplen sus acciones a través de diferentes vías de señalización y mediadores químicos<sup>6</sup>. Se ha demostrado que algunas moléculas derivadas del TA son cardioprotectoras en presencia de lesión miocárdica, y pueden desempeñar un papel en el remodelado cardíaco en estados patológicos, limitando la extensión de la hipertrofia miocárdica<sup>7</sup>. Esta revisión evalúa algunos aspectos claves de la adiponectina en la obesidad y el desarrollo de estas patologías.

## CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL TEJIDO ADIPOSO INDUCIDOS POR LA OBESIDAD

La ingesta calórica excesiva conduce a expansión del TA caracterizado por aumento en el número de adipocitos (hiperplasia) mediada por incorporación y proliferación de progenitores adipogénicos<sup>8</sup>. Esta respuesta hiperplásica se ve atenuada con la edad, por lo que la ingesta prolongada y excesiva de energía, conduce a un

aumento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia) que compromete su funcionamiento<sup>9</sup>. En la obesidad severa, los adipocitos hipertrofiados sufren necrosis y/o apoptosis, contribuyendo a la inclusión de células inflamatorias que conlleva a la disfunción del TA<sup>10,11</sup>.

El TA está compuesto de adipocitos (30-50%), preadipocitos, fibroblastos, matriz de fibras de colágeno, vasos sanguíneos y células inmunes (monocitos/macrófagos y linfocitos) que contribuyen en la homeostasis. La obesidad produce cambios en la composición celular e infiltración del tejido adiposo y modula el fenotipo de células individuales dentro del TA, lo cual genera inflamación sistémica de bajo grado e insulinoresistencia<sup>12</sup>.

Los macrófagos en el TA de individuos con obesidad expresan genes asociados con el fenotipo M1 o "clásicamente activado", el cual promueve las modificaciones metabólicas que favorecen la resistencia a la insulina a través de la estimulación con citoquinas TH1 (incluyendo interferón- $\gamma$ ) o productos bacterianos, produce citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), expresa la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y produce altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno produciendo inflamación y destrucción de tejidos. En contraste, los macrófagos en individuos no obesos tienden a expresar genes asociados con un fenotipo M2 o "alternativamente activado"<sup>13</sup>, los cuales expresan citocinas anti-inflamatorias, como la interleucina (IL)-10, la enzima arginasa-1 (que inhibe la actividad de la iNOS). Estos macrófagos están asociados con curación de heridas, angiogénesis y resolución de la inflamación<sup>14,15</sup>.

El TA de los individuos con obesidad presenta estructuras histológicas tipo "corona", que corresponden a ordenamiento de macrófagos que rodean adipocitos para eliminar los restos de células muertas antes de la desintegración de las membranas y son reflejo del estado inflamatorio<sup>10,11</sup>. Los sujetos con obesidad que carecen de estas estructuras muestran mejor control metabólico, disminución de la expresión de genes inflamatorios y menor riesgo cardiovascular que

individuos con índices de masa corporal similares que presentan dicha característica histológica<sup>16</sup>. El número de estas estructuras se correlaciona con el grado de inflamación e insulino resistencia en sujetos con síndrome metabólico<sup>17</sup>.

La obesidad produce cambios en los capilares dentro del tejido adiposo, que conducen a hipoxia localizada pudiendo limitar el aporte de nutrientes, contribuir a la insulinoresistencia, inflamación, necrosis de los adipocitos, seguida por inclusión y activación de los macrófagos<sup>18,19</sup>. La evidencia sugiere que los sujetos con obesidad presentan aumento de la tensión de oxígeno dentro del TA, a pesar de la reducción del flujo sanguíneo<sup>20</sup>.

Los cambios fenotípicos observados en el TA secundarios a la obesidad producen activación de las células endoteliales (CE), expresando moléculas de adhesión y factores quimiotácticos que contribuyen a la selección de células inflamatorias y promoviendo un círculo vicioso de activación endotelial e inflamación tisular que contribuye a la disfunción del TA. Las CE dentro del TA de ratones obesos expresan concentraciones más elevadas de moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina y molécula de adhesión intercelular 1<sup>21</sup>. Adicionalmente, la inflamación puede promover un estado de activación de CE a través del TNF- $\alpha$  que podría contribuir a las ECV.

## TEJIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR

Los adipocitos rodean casi todos los vasos del cuerpo humano, depósito conocido como TA blanco perivascular, el cual proporciona apoyo mecánico y permite la transmisión de mensajes químicos y mediadores vasoactivos hacia el torrente sanguíneo, funcionando como órgano paracrino. Las adipocinas derivadas de TA perivascular desempeñan un papel en la inflamación, alterando la homeostasis y provocando diferentes patologías cardiovasculares<sup>22</sup>. Se ha demostrado en individuos sanos, que el TA perivascular afecta la contractilidad de los vasos vecinos, haciéndolos menos sensibles a la noradrenalina<sup>23</sup>. Experimentos con el factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) han demostrado que las alteraciones de la contractilidad se deben a su función como tejido paracrino y no solo el

efecto mecánico de alteración en las propiedades vasculares<sup>24</sup>. En respuesta a la vasoconstricción, los adipocitos secretan adipocinas que alteran las funciones de las células musculares lisas en los vasos vecinos mediados, al parecer, por canales de potasio<sup>25</sup>. El FRDE plasmático emplea estos canales (ubicados en el endotelio y adipocitos) para alterar la contractilidad inhibir la liberación de ON por el TA blanco y CE<sup>26,27</sup>.

El TA perivascular inhibe la contracción de las células del músculo liso vascular y estimula su proliferación mediante la liberación de factores proteicos<sup>28</sup>. La visfatina secretada por el TA perivascular desempeña un papel en la proliferación de células del músculo liso vascular a través de las vías de señalización ERK1/2 y p38, actuando sobre el mononucleótido de nicotinamida, que es un mediador clave para la proliferación de células del músculo liso vascular<sup>29</sup>.

## ADIPOCINAS E INFLAMACIÓN

Tanto modelos animales como estudios epidemiológicos han demostrado una conexión entre inflamación de bajo grado, enfermedades metabólicas y TA<sup>30,31</sup>. La proteína C reactiva, un marcador pro-inflamatorio predictor del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, se encuentra aumentado en mujeres con obesidad y reduce con la pérdida de peso<sup>32-34</sup>. Estos hallazgos sugieren que la obesidad está fuertemente asociada con la inflamación crónica de bajo grado, y este estado, se debe a cambios en la producción de citocinas por el TA.

El TA produce proteínas inmunomoduladoras de los procesos metabólicos y cardiovasculares, principalmente en depósitos viscerales como el epicardio, TA perivascular y pulmonar, que en estados de obesidad incrementan la producción de adipocinas inflamatorias como TNF- $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6), resistina, proteína transportadora de retinol tipo 4, lipocalina 2, IL-18, las cuales pudieran influir en el desarrollo de ECV<sup>35-40</sup>. Adicionalmente, el TA perivascular puede secretar factores anti-inflamatorios dentro de los que se encuentra la adipocina<sup>41-43</sup>.

## ADIPONECTINA

Esta adipocina es sintetizada por adipocitos, músculo esquelético, CE y cardiomiocitos, representando el 0,01% de las proteínas plasmáticas (3-30 mg/mL)<sup>41-43</sup>. Es una proteína de 244 aminoácidos perteneciente a la superfamilia de colágeno, con una estructura molecular de 30 kDa (forma de alto peso molecular que predomina en el plasma) o como fragmentos globulares menores<sup>43-45</sup>. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina aumentan con la pérdida de peso y con el uso de fármacos sensibilizantes a la insulina<sup>46</sup> y reduce las citoquinas pro-inflamatorias, por lo que está estrechamente relacionada con la inflamación, insulinoresistencia y obesidad<sup>47</sup>.

La adiponectina actúa a través de tres receptores: AdipoR1 (expresado de forma generalizada, especialmente en el músculo esquelético), AdipoR2 (predomina en el hígado) y cadherina-T<sup>48</sup>, todos presentes en el tejido cardíaco<sup>49</sup>. A través de la fosforilación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina, la oxidación de ácidos grasos y reduce la síntesis de glucosa en hígado y otros tejidos<sup>50</sup>. La estimulación de los diferentes receptores también modula las vías de señalización PI3K, p44/42 MAP quinasa, MAP quinasa p38 y ciclooxigenasa-2<sup>46</sup>.

La adiponectina ejerce varias funciones, dentro de las que se encuentran:

- Propiedad anti-aterogénica al regular las principales vías de señalización implicadas en la génesis de la aterosclerosis: PI3K-Akt, sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y AMPK<sup>51</sup>. La Akt es una proteína quinasa serina/treonina que desempeña un papel importante como segundo mensajero en varias funciones celulares como proliferación celular, apoptosis y metabolismo de la glucosa.
- Suprime la adhesión de monocitos al endotelio vascular y promueve la angiogénesis estimulando la comunicación entre Akt y AMPK en las CE<sup>52</sup>.
- Propiedades antiinflamatorias al regular etapas del proceso aterogénico combinado con la prevención de la apoptosis en CE, así como

promoción de acciones angiogénicas<sup>53</sup>. Las propiedades antiinflamatorias se logran mediante la supresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activada (NF-kB) en macrófagos y monocitos.

- Retraso en el desarrollo de la aterosclerosis a través de la supresión de NF-kB en las CE.
- Inhibe la conversión de macrófagos en células espumosas y reduce la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. En ambos casos, la supresión de NF-kB interrumpe los procesos inducidos por TNF- $\alpha$  (inflamación / adhesión de monocitos). Las señales de la adiponectina a través de la vía AMPK reduce la apoptosis de las CE y promueve la síntesis de ON<sup>54</sup>.
- Regula la enzima para la producción de ON y el eNOS a través de las vías PI3K y AMPK<sup>55</sup> reduciendo la proliferación de células del músculo liso vascular<sup>56</sup>. El ON es crítico en la vasoconstricción / dilatación, transmigración de leucocitos, crecimiento de las células de músculo liso y expresión de molécula de adhesión en condiciones fisiológicas normales<sup>57</sup>.

Por todo esto, la adiponectina se denomina una adipocina "buena" debido a sus efectos anti-inflamatorios, anti-aterogénicos, anti-diabéticos, cardioprotectores y promotores de buena función endotelial. Se asocia con menor riesgo de enfermedad coronaria y protección posterior al infarto miocárdico. Promueve la angiogénesis y reduce la insulinoresistencia.

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA ADIPONECTINA

Bajas concentraciones séricas de adiponectina se han asociado con enfermedad arterial coronaria, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y mayor riesgo de infarto del miocardio<sup>58-60</sup>, ya que altera el sistema renina-angiotensina, hiperactiva el sistema nervioso simpático, promoviendo la disfunción endotelial, insuficiencia renal y exacerbando la rigidez aórtica en sujetos con hipertensión primaria<sup>61,62</sup>. Estudios en animales sugieren que la deficiencia de adiponectina está relacionada con daño miocárdico, insuficiencia cardíaca e hipertrofia cardíaca<sup>46</sup>, mientras que la

adición de adiponectina a ratones que carecen de la misma han demostrado que promueve la revascularización de extremidades isquémicas<sup>61</sup> y protege contra la revascularización inducida por isquemia cerebral<sup>62</sup> e inhibe la lesión hiperplásica de la íntima inducida en forma experimental<sup>63</sup>. Por otra parte, estudios experimentales han demostrado que la adiponectina ejerce acciones protectoras en células cardiovasculares incluyendo CE, células del músculo liso y cardiomiocitos<sup>64</sup>. Los ratones también desarrollan mayor hipertensión debido, en parte, a reducción de la actividad de la eNOS, desarrollando alteración de la respuesta vasodilatadora dependiente de CE cuando se alimentan con dietas aterogénicas<sup>64</sup>. Otros estudios han demostrado que la sobre-expresión de la adiponectina inhibe la formación de lesiones ateroscleróticas, mientras que su deficiencia produce aterosclerosis<sup>65-70</sup>.

## MECANISMOS VASCULARES DE LAS ACCIONES CARDIOVASCULARES DE LA ADIPONECTINA

Muchas de las acciones protectoras de la adiponectina están vinculadas a efectos benéficos sobre la función de las CE, mediados por su capacidad para estimular la producción de ON a través de activación de la eNOS dependiente de AMPK<sup>71,72</sup>. La adiponectina induce la expresión de prostaciclina, promoviendo la función vascular<sup>73</sup> y evita la activación de CE inducida por TNF- $\alpha$ <sup>52,74</sup>. También inhibe la proliferación y migración de células de músculo liso vascular por efecto directo del factor de crecimiento derivado de plaquetas<sup>56</sup> y promueve la diferenciación de células de músculo liso vascular por supresión de la diana de rapamicina en células de mamífero 1 (mTORC1) y FoxO4<sup>75</sup>.

Las acciones de la adiponectina sobre el corazón son:

- Inhibe la sobrecarga de presión y la hipertrofia cardíaca inducida por angiotensina II, por su capacidad para activar la señalización AMPK en los cardiomiocitos<sup>61</sup>.
- Protege de la lesión por reperfusión isquémica<sup>76,77</sup> y se ha demostrado que es

protectora en los modelos de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica<sup>78</sup>.

- Protege contra la lesión miocárdica en los modelos de revascularización inducida por isquemia mediante la activación de COX-2 y AMPK y la supresión de TNF- $\alpha$ <sup>7,77</sup>.
- Su administración regula la producción de ON en ratones que carecen de la adiponectina sometidos a revascularización inducida por isquemia<sup>76</sup>. Por ende, en condiciones normales, la eNOS aumenta la producción de ON en condiciones patológicas, la activación de la iNOS por las citoquinas es inhibida por la adiponectina, lo que resulta en una sobreproducción de ON, llevando a un aumento de la lesión cardíaca<sup>78</sup>.

En seres humanos, las concentraciones plasmáticas de adiponectina parecen estar inversamente relacionados con la severidad de la enfermedad coronaria<sup>79</sup>. El aumento de las concentraciones plasmáticas se correlaciona con menor riesgo de infarto de miocardio<sup>58</sup> y de enfermedad coronaria en diabéticos<sup>80</sup>. Las concentraciones de adiponectina parecen disminuir después del infarto del miocardio<sup>81</sup>. Esto último parecería paradójico dado que podría desencadenar un círculo de retroalimentación negativa aumentando la inflamación, el daño cardiovascular, disminuyendo los efectos cardioprotectores.

Aunque AdipoR1 y AdipoR2 son ampliamente aceptados como los principales responsables de las acciones metabólicas de la adiponectina<sup>82</sup>, pocos estudios han investigado los receptores en tejidos cardiovasculares. En este sentido, se ha demostrado que la cadherina-T, una proteína fijadora de adiponectina anclada a glicosilfosfatidilinositol<sup>48</sup>, es esencial para las acciones de cardioprotección y neovascularización<sup>83,84</sup>. La cadherina-T es altamente expresada en la membrana plasmática del corazón, músculo esquelético y tejido vascular<sup>85</sup>. Los resultados de trabajos experimentales con ratones que carecen de cadherina-T sometidos a lesiones isquémicas crónicas apoyan su papel en la mediación de los efectos de la adiponectina en el sistema cardiovascular. Aunque carece de un dominio intracelular, y por tanto, es poco probable que tenga un efecto directo sobre la señalización

intracelular, se ha propuesto que es esencial para la captación de adiponectina por los tejidos cardiovasculares. Esto es apoyado por el hecho de que la adiponectina está ausente en el corazón, endotelio vascular y músculo esquelético en ratones que carecen de cadherina-T<sup>83,84</sup>. Además, estos ratones muestran concentraciones séricas significativamente más elevadas de adiponectina, apoyando el hecho de la alteración de la captación de la adipocina por los tejidos cardiovasculares en estos ratones. Por el contrario, los ratones que carecen de adiponectina presentan una expresión tisular de cadherina-T sugiriendo un efecto regulador entre estas proteínas<sup>83,84,86</sup>.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA

Considerando los efectos benéficos de la adiponectina sobre el sistema cardiovascular, las estrategias para aumentar sus concentraciones pueden ser útiles. Sin embargo, la administración de adiponectina recombinante no es una opción en la actualidad, debida a su alta variabilidad de efectos biológicos, por lo que otros enfoques terapéuticos pudieran ser útiles.

### *Cambios en el estilo de vida*

La restricción calórica ha demostrado mejorar las concentraciones circulantes de adiponectina<sup>61,87,88</sup>, confiriendo resistencia a la lesión miocárdica, estimulando la revascularización inducida por isquemia en ratones salvajes, pero no en ratones que carecen de la adipocina<sup>61,88</sup>. Por tanto, los enfoques nutricionales para aumentar las concentraciones de adiponectina podrían ser útiles en el tratamiento de las ECV.

El ejercicio se define como una serie de actividades físicas planificadas, estructuradas y repetitivas cuyo objetivo es mejorar o mantener la salud y forma física<sup>89</sup>. Ensayos clínicos en humanos que han evaluado los efectos del ejercicio en las concentraciones séricas de adiponectina en individuos con sobrepeso y obesidad han suministrado resultados contradictorios. Algunos estudios demostraron que el ejercicio

puede modificar en forma significativa las concentraciones séricas<sup>90-92</sup>, mientras que otros estudios no lograron respaldar esos resultados<sup>93-95</sup>. Una revisión sistemática de veintiocho ensayos controlados y aleatorios, de los cuales 31 se refirieron a cambios en las concentraciones de adiponectina, reveló que el ejercicio aumentaba significativamente los valores de adiponectina comparado con la ausencia de ejercicio en controles con sobrepeso u obesidad<sup>96</sup>. El ejercicio, particularmente el ejercicio aeróbico, tiene efectos en las concentraciones de adiponectina, lo que podría sugerir alguna utilidad terapéutica. Sin embargo, se debe tener precaución con respecto a estas conclusiones ya que algunos de los estudios incluidos en ese análisis tenían alta heterogeneidad o tamaños muestrales pequeños.

### *Medidas farmacológicas*

Las tiazolidinedionas, son agentes orales para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>97</sup>. La pioglitazona mejora la resultante cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>98</sup>. Ésta aumenta la producción de adiponectina por activación del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma de los adipocitos<sup>99</sup> y mejoría de la insulinoresistencia<sup>100</sup>. Estudios experimentales también demostraron acciones benéficas de la pioglitazona en la isquemia inducida por la neovascularización patológica en la retina<sup>101</sup>.

El fenofibrato es uno de los tratamientos de la dislipidemia, es capaz de aumentar las concentraciones de adiponectina plasmática asociándose con mejoría de la función endotelial y reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con síndrome metabólico<sup>102-105</sup>. Estudios experimentales han demostrado que el fenofibrato estimula el proceso de revascularización en un modelo de ratón sometido a isquemia de los miembros. Esta acción benéfica del fenofibrato en la revascularización se suprime en ratones que carecen de adiponectina<sup>104</sup>. Por lo tanto, el ligando receptor de peroxisoma-proliferador-activado podría mejorar la reparación angiogénica en miembros isquémicos por su capacidad para aumentar la producción de adiponectina<sup>105</sup>.

También se han realizado investigaciones con agonistas sintéticos activos de receptores de adiponectina de pequeña molécula. Uno de estos compuestos puede unirse tanto a AdipoR1 como a AdipoR2 y reduce muchas de las consecuencias de la sobre-nutrición y la inactividad física, incluida la intolerancia a la glucosa<sup>106</sup>. Este agonista sintético puede ser uno de los elementos farmacológicos futuros útiles en el tratamiento de las ECV relacionadas con la obesidad.

## CONCLUSIÓN

El TA produce varias adipocinas que permiten regular su funcionamiento y se comunican con cerebro, corazón, hígado, músculos y vasos sanguíneos. Estas adipocinas tienen actividades pro-inflamatorias o antiinflamatorias y su equilibrio es crítico para mantener la homeostasis sistémica. La disfunción del TA inducida por la obesidad conduce a una producción alterada de adipocinas que tienen efectos locales y sistémicos sobre las células inflamatorias. La inflamación del TA tiene efectos en la aparición de las ECV, todo esto mediado por los cambios que produce en la fisiología cardiovascular. La grasa visceral se ha reconocido como un factor agravante en la diabetes, que se correlaciona bien con el papel del TA perivascular en la enfermedad. Algunas adipocinas, como la adiponectina, pueden actuar para proteger la función cardíaca, preservar la fisiología normal y contrarrestar la inflamación y la disfunción endotelial. Así, las adipocinas con propiedades protectoras cardiovasculares, incluyendo adiponectina, podrían representar moléculas terapéuticas dirigidas a prevenir o tratar las ECV.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Man K, Kuttyavin VI, Chawla A. Tissue immunometabolism: development, physiology, and pathobiology. *Cell Metab* 2017;25:11-26.
2. Ryan VH, German AJ, Wood IS, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. Adipokine expression and secretion by canine adipocytes: stimulation of inflammatory adipokine production by LPS and TNFalpha. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2010;460:603-616.
3. Kang YM, Kim F, Lee WJ. Role of NO/VASP signaling pathway against obesity-related inflammation and insulin resistance. *Diabetes Metab J* 2017;41:89-95.
4. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1603-1614.
5. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013;33:2-13.
6. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Ito M, Matsuo K, Kambara T, Uemura Y, Hayakawa S, Hiramatsu-Ito M, Kanemura N, Ogawa H, Daida H, Murohara T, Ouchi N. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;459:124-130.
7. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:141-146.
8. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094-2101.
9. Sepe A, Tchkonina T, Thomou T, Zamboni M, Kirkland JL. Aging and regional differences in fat cell progenitors - a mini-review. *Gerontology* 2011;57:66-75.
10. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, Cinti S. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res* 2008;49:1562-1568.
11. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW 2nd, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007;56:2910-2918.
12. Fujisaka S, Usui I, Kanatani Y, Icutani M, Takasaki I, Tsuneyama K, Tabuchi Y, Bukhari A, Yamazaki Y, Suzuki H, Senda S, Aminuddin A, Nagai Y, Takatsu K, Kobayashi M, Tobe K. Telmisartan improves insulin resistance and modulates adipose tissue macrophage polarization in high-fat-fed mice. *Endocrinology* 2011;152:1789-1799.
13. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Icutani M, Oya T, Kanatani Y, Tsuneyama K, Nagai Y, Takatsu K, Urakaze M, Kobayashi M, Tobe K. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:2574-2582.
14. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol* 2009;27:451-483.

15. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014;41:36-48.
16. Kranendonk ME, van Herwaarden JA, Stupkova T, de Jager W, Vink A, Moll FL, Kalkhoven E, Visseren FL. Inflammatory characteristics of distinct abdominal adipose tissue depots relate differently to metabolic risk factors for cardiovascular disease: distinct fat depots and vascular risk factors. *Atherosclerosis* 2015;239:419-427.
17. Donato AJ, Henson GD, Morgan RG, Enz RA, Walker AE, Lesniewski LA. TNF- $\alpha$  impairs endothelial function in adipose tissue resistance arteries of mice with diet-induced obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H672-H679.
18. Farb MG, Ganley-Leal L, Mott M, Liang Y, Ercan B, Widlansky ME, Bigornia SJ, Fiscale AJ, Apovian CM, Carmine B, Hess DT, Vita JA, Gokce N. Arteriolar function in visceral adipose tissue is impaired in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:467-473.
19. Pasarica M, Rood J, Ravussin E, Schwarz JM, Smith SR, Redman LM. Reduced oxygenation in human obese adipose tissue is associated with impaired insulin suppression of lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4052-4055.
20. Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, Jocken JW, Cajlakovic M, Ribitsch V, Clément K, Blaak EE. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation* 2011;124:67-76.
21. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 2008;118:710-721.
22. Meijer RI, Serne EH, Yudkin JS, van Hinsbergh VW, Smulders YM, Eringa EC. Perivascular fat in human muscle. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:958. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00520-3.
23. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:191-196.
24. Aghamohammadzadeh R, Unwin RD, Greenstein AS, Heagerty AM. Effects of obesity on perivascular adipose tissue vasorelaxant function: nitric oxide, inflammation and elevated systemic blood pressure. *J Vasc Res* 2015;52:299-305.
25. Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, Sharma AM, Abouzahr L, Cybulsky I, Lamy A, Semelhago L, Lee RM. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1130-1136.
26. Riddle MA, Hughes JM, Walker BR. Role of caveolin-1 in endothelial BKCa channel regulation of vasoreactivity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;301:C1404-C1414.
27. Withers SB, Agabiti-Rosei C, Livingstone DM, Little MC, Aslam R, Malik RA, Heagerty AM. Macrophage activation is responsible for loss of anticontractile function in inflamed perivascular fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:908-913.
28. Barandier C, Montani JP, Yang Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1807-H1813.
29. Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res* 2009;81:370-380.
30. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-185.
31. McPhee JB, Schertzer JD. Immunometabolism of obesity and diabetes: microbiota link compartmentalized immunity in the gut to metabolic tissue inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2015;129:1083-1096.
32. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Mabuchi T, Hori Y, Zhu S, Yoshida T, Toyoshima H. Long-term body weight variability is associated with elevated C-reactive protein independent of current body mass index among Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1059-1065.
33. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-1986.
34. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804.
35. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:884-889.
36. Lee MJ, Gong DW, Burkey BF, Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:e571-e580.



37. Omar A, Chatterjee TK, Tang Y, Hui DY, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1631-1636.
38. Wu D, Ren Z, Pae M, Guo W, Cui X, Merrill AH, Meydani SN. Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *J Immunol* 2007;179:4829-4839.
39. Starr ME, Hu Y, Stromberg AJ, Carmical JR, Wood TG, Evers BM, Saito H. Gene expression profile of mouse white adipose tissue during inflammatory stress: age-dependent upregulation of major procoagulant factors. *Aging Cell* 2013;12:194-206.
40. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:348-355.
41. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-234.
42. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-220.
43. Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T. Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1066-1074.
44. Piñeiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, Diéguez C, Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005;579:5163-5169.
45. 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;120:803-812.
46. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016;8:101-109.
47. Sawicka K, Krasowska D. Adipokines in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:1101-1112.
48. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10308-10313.
49. Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Obata JE, Kitta Y, Umetani K, Kugiyama K. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2409-H2416.
50. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab* 2007;33:395-402.
51. Yang Y, Hu W, Jiang S, Wang B, Li Y, Fan C, Di S, Ma Z, Lau WB, Qu Y. The emerging role of adiponectin in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1887-1894.
52. 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.
53. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:55-70.
54. 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.
55. Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J, Rappl G, Abken H, Hahn M, Schulz O, Krone W. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Horm Metab Res* 2010;42:268-273.
56. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-2898.
57. Zheng Q, Yuan Y, Yi W, Lau WB, Wang Y, Wang X, Sun Y, Lopez BL, Christopher TA, Peterson JM, Wong GW, Yu S, Yi D, Ma XL. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2616-2623.

58. Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, Rimm EB. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011;219:322-329.
59. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318-1323.
60. Zhang HL, Jin X. Relationship between serum adiponectin and osteoprotegerin levels and coronary heart disease severity. *Genet Mol Res* 2015;14:11023-11029.
61. Kondo M, Shibata R, Miura R, Shimano M, Kondo K, Li P, Ohashi T, Kihara S, Maeda N, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Caloric restriction stimulates revascularization in response to ischemia via adiponectin-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 2009;284:1718-1724.
62. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, Shin HK, Moskowitz MA, Ouchi N. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Circulation* 2008;117:216-223.
63. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-37491.
64. Xing W, Yan W, Liu P, Ji L, Li Y, Sun L, Tao L, Zhang H, Gao F. A novel mechanism for vascular insulin resistance in normotensive young SHR: hypoadiponectinemia and resultant APPL1 downregulation. *Hypertension* 2013;61:1028-1035.
65. Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK, Colvin RA, Kihara S, Funahashi T, Luster AD, Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circ Res* 2008;102:218-225.
66. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003;278:2461-2468.
67. Nawrocki AR, Hofmann SM, Teupser D, Basford JE, Durand JL, Jelicks LA, Woo CW, Kuriakose G, Factor SM, Tanowitz HB, Hui DY, Tabas I, Scherer PE. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1159-1165.
68. Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from hypertension. *Med Clin North Am* 2017;101:139-157.
69. Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas I, Katsi V, Stefanadi E, Lalos S, Mihas C, Poulakis M, Stefanadis C. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens* 2011;25:554-559.
70. Jung DH, Kim JY, Kim JK, Koh SB, Park JK, Ahn SV. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:51-56.
71. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi 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.
72. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004;94:e27-e31.
73. Ohashi K, Ouchi N, Sato K, Higuchi A, Ishikawa TO, Herschman HR, Kihara S, Walsh K. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. *Mol Cell Biol* 2009;29:3487-3499.
74. Chen YJ, Zhang LQ, Wang GP, Zeng H, Lü B, Shen XL, Jiang ZP, Chen FP. Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2008;100:291-300.
75. Ding M, Xie Y, Wagner RJ, Jin Y, Carrao AC, Liu LS, Guzman AK, Powell RJ, Hwa J, Rzczudlo EM, Martin KA. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1403-1410.
76. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, Lopez BL, Koch W, Chan L, Goldstein BJ, Ma XL. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007;115:1408-1416.

77. Gao C, Liu Y, Yu Q, Yang Q, Li B, Sun L, Yan W, Cai X, Gao E, Xiong L, Wang H, Tao L. TNF- $\alpha$  antagonism ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308:H1583-H1591.
78. Sam F, Duhaney TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sono-Romanelli S, Higuchi A, De Silva DS, Qin F, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. *Endocrinology* 2010;151:322-331.
79. Cesari M, Pessina AC, Zanchetta M, De Toni R, Avogaro A, Pedon L, Dorigatti F, Maiolino G, Rossi GP. Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *J Intern Med* 2006;260:474-483.
80. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:534-539.
81. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, Kajiwara I, Sugiyama S, Yoshimura M, Fujimoto K, Miyao Y, Suefuji H, Kitagawa A, Ouchi N, Kihara S, Matsuzawa Y, Ogawa H. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003;89:667.
82. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007;13:332-339.
83. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010;120:4342-4352.
84. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, Denzel MS, Ranscht B, Walsh K. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem* 2013;288:24886-24897.
85. Kudrjashova E, Bashtrikov P, Bochkov V, Parfyonova Y, Tkachuk V, Antropova J, Iljinskaya O, Tararak E, Erne P, Ivanov D, Philippova M, Resink TJ. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis. *Histochem Cell Biol* 2002;118:281-290.
86. Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, Cardiff RD, Oshima RG, Ranscht B. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. *Cancer Res* 2008;68:1407-1416.
87. O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* 2017;15:106.
88. Shinmura K, Tamaki K, Saito K, Nakano Y, Tobe T, Bolli R. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2007;116:2809-2817.
89. Ndahimana D, Kim EK. Measurement methods for physical activity and energy expenditure: a review. *Clin Nutr Res*. 2017;6:68-80.
90. Kim YS, Nam JS, Yeo DW, Kim KR, Suh SH, Ahn CW. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:686-694.
91. Auerbach P, Nordby P, Bendtsen LQ, Mehlsen JL, Basnet SK, Vestergaard H, Ploug T, Stallknecht B. Differential effects of endurance training and weight loss on plasma adiponectin multimers and adipose tissue macrophages in younger, moderately overweight men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R490-R498.
92. Lee JA, Kim JW, Kim DY. Effects of yoga exercise on serum adiponectin and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:296-301.
93. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, Foster-Schubert KE, Kong A, Toriola AT, Potter JD, Mason C, Xiao L, Blackburn GL, Bain C, Ulrich CM. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Intern Med* 2013;274:163-175.
94. Beavers KM, Ambrosius WT, Nicklas BJ, Rejeski WJ. Independent and combined effects of physical activity and weight loss on inflammatory biomarkers in overweight and obese older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1089-1094.
95. Ligibel JA, Giobbie-Hurder A, Olenczuk D, Campbell N, Salinardi T, Winer EP, Mantzoros CS. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on levels of adiponectin, high molecular weight adiponectin and leptin in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control* 2009;20:1523-1528.

96. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials on the effect of exercise on serum leptin and adiponectin in overweight and obese individuals. *Horm Metab Res* 2017;49:164-173.
97. Sahajpal NS, Jain SK. Molecular remodeling of the insulin receptor pathway by thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: a brief review. *Protein Pept Lett* 2016;23:836-847.
98. Kawamori R. Evidences demonstrating the effects of anti-atherosclerotic actions of pioglitazone--special emphasis on PROactive Study and PERISCOPE Study. *Nihon Rinsho* 2010;68:235-241.
99. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003;52:1655-1663.
100. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2006;281:8748-8755.
101. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, Pimentel DR, Sam F. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H984-H993.
102. Shipman KE, Strange RC, Ramachandran S. Use of fibrates in the metabolic syndrome: A review. *World J Diabetes* 2016;7:74-88.
103. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S, Funahashi T. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:635-641.
104. Li P, Shibata R, Maruyama S, Kondo M, Ohashi K, Ouchi N, Murohara T. Fenofibrate promotes ischemia-induced revascularization through the adiponectin-dependent pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E560-E566.
105. Rosenson RS. Effect of fenofibrate on adiponectin and inflammatory biomarkers in metabolic syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:504-509.
106. Zhang Y, Zhao J, Li R, Lau WB, Yuan YX, Liang B, Li R, Gao EH, Koch WJ, Ma XL, Wang YJ. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;E;275-282.