

ARTIGO DE REVISÃO

Acções Cardiovasculares da Adiponectina: Implicações Fisiopatológicas [101]

TERESA MAIA-FERNANDES, ROBERTO RONCON-ALBUQUERQUE JR., ADELINO F. LEITE-MOREIRA

Serviço de Fisiologia, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (11): 1431-1450**RESUMO**

A visão clássica do adipócito como reservatório energético passivo já não é válida. Hoje sabe-se que o tecido adiposo é um importante órgão endócrino com um importante papel na regulação da fisiologia cardiovascular. No presente trabalho salienta-se o peptídeo mais abundante produzido pelo tecido adiposo, a adiponectina. A sua secreção é inibida pelo TNF α e pelas catecolaminas, sendo estimulada pela activação dos receptores PPAR γ . As suas acções biológicas são mediadas por dois tipos principais de receptores: AdipoR1 e R2. A nível hepático, a adiponectina estimula o catabolismo dos ácidos gordos e inibe a gluconeogénese. No músculo esquelético, promove a oxidação de ácidos gordos e a captação de glicose. No seu conjunto, estes efeitos aumentam a sensibilidade à insulina e diminuem os níveis circulantes de lipídeos.

As acções da adiponectina a nível do endotélio e do músculo liso vasculares, por sua vez, têm um efeito anti-aterogénico através do aumento da produção de NO e da inibição dos factores de adesão celular. A nível cardíaco, sabe-se que a adiponectina inibe a hipertrofia dos cardiomiócitos e a fibrose do miocárdio, apesar dos mecanismos moleculares permanecerem largamente desconhecidos. Os níveis circulantes de adiponectina estão diminuídos na obesidade e na diabetes *mellitus* tipo 2, desempenhando valor prognóstico. Por outro lado, sabe-se hoje que a perda ponderal, o exercício físico e a inibição farmacológica do eixo renina-angiotensina e a estimulação dos receptores PPAR α e PPAR γ se acompanham de um aumento dos valores séricos de adiponectina. Neste contexto, a adiponectina poderá

ABSTRACT**Cardiovascular Actions of Adiponectin: Pathophysiologic Implications**

The classical view of adipose tissue as a passive reservoir for energy storage is no longer valid. In the past decade, adipose tissue has been shown to have endocrine functions regulating cardiovascular physiology. In the present review we will analyze current knowledge about adiponectin, the most abundant peptide secreted by adipocytes, with particular focus on its cardiovascular actions. Adiponectin secretion is inhibited by TNF- α and by catecholamines, and is stimulated by PPAR γ activation. Adiponectin acts through two main receptors, AdipoR1 and AdipoR2. In the liver, adiponectin modulates lipid and energy metabolism, stimulating fatty acid catabolism and reducing gluconeogenesis. In skeletal muscle, it promotes fatty acid oxidation and glucose uptake. Taken together, the metabolic actions of adiponectin enhance insulin sensitivity and reduce circulating lipid levels. Adiponectin also has a protective effect against atherogenesis, acting on the endothelium and smooth muscle cells, raising NO secretion and inhibiting production of adhesion factors. In the heart, adiponectin inhibits cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis, through poorly understood mechanisms. Adiponectin production has also been shown to be reduced in patients with obesity and type 2 diabetes, and its circulating levels have prognostic significance in various cardiovascular diseases. Finally, the role of this peptide as a therapeutic target has been evaluated, through various lifestyle and pharmacological interventions. Weight loss, physical exercise, renin-angiotensin system

constituir um novo alvo terapêutico na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares.

Palavras-Chave

Tecido adiposo; Obesidade; Adiponectina; Síndrome metabólica; Aterosclerose.

inhibitors and PPAR α and PPAR γ agonists enhance adiponectin production. Further studies are needed, however, to clarify the clinical relevance of adiponectin in the pathophysiology and treatment of cardiovascular diseases.

Key words

Adipose tissue; Obesity; Adiponectin; Metabolic syndrome; Atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo constituído predominantemente por adipócitos, contendo também matriz extracelular, fibras nervosas, estroma vascular, leucócitos, fibroblastos e pré-adipócitos. As suas principais funções são o armazenamento energético, o isolamento térmico, a protecção contra traumatismos e a secreção de proteínas e peptídeos bioactivos com acções autócrinas, parácrinas e endócrinas.⁽¹⁾

Nos mamíferos distinguem-se dois tipos de tecido adiposo, o branco e o castanho, com diferentes funções fisiológicas. O tecido adiposo branco armazena energia na forma de triglicérides e em situações de défice energético (como o jejum) fornece ácidos gordos para a circulação. O tecido adiposo castanho está especializado na termogénese a partir da oxidação de ácidos gordos, pela presença da proteína desacopladora da fosforilação oxidativa termogenina (ou UCP1).⁽²⁾

A visão clássica do adipócito como reservatório energético já não é válida. Em 1987 foi identificada uma acção dos adipócitos no metabolismo dos esteróides sexuais.⁽³⁾ Posteriormente, em 1994, a descoberta da leptina veio estabelecer definitivamente o tecido adiposo como órgão endócrino.⁽⁴⁾ Até à data foram identificadas numerosas substâncias produzidas pelo tecido adiposo como o factor de necrose tumoral alfa (TNF α), a interleucina 6 (IL6), os ácidos gordos não-esterificados (*non esterified fatty acids*; NEFA), a proteína estimuladora da acilação (*acylation stimulating protein*; ASP), a proteína quimiotática dos monócitos (*monocyte chemotactic protein 1*; MCP-1), a adiponectina, a

INTRODUCTION

Adipose tissue is a connective tissue composed mainly of adipocytes, but also containing extracellular matrix, nerve fibers, vascular stroma, leukocytes, fibroblasts and preadipocytes. Its principal functions are energy storage, thermal insulation, protection against trauma, and the secretion of bioactive proteins and peptides with autocrine, paracrine and endocrine actions⁽¹⁾.

Mammals have two types of adipose tissue, white and brown, with different physiologic functions. White adipose tissue stores energy in the form of triglycerides and, in situations of energy deficit such as fasting, supplies fatty acids to the circulation. Brown adipose tissue has specialized functions in thermogenesis through oxidation of fatty acids due to the presence of brown adipose tissue uncoupling protein (UCP1), which uncouples thermogenic oxidative phosphorylation⁽²⁾.

The classical view of adipose tissue simply as a reservoir for energy storage is no longer valid. In 1987, it was discovered that it affects the metabolism of sex hormones⁽³⁾. Then, in 1994, the discovery of leptin established beyond doubt that adipose tissue is an endocrine organ⁽⁴⁾. Various substances produced by adipose tissue have now been identified, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), non-esterified fatty acids (NEFA), acylation stimulating protein (ASP), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), adiponectin, resistin, and visfatin, among others⁽⁵⁾.

The bioactive substances produced by adipocytes are called adipokines. They may be polypeptides or non-protein factors and act

resistina, a visfatina, entre outras.⁽⁵⁾

A estas substâncias bioactivas produzidas pelos adipócitos dá-se o nome de adipocinas. Podem actuar de forma local (autócrina/parácrina) ou sistémica (endócrina), influenciando vários órgãos e sistemas. As adipocinas podem ser polipeptídeos ou factores não proteicos, com acção a vários níveis incluindo o sistema imunitário (factores do complemento e haptoglobulina), endócrino (leptina, hormonas sexuais, factores de crescimento), metabólico (ácidos gordos, adiponectina e resistina) e cardiovascular (angiotensina e inibidor da activação do plasminogéneo-1).⁽⁶⁾

A adiponectina é a adipocina mais abundante produzida pelo tecido adiposo, com acções relevantes no sistema cardiovascular e endócrino. Por outro lado, os níveis séricos de adiponectina estão alterados em várias doenças cardiovasculares e metabólicas (e.g. doença coronária, diabetes *mellitus* tipo 2) apresentando valor prognóstico. Neste contexto, o presente trabalho apresenta uma revisão actualizada da fisiologia da adiponectina, com especial incidência nas suas acções cardiovasculares e metabólicas, bem como nas suas implicações fisiopatológicas.

DESENVOLVIMENTO

A adiponectina é a proteína secretada em maior quantidade pelo tecido adiposo e circula em concentrações plasmáticas entre 5 e 30 µg/mL,⁽⁷⁾ representando até 0,05% das proteínas plasmáticas totais.⁽⁸⁾ Foi identificada e nomeada por quatro grupos de investigação independentes há cerca de uma década. Foi em 1995 que foi feita a primeira descrição da proteína, na altura chamada *adipocyte complement-related protein of 30kDa* (Acrp30), proteína homóloga da adiponectina no rato.⁽⁹⁾ Outras designações foram também atribuídas à adiponectina como AdipoQ,⁽¹⁰⁾ adipose most abundant gene transcript (apM1)⁽⁷⁾ e *gelatin-binding protein of 28kDa* (GBP28).⁽¹¹⁾

Estrutura do gene e da proteína

O gene humano que codifica a adiponectina localiza-se no cromossoma 3q27 e possui três exões e dois intrões. Trata-se do gene mais abundantemente expresso no tecido adiposo.⁽⁷⁾ Este locus foi recentemente associado à

localmente (autócrina ou parácrina) ou sistemicamente (endócrina). Adipocinas act at various levels, including the immune (complement and haptoglobin), endocrine (leptin, sex hormones and growth factors), metabolic (fatty acids, adiponectin and resistin) and cardiovascular (angiotensin and plasminogen activator inhibitor-1) systems⁽⁶⁾.

Adiponectin is the most abundant peptide secreted by adipocytes and has important effects on the cardiovascular and endocrine systems. Serum adiponectin levels are altered in various cardiovascular and metabolic disorders, including coronary artery disease and type 2 diabetes, and these changes have prognostic significance. This article presents an up-to-date review of the physiology of adiponectin, with particular focus on its cardiovascular and metabolic actions, as well as its pathophysiological implications.

DEVELOPMENT

Circulating levels of adiponectin, the most abundant protein secreted by adipose tissue, are between 5 and 30 µg/ml⁽⁷⁾, which represents up to 0.05% of total plasma proteins⁽⁸⁾. Identified and named by four independent research groups around a decade ago, it was first described in 1995, when it was known as 30-kDa adipocyte complement-related protein (Acrp30), the mouse homolog of adiponectin⁽⁹⁾. Other names given to adiponectin include AdipoQ⁽¹⁰⁾, adipose most abundant gene transcript (apM1)⁽⁷⁾ and gelatin-binding protein of 28 kDa (GBP28)⁽¹¹⁾.

Gene and protein structure

The gene that codes for human adiponectin, the most abundantly expressed gene in adipose tissue⁽⁷⁾, has three exons and two introns and is located on chromosome 3q27, a locus that has recently been linked with susceptibility to diabetes⁽¹²⁾. The protein consists of 244 amino acids and contains four domains: an N-terminal signal sequence, a variable region with 27 amino acids, a collagen-like domain and a globular C-terminal domain⁽⁹⁾.

Full-length adiponectin can have three forms: low molecular weight trimers, medium molecular weight hexamers, and high molecular weight multimers composed of 12-18 monomers⁽¹³⁾. The

susceptibilidade para a diabetes *mellitus*.⁽¹²⁾ A proteína é constituída por 244 aminoácidos e composta por quatro domínios: uma sequência sinalizadora na região N-terminal, uma região variável com 27 aminoácidos, um domínio tipo-colagénio e um domínio globular na região C-terminal.⁽⁹⁾

A adiponectina completa (*full-length*) pode apresentar-se em três formas: trímeros de baixo peso molecular, hexâmeros de médio peso molecular e multímeros (com 12-18 monómeros) de elevado peso molecular.⁽¹³⁾ Os monómeros não são habitualmente detectados em circulação.⁽¹⁴⁾ Estudos actuais sugerem que a actividade biológica da adiponectina se deve maioritariamente aos multímeros de elevado peso molecular e não às formas oligoméricas.⁽¹⁵⁾ A forma globular da adiponectina encontra-se em circulação em pequena quantidade e resulta da clivagem proteolítica da adiponectina completa pela elastase secretada pelos monócitos activados e pelos neutrófilos, apresentando acções biológicas distintas da adiponectina completa (*vide infra*).⁽¹⁶⁾

Produção, secreção e degradação

De acordo com os primeiros estudos, a adiponectina seria expressa exclusivamente no tecido adiposo a partir de estádios intermédios da adipogénese,⁽¹⁷⁾ tanto na gordura branca como na gordura castanha.⁽¹⁸⁾ Apesar dos dados disponíveis serem por vezes contraditórios a secreção de adiponectina é mais abundante na gordura abdominal visceral relativamente aos outros tipos de tecido adiposo (gordura subcutânea, perivascular e epicárdica).⁽¹⁹⁾ Mais recentemente, foi possível identificar a produção de adiponectina noutras células, como células fetais, miócitos, cardiomiócitos, células epiteliais das glândulas salivares, células endoteliais dos vasos porta e sinusóides hepáticos.⁽²⁰⁾

Nos adipócitos, a secreção da adiponectina parece ser efectuada por exocitose após transporte através do aparelho de Golgi e sistema endossómico, podendo ocorrer de forma constitutiva ou em resposta à estimulação pela insulina.⁽²¹⁾ Após a sua síntese, a adiponectina sofre várias modificações pós-translacionais como hidroxilação, glicosilação e sialização, que se pensa serem importantes na oligomerização da proteína.⁽¹⁵⁾ Os seus níveis séricos variam com o género, a idade e o jejum, apresentando ritmo

monomers are not usually detected in the circulation⁽¹⁴⁾. Recent studies suggest that adiponectin's bioactivity is due mainly to the high molecular weight multimers and not to the oligomeric forms⁽¹⁵⁾. The globular form of adiponectin, found in small quantities in the circulation, is produced by the proteolytic cleavage of full-length adiponectin by elastase secreted by activated monocytes and neutrophils; its biologic action is different from that of full-length adiponectin (see below)⁽¹⁶⁾.

Production, secretion and degradation

The first studies indicated that adiponectin was expressed exclusively in adipose tissue during the intermediate stages of adipogenesis⁽¹⁷⁾ in both white and brown fat⁽¹⁸⁾. Although the data are at times contradictory, it appears that adiponectin is secreted in larger quantities in visceral abdominal fat than in other types such as subcutaneous, perivascular or epicardial fat⁽¹⁹⁾. It has since been discovered that adiponectin is produced in other cells including fetal cells, myocytes, cardiomyocytes, salivary gland epithelial cells, portal vein endothelial cells, and the hepatic sinusoids⁽²⁰⁾.

Secretion of adiponectin in adipocytes appears to come about by exocytosis following transport through the Golgi apparatus and the endosomal system; it can occur constitutively or as a response to stimulation by insulin⁽²¹⁾. Following synthesis, adiponectin undergoes various post-translational modifications including hydroxylation, glycosylation and sialization, which are thought to be important in the oligomerization of the protein⁽²¹⁾. Serum levels vary with gender, age and fasting status. They also peak in the morning and fall by up to 30% at night, but this circadian rhythm is not seen in the obese or in patients with type 2 diabetes⁽²²⁾. Men have lower levels than women⁽⁶⁾, probably due to the stimulating effect of estrogens⁽²³⁾, and also have a lower proportion of high molecular weight multimers⁽¹⁵⁾. In women circulating adiponectin levels do not vary significantly with age, whereas in men, ageing appears to be accompanied by elevated concentrations, independently of testosterone and dihydroepiandrosterone sulfate levels⁽²⁴⁾.

Long-term calorie restriction (more than three months) causes a rise in circulating adiponectin and improved insulin sensitivity in experimental

circadiano com um pico durante a manhã e diminuição (até 30%) à noite. Este circadianismo está ausente na obesidade ou em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.⁽²²⁾ Os homens apresentam níveis mais baixos de adiponectina do que as mulheres,⁽⁶⁾ provavelmente devido à ação estimuladora dos estrogéneos.⁽²³⁾ Os homens têm também menor proporção de multímeros de elevado peso molecular do que as mulheres.⁽¹⁵⁾ No que respeita a variação dos níveis de adiponectina com a idade não foram encontradas alterações significativas nas mulheres, enquanto que no homem o envelhecimento parece acompanhar-se de uma elevação dos níveis circulantes, independentemente dos valores de testosterona e de sulfato de dihidroepian-drosterona.⁽²⁴⁾

A restrição calórica de longa duração (superior a 3 meses) provoca um aumento da adiponectina circulante e a melhoria da sensibilidade à insulina, em modelos experimentais.^(25,26) Por sua vez, a obesidade, e em particular a acumulação de gordura visceral abdominal, acompanha-se de uma diminuição da adiponectina sérica.⁽⁶⁾ Apesar do mecanismo não estar ainda totalmente esclarecido, pensa-se que o TNF- α assim como várias adipocinas possam estar implicadas nesta regulação.⁽²⁷⁾ Paralelamente, sabe-se hoje que a perda ponderal cursa com aumento da adiponectina circulante.⁽⁶⁾

Para além da obesidade, a diabetes *mellitus* tipo 2, a doença coronária e a hipertensão arterial também se acompanham de uma diminuição da adiponectina sérica, de forma independente do índice de massa corporal.⁽²⁸⁾

Regulação da secreção

A secreção da adiponectina é regulada por várias substâncias como a insulina, o TNF α e as catecolaminas.

Estudos *in vitro* em cultura celular com adipócitos 3T3-L1 e gordura visceral humana demonstraram que a insulina estimula a secreção de adiponectina.^(17,29) Diversamente, verificou-se uma associação entre aumento da insulina e diminuição dos níveis de ARNm de adiponectina dos adipócitos 3T3-L1.⁽³⁰⁾ *Yu et al* demonstraram mesmo uma associação entre a hiperinsulinemia e a diminuição dos níveis plasmáticos de adiponectina.⁽³¹⁾ Não existe, portanto, consenso relativamente aos mecanismos de regulação da produção de adiponectina pela insulina.

O TNF α diminui significativamente a

models^(25,26), while obesity, particularly increased visceral fat, is accompanied by falls in serum adiponectin⁽⁶⁾. The mechanism behind these changes is not fully understood, but it is thought that TNF- α and various other adipokines may be involved⁽²⁷⁾. Conversely, weight loss is associated with rises in circulating adiponectin⁽⁶⁾.

As well as obesity, type 2 diabetes, coronary artery disease and hypertension are also accompanied by reduced serum adiponectin, independently of body mass index⁽²⁸⁾.

Regulation of secretion

Secretion of adiponectin is regulated by various substances, including insulin, TNF- α and catecholamines.

In vitro studies in cultures of 3T3-L1 adipocytes and human visceral fat have shown that insulin stimulates the secretion of adiponectin^(17,29). By contrast, increased insulin was associated with a fall in levels of adiponectin mRNA in 3T3-L1 adipocytes⁽³⁰⁾. *Yu et al.* even demonstrated an association between hyperinsulinemia and reduced plasma adiponectin⁽³¹⁾. There is thus no agreement concerning the mechanisms by which insulin regulates adiponectin production.

TNF- α significantly reduces the expression and secretion of adiponectin in 3T3-L1 adipocytes by suppressing the adiponectin gene promoter; this has also been demonstrated in preadipocytes and in human adipose tissue⁽²²⁾.

Peroxisome proliferator-activated receptors-gamma (PPAR γ) are expressed abundantly in adipose tissue, and their activation (by thiazolidinediones and glitazones) is associated with enhanced expression and secretion of adiponectin⁽³²⁾, via increased activity of the adiponectin promoter gene and/or weakening of TNF- α 's inhibitory effect on this promoter⁽³³⁾. Glitazones also increase the proportion of high molecular weight adiponectin, which improves insulin sensitivity. This mechanism appears to be mediated by molecular chaperone proteins⁽³⁴⁾.

Catecholamines have also been implicated in insulin resistance. Studies on the relationship between beta-adrenergic agonists and circulating adiponectin levels show that these agonists and cAMP analogs inhibit adiponectin expression and secretion⁽³⁵⁾.

Other factors that inhibit adiponectin production include glucocorticoids, IL-6 and

expressão e secreção da adiponectina nos adipócitos 3T3-L1 através da supressão do promotor do gene da adiponectina. O mesmo se verificou nos preadipócitos e no tecido adiposo humano⁽²²⁾.

Os *peroxisome proliferator-activator receptors* (PPAR γ) são expressos abundantemente no tecido adiposo e a sua activação (pelas tiazolidinedionas ou glitazonas) está associada ao aumento da expressão e secreção da adiponectina,⁽³²⁾ através do aumento da actividade do promotor da adiponectina e/ou atenuação do efeito inibitório do TNF α nesse promotor⁽³³⁾. As glitazonas provocam também um aumento na proporção de adiponectina de elevado peso molecular, o que promove o aumento da sensibilidade à insulina. Este mecanismo parece ser mediado por proteínas *chaperones* moleculares⁽³⁴⁾.

As catecolaminas têm também sido implicadas na resistência à insulina, tendo sido estudada a relação entre os agonistas β -adrenérgicos e os níveis circulantes de adiponectina. De facto, foi possível demonstrar que os agonistas β -adrenérgicos e os análogos do AMPc inibem a expressão e secreção da adiponectina⁽³⁵⁾.

Outros factores que inibem a produção de adiponectina são os glucocorticóides, a IL6 e a endotelina I (ET-1)⁽²²⁾.

Relativamente aos mecanismos de metabolização e excreção da adiponectina, o rim desempenha um papel fundamental, verificando-se uma elevação marcada dos níveis circulantes de adiponectina nos doentes com insuficiência renal. O fígado também está implicado na metabolização e excreção da adiponectina, uma vez que os seus valores circulantes se encontram elevados na insuficiência hepática⁽³⁶⁾.

Mecanismos de acção

Receptores

Em 2003, foram identificados dois receptores da adiponectina, denominados AdipoR1 e AdipoR2. O primeiro é o receptor para a adiponectina globular, abundantemente expresso no músculo esquelético e no fígado. O AdipoR2, por sua vez, liga-se à adiponectina completa e é principalmente expresso no fígado, estando também presente em monócitos e macrófagos. Ambos são expressos no tecido adiposo branco

endothelin-1 (ET-1)⁽²²⁾.

The kidneys play a central role in the metabolization and excretion of adiponectin, and high levels of adiponectin are found in the circulation of patients with renal failure. The liver also plays a part in these processes, since circulating adiponectin levels are elevated in hepatic failure⁽³⁶⁾.

Mechanisms of action

Receptors

In 2003, two adiponectin receptors were identified, known as AdipoR1 and AdipoR2. AdipoR1 is the receptor for globular adiponectin, and is expressed in large quantities in skeletal muscle and the liver, while AdipoR2 binds to full-length adiponectin; it is mainly expressed in the liver, but is also found in monocytes and macrophages. Both are expressed in white and brown adipose tissue, and have also been detected in the hypothalamus and the paraventricular nucleus, leading to speculation that these receptors may play a part in energy homeostasis⁽²⁰⁾.

AdipoR1 and AdipoR2 both have seven transmembrane domains, with an intracellular N-terminal and a small extracellular domain⁽³⁷⁾. No other mammalian proteins have yet been shown to be homologs of these receptors, although they are distantly related to G-protein coupled receptors. Their structure is highly conserved; in yeast they play a central role in lipid metabolism, including oxidation of fatty acids⁽³⁸⁾. Physical exercise increases expression of AdipoR1 and R2 genes in human skeletal muscle, but calorie restriction does not alter expression in adipose tissue. Expression in skeletal muscle and plasma is lower in individuals with a family history of type 2 diabetes and correlates positively with insulin sensitivity⁽³⁹⁾.

The existence of a receptor for the hexameric and high molecular weight forms of adiponectin, but with no affinity for the trimeric or globular forms, has recently been reported. This protein, known as T-cadherin, is anchored outside the cell by a glycosylphosphatidylinositol group, and is found in the cardiovascular and nervous systems and skeletal muscle, where it is involved in cell adhesion and signal transduction. It is not expressed in great quantities in the liver, one of

e no castanho. A expressão de receptores da adiponectina foi também detectada no hipotálamo e núcleo paraventricular, especulando-se um papel destes receptores na homeostasia energética⁽²⁰⁾.

Os AdipoR1 e AdipoR2 são proteínas com sete domínios transmembranares, com a região N-terminal intracelular e com um pequeno domínio extracelular⁽³⁷⁾. Não foi possível ainda demonstrar homologia com outras proteínas de mamíferos, tendo sido relacionados de forma afastada com os receptores acoplados a proteínas G. A estrutura dos receptores da adiponectina manteve-se conservada ao longo da escala filogenética, sendo que nas leveduras ocupam um papel central na regulação do metabolismo lipídico (e.g. oxidação de ácidos gordos)⁽³⁸⁾. O exercício físico aumenta a expressão génica dos receptores AdipoR1/R2 no músculo esquelético humano, mas a restrição calórica não provoca nenhuma alteração na expressão destes receptores no tecido adiposo. Os níveis de expressão destes receptores no músculo esquelético e no plasma são mais baixos em indivíduos com história familiar de diabetes *mellitus* tipo 2 e a sua expressão apresenta correlação positiva com a sensibilidade à insulina⁽³⁹⁾.

Mais recentemente foi descrita a T-caderina, um receptor das formas hexamérica e de elevado peso molecular da adiponectina, mas que não apresenta afinidade para as formas trimérica e globular. Esta proteína está ancorada extracelularmente através de um grupo glicosil-fosfatidilinositol e está presente no sistema cardiovascular, nervoso e músculo esquelético, participando na adesão celular e na transdução do sinal. A sua expressão não é no entanto abundante no fígado, um dos principais locais de acção da adiponectina⁽⁴⁰⁾. Não foram ainda identificadas as vias subcelulares activadas por este receptor⁽³⁹⁾.

Vias subcelulares

A adiponectina tem duas vias subcelulares distintas: uma mediada pela activação dos receptores PPAR α e outra mediada pela cínase activada pelo AMP (5'-AMP-activated protein kinase; AMPK)

No fígado (*Figura 1*), a activação do AdipoR1 activa a AMPK inibindo a expressão de genes envolvidas na gluconeogénese e na lipogénese.

the main sites of adiponectin's activity⁽⁴⁰⁾. The subcellular pathways activated by this receptor have yet to be identified⁽³⁹⁾.

Subcellular pathways

Adiponectin has two different subcellular pathways: one mediated by activation of PPAR α , and the other mediated by 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK).

In the liver (*Figure 1*), activation of AdipoR1 activates AMPK, suppressing genes involved in gluconeogenesis and lipogenesis. By contrast, activation of AdipoR2 has little effect on glucose production⁽⁴¹⁾, but this receptor stimulates the expression of genes involved in intracellular glucose uptake and, by activating PPAR α receptors, promotes fatty acid oxidation, an effect not seen with AdipoR1 stimulation⁽⁴¹⁾.

In skeletal muscle (*Figure 2*), the subcellular pathways activated by adiponectin have only recently been identified. Its action appears to be mediated by both AdipoR1 and AdipoR2, the former being quantitatively more important⁽³⁷⁾. When adiponectin binds to AdipoR1, it causes the receptor to interact with the protein APPL1, which is a GTPase (Rab5 small GTPase effector). Translocation of the GLUT-4 transporter by the APPL1-Rab5 complex promotes the entry of glucose into skeletal muscle cells, enhancing insulin sensitivity⁽⁴²⁾. Phosphorylation and activation of AMPK in turn phosphorylates and inactivates acyl-CoA-carboxylase (ACC), inhibiting beta-oxidation of fatty acids. As well as the AMPK-dependent pathway, adiponectin also acts through PPAR α . This nuclear receptor is essential to fatty acid oxidation via transcription of various genes involved in lipid metabolism⁽³⁷⁾. In general, adiponectin promotes fatty acid oxidation and prevents the accumulation of lipids in skeletal muscle, thereby playing an important role in improving insulin sensitivity and reducing lipotoxicity. Conversely, it is thought that the reduced action of adiponectin found in obesity increases insulin resistance⁽⁴³⁾.

In endothelial cells (*Figure 3*), adiponectin's subcellular pathways involve AMPK and protein kinase A/cyclic AMP (cAMP/PKA). In these cells, adiponectin directly stimulates nitric oxide (NO) synthesis through phosphatidylinositol 3 kinase (PI3-K)-dependent pathways, which entails the activation of endothelial NO synthase (eNOS) via phosphorylation by AMPK⁽⁴⁴⁾. As can

Diversamente, a activação do AdipoR2 tem poucos efeitos na produção de glicose⁽⁴¹⁾. No entanto, este subtipo de receptor estimula a expressão dos genes envolvidos na captação intracelular de glicose. Paralelamente, o AdipoR2 através da activação dos receptores PPAR α promove a oxidação de ácidos gordos, efeito que não é observado com a estimulação do AdipoR1⁽⁴¹⁾.

No músculo esquelético (*Figura 2*), as vias subcelulares activadas pela adiponectina só foram identificadas recentemente. A acção no músculo esquelético parece ser mediada tanto pelo AdipoR1 como pelo AdipoR2, sendo o primeiro quantitativamente mais importante⁽³⁷⁾. Quando a adiponectina se liga ao AdipoR1 provoca a interacção deste receptor com a proteína APPL1, que é uma GTPase (*Rab5 small GTPase effector*). A translocação do transportador GLUT-4 pelo complexo APPL1-Rab5 promove a entrada de glicose na célula muscular esquelética, contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina⁽⁴²⁾. A fosforilação e activação da AMPK, por sua vez, promove a fosforilação e inibição da acil-CoA-carboxilase (ACC), inibindo a β -oxidação de ácidos gordos. Para além da via dependente da AMPK, a adiponectina também actua através do PPAR α .

also be seen, activated cAMP/PKA suppresses the nuclear factor NF- κ B, thus weakening the inflammatory pathways mediated by TNF- α and inhibiting inflammatory cell adhesion⁽⁴⁵⁾. However, recent studies indicate that globular adiponectin has the opposite effect, activating NF- κ B and increasing expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules⁽⁴⁶⁾. Through cAMP/PKA, it suppresses endothelial migration in response to vascular endothelial growth factor (VEGF)⁽⁴⁷⁾.

The AdipoR1 and AdipoR2 receptors are found in macrophages, AdipoR2 being more abundant. Adiponectin is believed to inhibit NF- κ B, reducing the production of proinflammatory cytokines⁽⁴⁸⁾. Further studies are required to identify other subcellular pathways.

Adiponectin also acts on smooth muscle cells, inhibiting cell proliferation, by binding directly to and suppressing several growth factors, particularly platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), fibroblast growth factor (FGF) and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)⁽⁴⁹⁾.

Both AdipoR1 and AdipoR2 receptors are found in cardiomyocytes (*Figure 4*), in similar quantities to skeletal muscle cells. The subcellular pathway is mediated by AMPK,

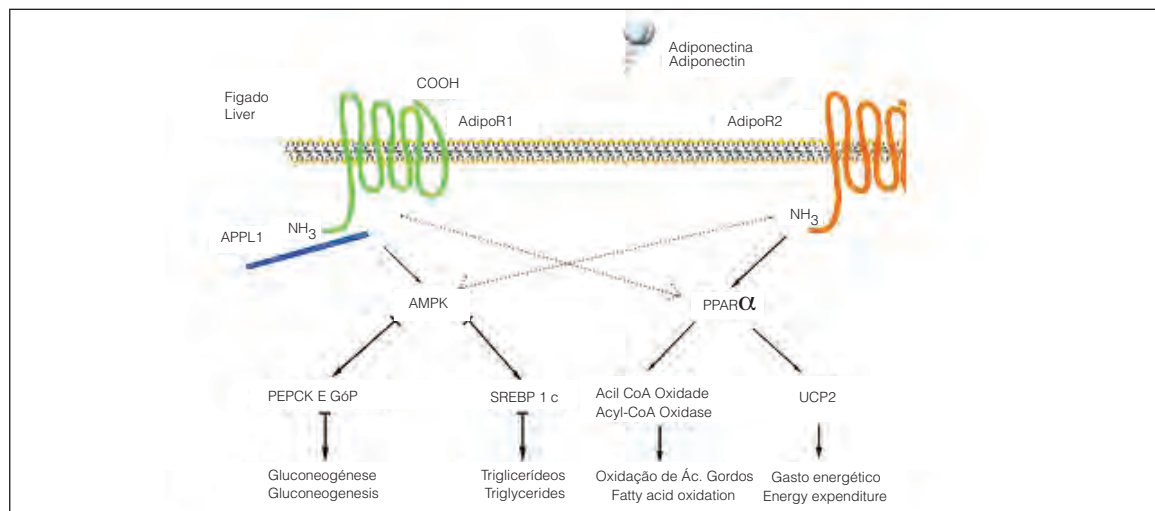


Figura 1. Acções hepáticas da adiponectina. No fígado, a activação do AdipoR1 activa a AMPK inibindo a expressão de genes envolvidas na gluconeogénese e na lipogénese. O AdipoR2 através da activação dos receptores PPAR α promove a oxidação de ácidos gordos, efeito que não é observado com a estimulação do AdipoR1 (adaptado de Kadowaki e col⁽⁴¹⁾). AMPK, cínase activada pelo AMP; APPL1, proteína efectora da GTPase pequena Rab5; G6P, glicose-6 fosfato; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxicínase; SREBP1c, proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c; UCP2, proteína desacopladora tipo 2.

Figure 1. Actions of adiponectin in the liver. In the liver, activation of AdipoR1 activates AMPK, suppressing genes involved in gluconeogenesis and lipogenesis. By activating PPAR α receptors, AdipoR2 promotes fatty acid oxidation, an effect not seen with AdipoR1 stimulation (adapted from⁽⁴¹⁾). AMPK: AMP-activated protein kinase; APPL1: Rab5 small GTPase effector protein; G6P: glucose-6-phosphate; PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase; SREBP1c: sterol regulatory element binding protein-1c; UCP2: uncoupling protein-2.

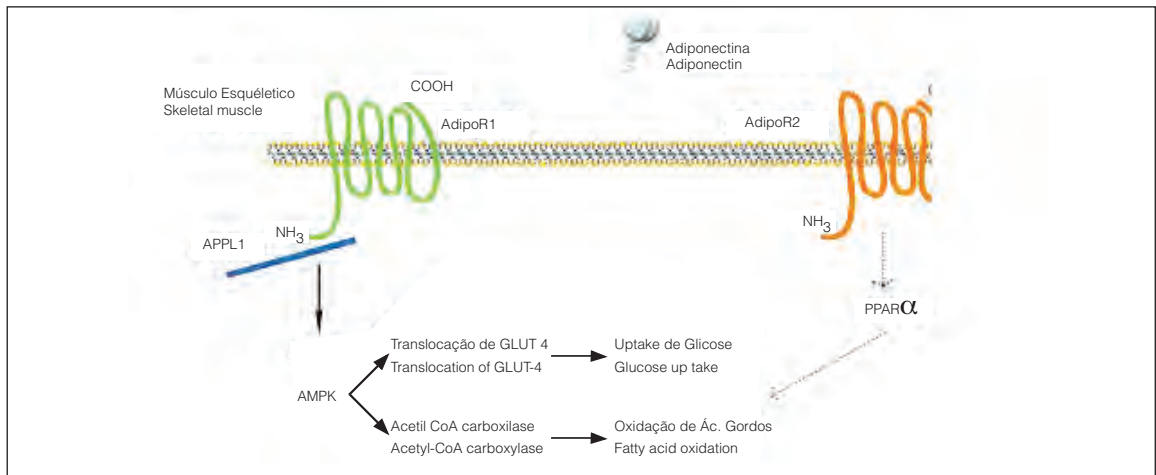


Figura 2. Acção da adiponectina no músculo esquelético. A acção da adiponectina no músculo esquelético parece ser mediada tanto pelo AdipoR1 como pelo AdipoR2, sendo o primeiro quantitativamente mais importante. Quando a adiponectina se liga ao AdipoR1 provoca a interacção deste receptor com a proteína APPL1. A translocação do transportador da glicose tipo 4 (GLUT-4) pelo complexo APPL1-Rab5 promove a entrada de glicose na célula muscular esquelética. A fosforilação e activação da cínase activada pelo AMP (AMPK), por sua vez, promove a fosforilação e inibição da acil-CoA-carboxilase, inibindo a β -oxidação de ácidos gordos. Para além da via dependente da AMPK, a adiponectina também actua através do PPAR α . Estes receptores nucleares são necessários para a oxidação dos ácidos gordos uma vez que promovem a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo lipídico (adaptado de Kadowaki e col⁽⁴¹⁾).

Figure 2. Actions of adiponectin in skeletal muscle. Adiponectin's action appears to be mediated by both AdipoR1 and AdipoR2, the former being quantitatively more important. When adiponectin binds to AdipoR1, it causes the receptor to interact with the protein APPL1. Translocation of the GLUT-4 transporter by the APPL1-Rab5 complex promotes the entry of glucose into skeletal muscle cells. Phosphorylation and activation of AMPK in turn phosphorylates and inactivates acyl-CoA-carboxylase (ACC), inhibiting beta-oxidation of fatty acids. As well as the AMPK-dependent pathway, adiponectin also acts through PPAR α . This nuclear receptor is essential for fatty acid oxidation via transcription of various genes involved in lipid metabolism (adapted from⁽⁴¹⁾).

Estes receptores nucleares são necessários para a oxidação dos ácidos gordos uma vez que promovem a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo lipídico⁽³⁷⁾. Globalmente, a adiponectina promove a oxidação de ácidos gordos e impede a acumulação de lipídeos no músculo esquelético, o que pode representar um importante papel na melhoria de sensibilidade à insulina e na limitação da lipotoxicidade. Por sua vez, pensa-se que a diminuição da acção da adiponectina no músculo esquelético que ocorre na obesidade promove a resistência à insulina⁽⁴³⁾.

Na célula endotelial (*Figura 3*) as vias subcelulares envolvem a AMPK e proteína cínase A do AMP cíclico (cAMP/protein kinase A; cAMP-PKA). Nestas células a adiponectina estimula directamente a produção do NO através de vias dependentes da cínase-3 do fosfatidilinositol (phosphatidylinositol 3-kinase; PI3), a qual envolve a activação da eNOS através da fosforilação pela AMPK⁽⁴⁴⁾. Também se observa a activação da cAMP-PKA que inibe a activação do factor nuclear NF-kB, atenuando assim as vias inflamatórias mediadas pelo TNF- α e inibindo a adesão celular de células inflamatórias⁽⁴⁵⁾. Estudos recentes sugerem, no entanto, efeitos

reducing apoptosis and inhibiting ET-1-mediated cardiac hypertrophy, and by cyclooxygenase-2 (COX-2), which reduces the production of TNF- α ⁽⁵⁰⁾.

Cardiovascular actions of adiponectin and pathophysiologic implications

Antiatherogenic action

Adiponectin has anti-inflammatory effects on the vascular system through mechanisms that include inhibiting activation of NF-kB, weakening TNF- α -induced expression of adhesion molecules⁽⁵¹⁾, inducing production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and the antagonist of the IL-1 receptor in monocytes and macrophages, and suppressing the production of interferon-gamma (IFN- γ) by macrophages stimulated by bacterial lipopolysaccharide⁽⁵²⁾.

Endothelial dysfunction

Endothelial dysfunction is induced by reduced endothelial NO levels and/or increases in vasoconstrictors such as ET-1 and angiotensin-II⁽⁵³⁾. *In vitro* studies show that adiponectin induces production of NO in human endothelial

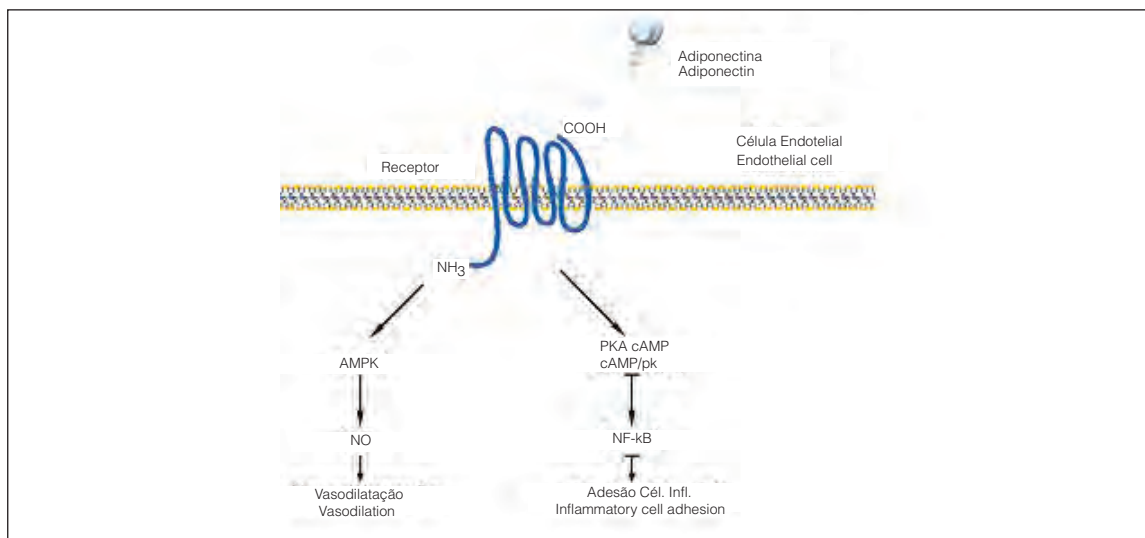


Figura 3. Mecanismos de acção intracelular da adiponectina na célula endotelial. Na célula endotelial as vias subcelulares envolvem a cínase activada pelo AMP (AMPK) e proteína cínase A do AMP cíclico (cAMP/protein kinase A; cAMP-PKA). Nestas células a adiponectina estimula directamente a produção do NO através de vias dependentes da cínase-3 do fosfatidilinositol (phosphatidylinositol 3-kinase; PI3), a qual envolve a activação da eNOS através da fosforilação pela AMPK. Também se observa a activação da cAMP-PKA que inibe a activação do factor nuclear NF-kB, atenuando assim as vias inflamatórias mediadas pelo TNF- α e inibindo a adesão celular de células inflamatórias (adaptado de Han et al⁽⁶⁰⁾).

Figure 3. Mechanisms of adiponectin's action in endothelial cells. In endothelial cells, the subcellular pathways involve AMPK and cyclic AMP/protein kinase A (cAMP/PKA). In these cells, adiponectin directly stimulates NO synthesis through phosphatidylinositol 3 kinase (PI3-K) pathways, which entails the activation of endothelial NO synthase (eNOS) via phosphorylation by AMPK⁽⁴⁴⁾. As can also be seen, activated cAMP/PKA suppresses the nuclear factor NF-kB, thus weakening the inflammatory pathways mediated by TNF- α and inhibiting inflammatory cell adhesion (adapted from⁽⁶⁰⁾).

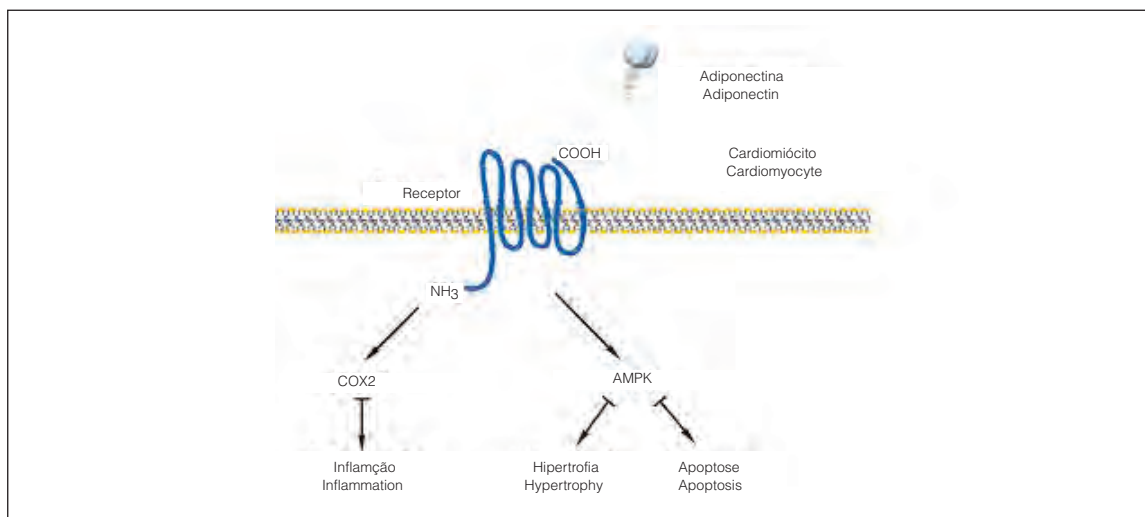


Figura 4. Acções da adiponectina no cardiomiócito. No cardiomiócito estão presentes receptores dos tipos AdipoR1 e AdipoR2, expressos em quantidades semelhantes às das células musculares esqueléticas. A via subcelular é mediada pela cínase activada pelo AMP (AMPK), com diminuição da apoptose e inibição da hipertrofia cardíaca mediada pela endotelina-1, e pela cicloxigenase 2 (COX2), com inibição da produção do TNF- α (adaptado de Han et al⁽⁶⁰⁾).

Figure 4. Actions of adiponectin in cardiomyocytes. Both AdipoR1 and AdipoR2 receptors are found in cardiomyocytes, in similar quantities to skeletal muscle cells. The subcellular pathway is mediated by AMPK, reducing apoptosis and inhibiting ET-1-mediated cardiac hypertrophy, and by cyclooxygenase-2 (COX-2), which reduces the production of TNF- α (adapted from⁽⁶⁰⁾).

opostos da porção globular da adiponectina com activação do NF-kB e consequente expressão de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de

cells by activating AMPK, leading to enhanced expression of eNOS⁽⁴⁴⁾. In the presence of injured vascular endothelium, adiponectin interacts with

adesão⁽⁴⁶⁾. Através da cAMP-PKA é suprimida a migração endotelial em resposta ao factor de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*; VEGF)⁽⁴⁷⁾.

Nos macrófagos estão presentes os receptores AdipoR1 e AdipoR2, sendo o segundo o mais abundante. Pensa-se que a adiponectina promova a inibição do factor NF- κ B, com conseqüente redução da produção de citocinas pró-inflamatórias⁽⁴⁸⁾. São ainda necessários estudos complementares para determinar as restantes vias subcelulares.

A adiponectina tem também acções na célula muscular lisa, inibindo a proliferação celular. Esta acção envolve a ligação directa da adiponectina aos diferentes factores de crescimento com a sua conseqüente inibição, nomeadamente o factor de crescimento derivado das plaquetas-BB (*platelet-derived growth factor* BB; PDGF-BB), o factor de crescimento dos fibroblastos (*fibroblast growth factor*; FGF) e o *heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor* (HB-EGF)⁽⁴⁹⁾.

No cardiomiócito (*Figura 4*) estão presentes receptores dos tipos AdipoR1 e AdipoR2, expressos em quantidades semelhantes às das células musculares esqueléticas. A via subcelular é mediada pela AMPK, com diminuição da apoptose e inibição da hipertrofia cardíaca mediada pela ET-1, e pela cicloxigenase 2 (COX2), com inibição da produção do TNF- α ⁽⁵⁰⁾.

Acções cardiovasculares da adiponectina e suas implicações fisiopatológicas

Acção anti-aterogénica

A adiponectina tem uma acção anti-inflamatória a nível vascular. Os seus mecanismos incluem a inibição da activação NF- κ B, a atenuação da expressão das moléculas de adesão induzidas pelo TNF α ⁽⁵¹⁾, a indução da produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL10 e o antagonista do receptor IL1 nos monócitos e macrófagos, e a supressão da produção de IFN γ pelos macrófagos estimulados pelo lipopolissacarídeo bacteriano (LPS)⁽⁵²⁾.

Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é induzida pela diminuição do NO endotelial e/ou aumento de factores vasoconstritores como a ET-1 e a angiotensina II⁽⁵³⁾. Estudos in vitro revelam que a

collagen and accumulates in the subendothelium, which reduces its circulating levels⁽⁵⁴⁾.

Activation of endothelial inflammatory cells and formation of foam cells

Once endothelial dysfunction is established, inflammation sets in and proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-8 are synthesized, leading to increased expression of adhesion molecules including vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and E-selectin. These molecules promote the binding of monocytes and their migration to the intima⁽⁵⁵⁾. Adiponectin reduces the secretion of proinflammatory cytokines and the expression of adhesion molecules⁽⁵¹⁾ by inhibiting cAMP/PKA-induced NF- κ B⁽⁴⁵⁾.

In the intima, monocytes transform into macrophages and begin to express class A scavenger receptors, which, by allowing the cells to take up modified lipoproteins, turns them into foam cells⁽⁵⁵⁾. This process is modulated at various levels by adiponectin, which inhibits the expression of class A scavenger receptors, reducing intracellular lipid accumulation⁽⁵⁶⁾, down-regulates acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT-1), which catalyzes the formation of cholesterol esters⁽⁵⁷⁾, and induces macrophages to secrete anti-inflammatory cytokines such as IL-10⁽⁵⁸⁾.

Progression of atherosclerotic plaque

The fatty streak formed by foam cells then becomes a fibrous lesion with proliferation and migration of smooth muscle cells into the intima and deposition of collagen⁽⁵⁹⁾. Adiponectin appears to interfere with the formation of the fibrous cap by suppressing HB-EGF in endothelial cells activated by TNF- α , and thus reduces the proliferation and migration of smooth muscle cells stimulated by FGF, PDGF, EGF and HB-EGF^(60, 61).

As the fatty streak evolves, the core becomes necrotic and the fibrous cap becomes thinner as metalloproteinases degrade the extracellular matrix; the plaque becomes vulnerable to rupture, which may cause thrombosis⁽⁵⁹⁾. Adiponectin increases metalloproteinase-1 tissue inhibitor expression by enhancing secretion of IL-10⁽⁵⁸⁾, thereby helping to stabilize the plaque⁽⁵⁵⁾. Debate continues concerning the role

adiponectina induz a produção de NO pelas células endoteliais humanas pela activação da AMPK e consequente aumento da expressão da sintase do NO endotelial (eNOS)⁽⁴⁴⁾. Na presença de lesão do endotélio vascular, a adiponectina acumula-se no sub-endotélio vascular através da interacção com o colagénio, o que contribui para a diminuição dos seus níveis circulantes⁽⁵⁴⁾.

Activação das células inflamatórias endoteliais e formação de ‘foam cells’

Após o estabelecimento de disfunção endotelial verifica-se a activação inflamatória, com síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-8) que conduzem ao aumento da expressão de moléculas de adesão como a molécula de adesão celular vascular 1 (*vascular cell adhesion molecule*; VCAM-1), a molécula de adesão intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule*; ICAM-1) e a E-selectina. Estas moléculas vão permitir a ligação de monócitos e a sua migração para a íntima do vaso⁽⁵⁵⁾. A adiponectina diminui a secreção das citocinas pró-inflamatórias (TNF α e IL-8) e a expressão das proteínas de adesão⁽⁵¹⁾. Estas acções são mediadas pela inibição do factor nuclear NF κ B induzida pela cAMP-PKA⁽⁴⁵⁾.

Na íntima vascular os monócitos transformam-se em macrófagos passando a expressar *scavenger receptors* de classe A (*class A scavenger receptors*) que ao permitirem a captação intracelular de lipoproteínas modificadas, tornam-se células espumosas (*foam cells*)⁽⁵⁵⁾. Estes processos celulares são modulados pela adiponectina a vários níveis, através da inibição da expressão dos *scavenger receptors* de classe A e consequente diminuição da acumulação intracelular de lipídeos⁽⁵⁶⁾, diminuição da enzima acyl-CoA colesterol-aciltransferase 1 (ACAT1) que cataliza a formação dos ésteres de colesterol⁽⁵⁷⁾, e indução da secreção de citocinas anti-inflamatórias pelos macrófagos como a IL-10⁽⁵⁸⁾.

Progressão da placa aterosclerótica

A estria lipídica formada pelas células espumosas transforma-se posteriormente numa lesão fibrosa, com migração e proliferação de células musculares lisas na íntima e consequente deposição de colagénio⁽⁵⁹⁾. A adiponectina parece interferir com a formação da cápsula fibrosa uma vez que suprime a expressão do HB-EGF nas células endoteliais activadas pelo TNF α ,

of adiponectin in processes such as thrombosis resulting from plaque rupture, in particular its antiplatelet action⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Dyslipidemia

A fall in circulating adiponectin levels is accompanied by accumulation of lipids in the liver and elevated VLDL and chylomicron levels, while administration of adiponectin reduces liver fat content⁽²³⁾. Adiponectin also increases lipase activity and the expression of apolipoprotein A; these two proteins are important in the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins in both adipose tissue and skeletal muscle. Conversely, low adiponectin levels increase hepatic lipase activity, reducing HDL and raising small dense LDL levels⁽⁶⁵⁾.

Insulin resistance

In skeletal muscle, both globular and full-length forms of adiponectin activate the AMPK-dependent pathway, increasing intracellular glucose uptake and phosphorylation of acetyl-CoA, resulting in increased fatty acid oxidation. In the liver, full-length adiponectin enhances AMPK levels, suppressing the enzymes involved in lipogenesis and gluconeogenesis; this lowers serum glucose levels⁽⁶⁶⁾. Taken together, these effects of adiponectin enhance insulin sensitivity.

Heart failure and cardiovascular cachexia

Circulating adiponectin levels rise with severity of heart failure and correlate directly with plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and TNF- α , which suggests that adiponectin is involved in the pathophysiology of the disease⁽⁶⁷⁾. A recent study demonstrated that adiponectin is produced in cardiomyocytes in quantities proportional to the extent of left ventricular dysfunction, which would contribute to the rise in serum concentrations⁽⁶⁸⁾. It has also been shown that total serum adiponectin is an independent prognostic factor in heart failure, with total adiponectin correlating more closely than the high molecular weight form⁽⁶⁹⁾. Circulating adiponectin levels increase as body weight and fat mass decrease, and so the expected cardioprotective effect fails to materialize. It could be said that there is “functional resistance” to adiponectin in the advanced stages of the disease⁽⁷⁰⁾; which may depend on alterations in adiponectin receptors in target organs. In line

diminuindo assim a proliferação e migração das células musculares lisas estimuladas pelo FGF, PDGF, EGF e HB-EGF^(60,61).

Durante a evolução da estria lipídica verifica-se igualmente necrose central e diminuição da espessura da cápsula fibrosa, através da expressão de metaloproteinases que degradam a matriz extracelular tornando a placa vulnerável à ruptura com eventual trombose⁽⁵⁹⁾. A adiponectina ao estimular a expressão do inibidor da metaloproteinase-1 através da secreção da IL-10⁽⁵⁸⁾, favorece a estabilização da placa aterosclerótica⁽⁵⁵⁾. Discute-se ainda se a acção da adiponectina nos processos com a trombose associada à ruptura da placa aterosclerótica, nomeadamente no que concerne a sua acção anti-agregante plaquetária⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Dislipidemia

A diminuição dos níveis circulantes de adiponectina acompanha-se de uma acumulação de lípidos no fígado assim como de uma elevação das VLDL e dos quilomicrons. Inversamente, a administração de adiponectina promove a diminuição do conteúdo lipídico hepático⁽²⁸⁾. A adiponectina também aumenta a actividade da lipase e a expressão da apolipoproteína A, duas proteínas importantes no catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos, quer a nível do tecido adiposo quer a nível do músculo esquelético. Por outro lado, sabe-se que níveis diminuídos de adiponectina promovem um aumento da actividade da lipase hepática com diminuição das HDL e aumento das LDL pequenas e densas⁽⁶⁵⁾.

Resistência à Insulina

No músculo esquelético tanto a adiponectina completa como a sua forma globular activam a via dependente da AMPK, promovendo a captação intracelular de glicose e a fosforilação da acetil-CoA com o consequente aumento da oxidação de ácidos gordos. No fígado, a adiponectina completa estimula a AMPK provocando a inibição das enzimas envolvidas na lipogénese e gluconeogénese, o que permite a diminuição dos níveis séricos de glicose⁽⁶⁶⁾. No seu conjunto, estas acções da adiponectina promovem a sensibilidade à insulina.

with this hypothesis, von Haehling et al. reported reduced cardiac expression of AdipoR1 receptors following myocardial infarction⁽⁷¹⁾. On the other hand, adiponectin has been shown to have cardioprotective effects post-infarction, reducing apoptosis and TNF- α production⁽⁷²⁾ and thereby reducing cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis⁽⁷³⁾. However, recent studies concluded that the globular isoform of adiponectin activates fibroblasts, contributing to cardiac hypertrophy⁽⁷⁴⁾.

Adiponectin as a biomarker of cardiovascular disease

Given that adiponectin appears to have cardiovascular protective actions, various studies have set out to analyze the prognostic significance of its serum levels. Circulating adiponectin in type 2 diabetic patients is lower in the presence of coronary artery disease⁽⁷⁵⁾, and hypoadiponectinemia (<4.0 mg/l) is associated with coronary disease independently of other coronary risk factors, particularly type 2 diabetes and obesity⁽⁷⁶⁾, and independently of gender and ethnicity⁽⁷⁷⁾. An inverse correlation has also been found between adiponectin levels and severity of coronary disease⁽⁷⁸⁾, as well as with early disease onset and the presence of multiple atherosclerotic lesions⁽⁷⁹⁾. Adiponectin levels appear to be related to plaque stability⁽⁸⁰⁾, and studies of serum adiponectin levels and risk for acute coronary syndromes show an inverse relation between the two⁽⁸¹⁾. Other studies have demonstrated that high molecular weight adiponectin is a predictor of cardiovascular events in patients with coronary disease⁽⁸²⁾. Another interesting question concerns the relation between adiponectin concentrations and risk of restenosis after coronary stenting. Initial studies concluded that there was no correlation between low adiponectin levels and angiographic restenosis after elective stenting⁽⁸³⁾. More recent studies, however, indicate that adiponectin helps prevent MCP-1-dependent restenosis⁽⁸⁴⁾. It has also been demonstrated that low adiponectin levels predict late restenosis following percutaneous coronary intervention with bare metal stents⁽⁸⁵⁾.

The few studies on the relationship between adiponectin levels and atherosclerotic peripheral arterial disease show that the latter is associated with hypoadiponectinemia, independently of other risk factors⁽⁸⁶⁾, and that the

Insuficiência Cardíaca e Caquexia Cardiovascular

Os níveis circulantes de adiponectina aumentam com a gravidade da insuficiência cardíaca e correlacionam-se directamente com os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e TNF α , sugerindo um papel desta adipocina na fisiopatologia da doença⁽⁶⁷⁾. Num estudo recente foi possível demonstrar a produção de adiponectina nos cardiomiócitos (numa quantidade proporcional à disfunção ventricular esquerda), contribuindo para o aumento dos níveis séricos⁽⁶⁸⁾. Verificou-se também que os valores séricos de adiponectina total são um factor prognóstico independente na insuficiência cardíaca, sendo que os valores de adiponectina total se correlacionam de forma mais estreita do que os valores da adiponectina de elevado peso molecular⁽⁶⁹⁾. Os valores circulantes de adiponectina na insuficiência cardíaca vão aumentando à medida que diminui o peso corporal e a massa gorda, não apresentando a função cardioprotectora esperada. Pode-se assim falar de resistência funcional à adiponectina nos estádios mais avançados da doença⁽⁷⁰⁾. Esta resistência funcional poderá depender da alteração dos seus receptores nos órgãos-alvo. De acordo com esta hipótese, *von Haehling et al* descreveram a diminuição da expressão cardíaca dos receptores AdipoR1 após o enfarte agudo do miocárdio⁽⁷¹⁾. Por outro lado, foi também possível demonstrar acções cardioprotectoras da adiponectina no pós-enfarte do miocárdio, com diminuição da apoptose e da produção de TNF α ⁽⁷²⁾ e consequente inibição da hipertrofia cardíaca e da fibrose intersticial⁽⁷³⁾. No entanto, alguns estudos recentes concluíram que a isoforma globular da adiponectina parece exercer um efeito activador dos fibroblastos e contribuir para a hipertrofia cardíaca⁽⁷⁴⁾.

Adiponectina como Biomarcador da Doença Cardiovascular

Uma vez que os efeitos da adiponectina parecem ter acção protectora a nível cardiovascular, vários estudos têm analisado o valor prognóstico dos níveis séricos desta adipocina. Neste contexto, foi possível demonstrar que os níveis circulantes de adiponectina nos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 são inferiores na presença de doença coronária⁽⁷⁵⁾. Verificou-se também que a hipoadiponectinemia (<4.0 mg/L) está associada à

correlação de adiponectina com a gravidade da doença e o seu valor prognóstico⁽⁸⁷⁾.

Pharmacologic modulation of adiponectin

Inhibitors of the renin-angiotensin system such as ramipril and losartan significantly raise adiponectin levels^(88, 89). Their effects include insulin-mediated intracellular glucose uptake and activation of PPAR γ receptors, promoting adipocyte differentiation⁽⁹⁰⁾. PPAR α and PPAR γ receptors in turn induce the expression of AdipoR2 receptors. Fibrates block PPAR α receptors and increase adiponectin levels⁽⁹¹⁾, while glitazones block PPAR γ receptors and increase expression and secretion of adiponectin⁽⁹²⁾. It has recently been discovered that administration of rimonabant, an endocannabinoid receptor blocker, significantly increases adiponectin levels, more than would be expected simply from the associated weight loss⁽⁹²⁾.

It remains to be seen whether these pharmacologically induced increases in adiponectin have clinical effects in terms of reduced cardiovascular events.

CONCLUSION

Adipose tissue is nowadays considered an active endocrine organ with effects on multiple organs and systems. Adiponectin appears to play an important role in this, through its protective actions in common pathologies of the modern world such as obesity and atherosclerotic disease. In heart failure, it remains to be determined whether adiponectin is a mediator of the disease or merely a prognostic marker. The different subtypes of adiponectin have different biologic actions, with the globular form having opposite effects from those initially described for full-length adiponectin. In general, it has an anti-inflammatory action, but cleavage of the globular form, as occurs at sites of inflammation, may promote cardiac hypertrophy and atherogenesis.

Overall, better understanding of the biology of adiponectin, particularly its cardiovascular actions, will help define new therapeutic targets, such as recombinant adiponectin or pharmacologic agonists.

doença coronária, independentemente de outros factores de risco coronários, nomeadamente diabetes *mellitus* tipo 2 ou obesidade⁽⁷⁶⁾. Esta associação é também independente do género e da etnia⁽⁷⁷⁾. Foi também encontrada uma relação inversa entre os níveis de adiponectina e a gravidade da doença coronária⁽⁷⁸⁾, bem como entre os níveis de adiponectina e o aparecimento precoce da doença e a existência de lesões ateroscleróticas múltiplas⁽⁷⁹⁾. Uma vez que a adiponectina parece estar relacionada com a estabilidade da placa aterosclerótica⁽⁸⁰⁾, foi estudada a relação entre os níveis séricos desta adipocina e o risco de síndrome coronário aguda, tendo-se verificado uma relação inversa⁽⁸¹⁾. Outros estudos verificaram igualmente que a adiponectina de elevado peso molecular tem valor prognóstico para eventos cardiovasculares em doentes com doença coronária⁽⁸²⁾. Outra questão relevante prende-se com a relação entre os níveis de adiponectina e o risco de restenose após colocação de *stent* coronário. Os primeiros estudos concluíram que não haveria correlação entre os valores baixos de adiponectina e a restenose angiográfica de *stents* colocados electivamente⁽⁸³⁾. Estudos mais recentes referem, no entanto, que a adiponectina poderá contribuir para a diminuição da reestenose mediada pelo MCP-1⁽⁸⁴⁾. Foi ainda demonstrado que níveis baixos de adiponectina têm valor preditivo para a restenose tardia após intervenção percutânea coronária com *stent* metálico⁽⁸⁵⁾.

São ainda poucos os estudos que analisaram uma relação entre os níveis de adiponectina e a doença arterial periférica. Os estudos actuais revelam que a hipoadiponectinemia estará associada à presença de doença aterosclerótica arterial periférica, independentemente da presença de outros factores de risco⁽⁸⁶⁾. Foi ainda encontrada relação entre os níveis desta adipocina e a gravidade da doença, demonstrando valor prognóstico⁽⁸⁷⁾.

Modulação Farmacológica da Adiponectina

Os bloqueadores do eixo renina-angiotensina (e.g. ramipril, losartan) aumentam significativamente os níveis de adiponectina^(88,89). O mecanismo inclui efeitos na captação intracelular de glicose mediado pela insulina, na indução da diferenciação dos adipócitos e na activação dos receptores PPAR γ com estimulação da diferenciação dos adipócitos⁽⁹⁰⁾. Os receptores

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by research grants from Fundação para a Ciência e Tecnologia (POCTI/SAU-MMO/61547/2004 and POCI/SAU-OBS/55288/2004; partly funded by FEDER), through the Cardiovascular Research and Development Unit (51/94-FCT, Portugal).

PPAR α e PPAR γ , por sua vez, induzem a expressão dos receptores AdipoR2. Os fibratos são agonistas dos receptores PPAR α e também aumentam os níveis de adiponectina⁽⁹¹⁾. As glitazonas são agonistas dos PPAR γ e induzem aumento da secreção e expressão da adiponectina⁽⁹²⁾. Recentemente verificou-se que a administração de rimonabant, um agonista dos receptores endocannabinóides, resultava num aumento significativo da adiponectina, para além do que seria de esperara pela perda ponderal associada⁽⁹²⁾.

É ainda necessário avaliar se estes aumentos da adiponectina induzidos farmacologicamente terão tradução clínica na redução dos eventos cardiovasculares.

CONCLUSÃO

O tecido adiposo é hoje considerado um órgão endócrino activo, com influência em múltiplos órgãos e sistemas. Neste contexto a adiponectina parece ocupar um lugar de destaque, pelas sua acção protectora nas patologias mais prevalentes da sociedade moderna como a obesidade e a doença aterosclerótica. No que concerne as acções da adiponectina na insuficiência cardíaca, permanece ainda a dúvida se esta adipocina constitui um mediador da doença ou apenas um biomarcador com valor prognóstico. Os diferentes tipos de adiponectina parecem ter acções biológicas diversas. Nomeadamente, a adiponectina globular exerce acções opostas às inicialmente descritas para a adiponectina total. Globalmente, a adiponectina parece ter uma

acção anti-inflamatória, sendo que a clivagem na sua forma globular (e.g. nos locais de inflamação) poderá ser facilitadora da hipertrofia cardíaca e da aterogénese.

No seu conjunto, o conhecimento da biologia da adiponectina e em particular das suas acções cardiovasculares poderá contribuir para a definição de novos alvos terapêuticos, como sejam a administração de adiponectina recombinante ou o desenvolvimento de agonistas farmacológicos.

AGRADECIMENTOS

Financiado por bolsas de investigação da Fundação para a Ciência e Tecnologia (POCTI/SAU-MMO/61547/2004 e POCI/SAU-OBS/55288/2004; parcialmente financiadas pelo FEDER), através da Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular (51/94-FCT, Portugal).

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ADELINO F. LEITE-MOREIRA

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto

Al. Prof. Hernâni Monteiro;

4200-319 Porto, PORTUGAL

Tel. 22 5508452;

Fax. 22 5510119;

E-mail: amoreira@med.up.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port* 2006; 19: 251-256.
2. Tiraby C, Langin D. Conversion from white to brown adipocytes: a strategy for the control of fat mass? *Trends Endocr Met* 2003; 14: 439-441.
3. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 277-282.
4. 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: 425-432.
5. Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: Focus on Adiponectin. *Obes Res* 2006; 14: 9-15.
6. Kougas P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126: 121-9.
7. 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: 286-289.
8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
9. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in

- adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 19: 36-46.
10. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697.
11. 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.
12. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, Machicao F, Haring H. Association of the TG polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 37.
13. Magkos F, Sidosisis LS. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 571-5.
14. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363.
15. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/Adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085.
16. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 41591798.
17. 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; 19: 36-46.
18. Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of β 3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1584: 115-122.
19. Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, Melchiorre M, De Stefano F, Caccioppoli C, Natalicchio A, Orlando MR, Garruti G, De Fazio M, Catalano G, Memeo V, Giorgino R, Giorgino F. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia* 2008; 51: 155-64.
20. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 55-67.
21. Clarke M, Ewart MA, Santy LC, Prekeris R, Gould GW. ACRP30 is secreted from 3T3-L1 adipocytes via a Rab11-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 1361-1367.
22. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264-80.
23. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734.
24. Adameczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 114-118.
25. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52: 268.
26. Imbeault P, Pomerleau M, Harper ME, Doucet E. Unchanged fasting and postprandial adiponectin levels following a 4-day caloric restriction in young healthy men. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 429-433.
27. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 548-54.
28. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 263-70.
29. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102-1107.
30. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089.
31. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968.
32. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N. PPAR {gamma} ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094.
33. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293.
34. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162.
35. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367: 677-685.
36. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6: 13-21.
37. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762.
38. Narasimhan ML, Coca MA, Jin J, Yamauchi T, Ito Y, Kadowaki T, Kim KK, Pardo JM, Damsz B, Hasegawa PM. Osmotin is a homolog of mammalian adiponectin and controls apoptosis in yeast through a homolog of mammalian adiponectin receptor. *Mol Cell* 2005; 17: 171-180.

39. Lafontan M, Viguier N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Cur Opin Pharmacol* 2006; 6: 580-585.
40. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 115-120.
41. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 2007.
42. Hosch SE, Olefsky JM, Kim JJ. Applied mechanics: uncovering how adiponectin modulates insulin action. *Cell Metab* 2006; 4: 5-6.
43. Civitarese AE, Ukropcova B, Carling S, Hulver M, Defronzo RA, Mandarino L, Ravussin E, Smith SR. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. *Cell* 2006; 4: 75-87.
44. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-45026.
45. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
46. Hattori Y, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor- κ B in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. *Diabetes Care* 2006; 29: 139-41.
47. Mahadev K, Wu X, Donnelly S, Ouedraogo R, Eckhart AD, Goldstein BJ. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 376-84.
48. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924-929.
49. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005; 280: 18341-18347.
50. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease. Response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-538.
51. 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: 2473-6.
52. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
53. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-9.
54. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
55. Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655.
56. 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: 1057-63.
57. Furukawa K, Hori M, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Miyazaki A, Nakayama H, Horiuchi S. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 831-836.
58. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046.
59. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 33-46.
60. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491.
61. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893-8.
62. Channon KM. The endothelium and the pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine* 2006; 34: 173-177.
63. Elbatarny HS, Netherton SJ, Ovens JD, Ferguson AV, Maurice DH. Adiponectin, ghrelin, and leptin differentially influence human platelet and human vascular endothelial cell functions: Implication in obesity-associated cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 7-13.
64. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, Honda S, Miyata S, Ijiri Y, Yamamoto J, Maeda N, Funahashi T, Kurata Y, Shimomura I, Tomiyama Y, Kanakura Y. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 224-30.
65. Schneider JG, Von Eynatten M, Schiekofer S, Nawroth PP, Dugi KA. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care* 2005; 28: 2181-6.
66. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clinica Chimica Acta* 2004; 344: 1-12.
67. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M, Momomura S, Ishikawa SE. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1557-62.
68. Takano H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, Kawabata KI, Saito Y, Fujioka D, Kobayashi T, Yano T, Sano

- K, Kugiyama K. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008 Jan 11 [Epub ahead of print].
69. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, Okuno T, Inoue T, Node K, Tobe T. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006; 55: 1954-1960.
70. Kintscher U. Does adiponectin resistance exist in chronic heart failure? *Eur Heart J* 2007; 28: 1676-7.
71. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 298-309.
72. 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: 1096-103.
73. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, Sam F, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 1065-1074.
74. Hattori Y, Hattori S, Akimoto K, Nishikimi T, Suzuki K, Matsuoka H, Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor- κ B and activating protein-1 and enhances angiotensin II-induced proliferation in cardiac fibroblasts. *Diabetes* 2007; 56: 804-808.
75. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
76. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
77. Lu G, Chiem A, Anuurad E, Havel PJ, Pearson TA, Ormsby B, Berglund L. Adiponectin levels are associated with coronary artery disease across caucasian and african-american ethnicity. *Transl Res* 2007; 149: 317-23.
78. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J* 2007; 48: 149-153.
79. Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, Horie A, Kurosawa H, Hashimoto T, Sato K, Kushida S, Suzuki M, Yano S. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006; 55: 1653-1657.
80. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, Sakamoto T, Yoshimura M, Kimura K, Umemura S. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1155-1162.
81. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 292-7.
82. Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, Inukai T, Okuno T, Node K. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 569-574.
83. Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, Miyazaki T, Seki E, Watanabe Y, Iwama Y, Shigeakiyo M, Matsumoto M, Okazaki S. Predictive value of the adipocyte-derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J* 2002; 43: 85-91.
84. Inami N, Nomura S, Shimazu T, Manabe K, Kimura Y, Iwasaka T. Adiponectin incompletely prevent MCP-1-dependent restenosis after percutaneous coronary intervention [corrected] in patients with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 267-73.
85. Kitta Y, Takano H, Nakamura T, Kodama Y, Umetani K, Fujioka D, Saito Y, Kawabata KI, Obata JE, Mende A, Kobayashi T, Kugiyama K. Low adiponectin levels predict late in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Int J Cardiol* 2008 Jan 3. [Epub ahead of print].
86. Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Hypoadiponectinemia is associated with symptomatic atherosclerotic peripheral arterial disease. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 830-3.
87. Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Association of adiponectin and amino terminal proBNP in peripheral arterial disease. *Clinica Chimica Acta* 2007; 377: 192-197.
88. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-92.
89. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Shin EK. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 45: 1088-93.
90. Sharma Am, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609-11.
91. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 151-158.
92. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121.