

La adiponectina en diferentes estados metabólicos

NYDIA CÓRDOVA PÉREZ,^a MARCELINO HERNÁNDEZ-VALENCIA^a

RESUMEN

El tejido adiposo no es sólo un depósito de lípidos que proporciona energía, ya que también participa en la homeostasis metabólica al secretar varias proteínas bioactivas, entre las que se encuentra la adiponectina, polipéptido constituido por 244 aminoácidos, con un peso de 30 kDa. Esta proteína modula numerosos procesos metabólicos, incluyendo a la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos, lo que incrementa la sensibilidad a la insulina y, al mismo tiempo, produce un aumento de la β -oxidación; dando como resultado la reducción en los niveles de ácidos grasos circulantes y reduce los triglicéridos intracelulares contenidos en hígado y músculo. Esta hormona juega un papel importante en diversos trastornos metabólicos, así como en los diferentes cambios fisiológicos que acompañan la vida en el humano. En recién nacidos se ha correlacionado la concentración de adiponectina con el tamaño del adipocito. Sin embargo, en la niñez disminuyen las concentraciones de adiponectina y esto se debe a la ganancia de peso postnatal. Mientras que el embarazo se asocia con una disminución en las concentraciones de adiponectina, comparadas con las mujeres no embarazadas. En las mujeres posmenopáusicas los mecanismos por los cuales la terapia hormonal reduce los niveles de adiponectina se desconocen, pero se piensa que los niveles de estradiol son los responsables. En la obesidad se encuentra una correlación inversa con adiponectina, además esta hormona actúa como antiaterogénico y se le han descrito propiedades antiinflamatorias. El papel de las hormonas secretadas por el tejido adiposo en la fisiología y la fisiopatología de los trastornos endocrinos han tomado importancia, ya que se considera como una pieza clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina, sobre todo cuando se tiene una gran ingesta de alimentos. Sin embargo, el mecanismo de esta adipocina para inducir todos los cambios metabólicos descritos es muy complejo y todavía no se comprenden en su totalidad.

PALABRAS GUÍA: Adiponectina, tejido adiposo, cambios metabólicos.

^a Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Marcelino Hernández-Valencia
Tel.: (55) 5627-6913.
Correo electrónico: mhernandezvalencia@peodigy.net.mx

Recibido: 15 de agosto de 2007.
Aceptado: 17 de septiembre de 2007.

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes han demostrado que el tejido adiposo no es simplemente un depósito inerte de lípidos, además de almacenar grasa, es un importante órgano endocrino que juega un papel fundamental en la integración de señales inflamatorias y endocrinas para el control de la homeostasis metabólica.¹ Por lo

tanto, se ha descrito que el adipocito secreta varias proteínas bioactivas a la circulación,² entre las que se encuentran: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6), proteína MCP-1, inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI-1), adiposina, proteínas del sistema renina-angiotensina (RAS) y adiponectina, las cuales actúan como hormonas en el metabolismo y como factores que intervienen en la activación inflamatoria y el equilibrio homeostático.³ Las señales del tejido adiposo mediante estas adipocinas actúan en el cerebelo y mesencéfalo a través de distintas señales (monoaminas, neuropéptidos) para modular el apetito y la función de distintos órganos como el páncreas y los músculos.⁴

Así, la adiponectina que es una de tantas hormonas secretadas por el tejido adiposo, fue caracterizada en 1995 y ha recibido diversos nombres de acuerdo con la descripción por los diversos grupos de investigación, por lo que se conoce como apM1, Acrp30, adipo Q y GBp28.^{5,6} Se ha postulado a la adiponectina como un modulador importante del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos sensibles a la insulina en humanos y animales.

Es un polipéptido constituido por 244 aminoácidos,¹ con un peso de 30 kDa, secretado por el tejido adiposo (Tabla 1). Se encuentra en forma de complejos en la circulación sanguínea; siendo la más abundante de las hormonas procedentes de este tejido. La molécula está

formada por una región globular y otra de colágeno, la cual se encuentra en la circulación sanguínea en forma de trímeros y polímeros; además, la región globular presenta semejanza estructural con TNF α .^{7,8}

Para que tenga adecuada actividad biológica, la adiponectina debe estar hidroxilada y glicosilada, lo cual genera varias isoformas de acuerdo al grado de hidroxilación y glicosilación. Se han identificado dos receptores diferentes de adiponectina. Los receptores contienen siete regiones transmembrana, pero son estructural y funcionalmente distintos a los acoplados a proteínas G.⁹ Estos son el receptor AdipoR1, que se expresa principalmente en músculo y el AdipoR2, en hígado.¹⁰ Además, se considera que estos receptores median efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y antidiabéticos.¹¹ Las variaciones en estos receptores pueden contribuir a la aparición de patologías, como la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e inflamación. Los niveles bajos de adiponectina se han asociado a las alteraciones del receptor AdipoR2.¹²

ACCIONES DE LA ADIPONECTINA

Esta proteína modula numerosos procesos metabólicos, incluidos los que regulan la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos; incrementa la sensibilidad a la insulina; produce un aumento de la β -oxidación, lo que da como resultado una reducción de los niveles de ácidos grasos circulantes y disminución de los niveles de triglicéridos intracelulares contenidos en hígado y músculo (Figura 1).

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina en el humano son de $\sim 5\text{-}30 \mu\text{g}/\text{mL}$, ésta es una de las proteínas más abundantes en la circulación (0.01% del total de las proteínas). Esta hormona se encuentra en concentraciones más bajas en los hombres a diferencia de las mujeres. Los efectos biológicos de la adiponectina no sólo dependen de las concentraciones sanguíneas, también es importante la expresión de las diferentes isoformas de receptores en los diferentes tejidos. Esta hormona juega un papel importante en diversos

Tabla 1
Características
de la adiponectina

Adiponectina (apM1, Acrp30, adipo Q)
Polipéptido 30 kd (244 aa)
Isoformas: fad, gad
Receptores: AdipoR1, AdipoR2
Relación inversa con BMI
Regula metabolismo de glucosa y grasas
Alivia resistencia a insulina
Previene aterosclerosis
Capacidad antiinflamatoria



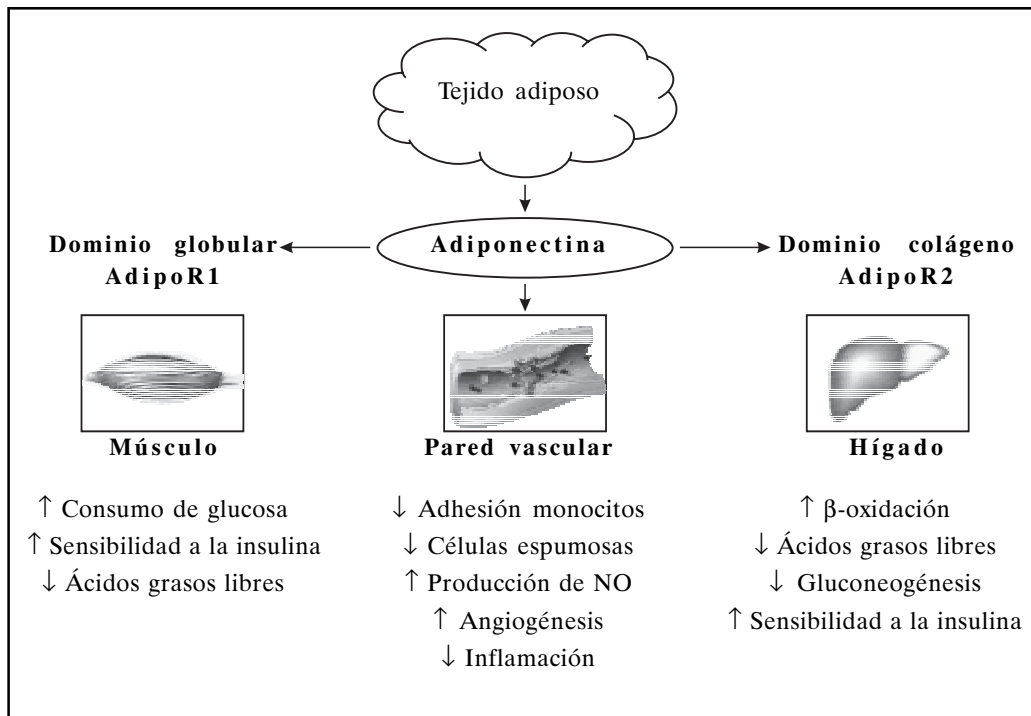


Figura 1.
Se muestran las diferentes acciones de adiponectina sobre los diversos tejidos, donde se puede observar que la actividad de esta hormona es muy versátil.

Tabla 2
Concentraciones de adiponectina y otros marcadores conocidos en diversos estados metabólicos

Estados metabólicos	Adiponectina	Resistencia a la insulina	Leptina	IL-6
Recién nacidos	↑	↑	↓	↓
Niños	↑	↓	↓	↓
Obesidad	↓	↑	↑	↑
DM II	↓	↑	↑	↑
Inflamación	↓	↑	↑	↑
Embarazo	↓	↑	↑	↑
Menopausia	↓	↑	↑	↑

trastornos metabólicos, así como en los diferentes cambios fisiológicos que acompañan la vida en el humano (Tabla 2).⁹

ADIPONECTINA

• **En recién nacidos.** Se ha reportado la presencia de adiponectina en cordón umbilical humano y se ha demostrado que en los neonatos las concentraciones de adiponectina son tan altas como en los adultos, lo que se correlaciona con el índice de masa corporal.¹³ En contraste con las

concentraciones séricas de leptina, las cuales disminuyen durante el periodo neonatal.¹⁴ También se ha correlacionado la concentración de adiponectina con el tamaño del adipocito, es decir, al nacimiento el tamaño del adipocito es mayor al igual que las concentraciones de esta hormona; por lo tanto, se ha observado que después del nacimiento el tamaño de los adipocitos disminuye ligeramente.¹⁵ En esta forma se ha demostrado que las concentraciones de adiponectina correlacionan con el tejido adiposo y no con la edad gestacional.¹⁶

- **En niños.** En la población infantil, así como en los adultos, las bajas concentraciones de adiponectina han sido propuestas como marcadores de obesidad y riesgo para desarrollar diabetes tipo 2;^{17,18} aunque el uso de estos marcadores no es muy claro en esta población.¹⁹ Las concentraciones bajas de adiponectina se encuentran presentes en niños y adolescentes obesos, además de concentraciones elevadas de otras citocinas proinflamatorias.²⁰ Contrario a lo que sucede en los recién nacidos, donde las concentraciones de adiponectina se incrementan al doble y existe correlación entre el peso al nacimiento y el índice de masa corporal,²¹ estas concentraciones disminuyen en la niñez.²² Por lo tanto, la adiponectina se considera como un marcador de obesidad en la infancia.²⁰
- **Durante el ciclo menstrual.** Se ha propuesto que la adiponectina cambia durante las diferentes fases del ciclo menstrual, asociado por lo tanto a cambios en la resistencia a la insulina. Sin embargo, diversos estudios han evaluado la relación entre la regulación de las hormonas sexuales participantes en el ciclo menstrual y las concentraciones de adiponectina. Se ha demostrado que durante las fases del ciclo menstrual no hay cambios en las concentraciones plasmáticas de la adiponectina en mujeres sanas, por lo tanto, tampoco existe resistencia a la insulina.²³ Por otro lado, otros estudios en mujeres con ciclos menstruales regulares mostraron que las concentraciones de adiponectina son variables y presentan una menor concentración en la fase postovulatoria. Lo anterior se ha atribuido a que otros factores, como la modificación de la dieta, el peso corporal, la sensibilidad a la insulina y la edad, probablemente guarden alguna relación con los cambios en la adiponectina.¹³ Con los datos arrojados por múltiples estudios no se puede aún llegar a conclusiones definitivas sobre la participación de la adiponectina en las diversas etapas del ciclo menstrual, por lo que habrá de esperar la realización de más investigaciones para establecer la verdadera participación de esta hormona en el ciclo ovulatorio.^{24,25}
- **En el embarazo.** Los efectos del embarazo y la diabetes gestacional sobre los niveles circulantes de la adiponectina o viceversa no son claros. Recientes estudios han mostrado diferencias en las concentraciones de adiponectina en mujeres embarazadas de acuerdo al grupo étnico.²⁶ En las mujeres afroamericanas se encontraron concentraciones más bajas que en las mujeres caucásicas.²⁷ En el embarazo por sí mismo se asocia con una disminución en las concentraciones de adiponectina, comparadas con las mujeres no embarazadas. Es importante mencionar que las concentraciones de esta hormona son independientes de la sensibilidad a la insulina y del grado de obesidad pero sí existe una asociación con un estado de inflamación y aterosclerosis preclínica en estas pacientes.²⁸
- **Y menopausia.** En mujeres posmenopáusicas las concentraciones plasmáticas de adiponectina se reducen significativamente por el uso de terapia hormonal, esto sugiere que la terapia hormonal a largo plazo modula los niveles de adiponectina secretada por el tejido adiposo.²⁹ Los mecanismos por los cuales la terapia hormonal reduce los niveles de adiponectina no se han establecido, pero se piensa que los niveles de estradiol reducen la inflamación y ésta tiene repercusiones sobre los niveles circulantes de la adiponectina y resistencia a la insulina,³⁰ ya que se ha reportado que con altas concentraciones de estradiol en plasma se inhibe la secreción de adiponectina.²⁸ Sin embargo, estas observaciones no se consideran definitivas.
- **Y obesidad.** La obesidad ha sido asociada con algunas patologías y trastornos hormonales en la mujer.³¹ De acuerdo con la distribución de la grasa corporal, se han descrito dos tipos de obesidad: la obesidad periférica con un patrón fundamentalmente en la región femoro-glúteo (esta distribución



se presenta en las mujeres) y la obesidad de distribución central (visceral) que predomina en el hombre.³² Este último tipo de obesidad ha sido asociada con hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y tendencia al desarrollo de intolerancia a los carbohidratos y enfermedad cardiovascular.^{33,34} Ya que se puede pensar que la grasa corporal es simplemente un reservorio energético, pero es impresionante el número de estudios que confirman la gran actividad metabólica de los adipocitos.¹ Este tejido adiposo produce una serie de hormonas que activan diversas vías metabólicas, entre ellas se encuentra la adiponectina. Se ha informado que las concentraciones de adiponectina están inversamente correlacionadas con la obesidad central (visceral), comparado con el tejido adiposo periférico,³⁵ ya que se ha encontrado que las concentraciones séricas de adiponectina disminuyen a mayor cantidad de tejido graso y, por otro lado, aumentan las concentraciones de leptina.³⁶ A este respecto se ha establecido concretamente que las concentraciones de leptina tienen una correlación inversa al índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés). Por lo que la adiponectina tiene un efecto favorable sobre la regulación de la obesidad.

- **Y resistencia a la insulina (RI).** La resistencia a la insulina (RI) es un estado conceptual que muchas veces se usa como diagnóstico, ya que representa una alteración metabólica que incide sobre la presencia de trastornos en la reproducción humana, hiperandrogenismo, acantosis, autoinmunidad, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia y ciertos cambios de la perimenopausia.³⁷ La RI se expresa básicamente sobre tres tejidos que son esenciales en el metabolismo de los carbohidratos y los ácidos grasos, es decir, sobre el hígado, el músculo y los adipocitos, por lo que se le ha asignado un papel importante en el metabolismo de los lípidos, principalmente con concentraciones altas de colesterol HDL y bajas concentraciones plasmáticas de triglicéridos.³⁸ Es importante resaltar que en los pacientes diabéticos se

encuentran elevadas la IL-6, la proteína C-reactiva y la adiponectina que se encargan de modular la cascada de inflamación.³⁹ En la RI las concentraciones de adiponectina se encuentran disminuidas, así como en los pacientes con DM II.⁴⁰

Aunque se ignora la forma en que se desarrolla la RI y como ésta puede generar diabetes, se supone que pudiera estar determinada genéticamente y que posteriormente se agregan factores externos.¹

- **Óxido nítrico (NO) e hipertensión.** La adiponectina ha demostrado tener efectos importantes sobre los vasos capilares y la angiogénesis,⁴¹ donde una de las funciones más importantes de las células endoteliales es la producción de NO, ya que los beneficios de la adiponectina sobre la vasculatura han sido asociados con el incremento de la producción de éste, mediante la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS).⁴² Sin embargo, cuando existe deficiencia en la producción de NO, se produce una disfunción endotelial. Debido a que la regulación de la presión sanguínea se lleva a cabo por la oposición de dos factores derivados del endotelio vascular: uno de ellos es el NO, el cual es un vasodilatador y el otro es la endotelina -1, que tiene un potente efecto vaso-constrictor.⁴³ El desequilibrio de estos dos factores contribuye a la hipertensión arterial, ya que se incrementan las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales y otros cambios inflamatorios que conllevan a la aterosclerosis.⁴⁴
- **Inflamación y aterosclerosis.** Estudios experimentales han revelado que esta hormona tiene un papel fundamental como antiaterogénico, además de tener propiedades antiinflamatorias. En este proceso inflamatorio se incrementan los niveles de algunas proteínas conocidas por participar en los eventos adversos de las arterias, entre los que se encuentran: la IL-6, PAI-1, TFN- α , angiotensinógeno, factor del complemento C3, proteína C reactiva, P-selectina y moléculas de adhesión a células vasculares (VCAM-1).^{45,46} En relación a este proceso, para que se desarrolle enfermedad

vascular es crucial la adhesión del monocito al endotelio vascular y su subsecuente diferenciación a macrófago y células espumosas, por lo que se piensa que la adiponectina es un posible modulador de la formación de estas células, con lo que se establece la asociación entre inflamación vascular y aterosclerosis.⁴⁷

CONCLUSIÓN

El papel de las hormonas secretadas por el tejido adiposo en la fisiología y la fisiopatología

de los trastornos endocrinos han tomado importancia recientemente. En el caso de la adiponectina, se ha visto que cobra un papel relevante en el mantenimiento de la homeostasis metabólica en diversos estados de la vida y se cree que es una pieza clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina, sobre todo cuando se tiene una gran ingesta de alimentos. Sin embargo, el mecanismo de esta adipocina para inducir todos los cambios metabólicos descritos anteriormente, es muy complejo y todavía no se comprende en su totalidad.

ABSTRACT

Adipose tissue is not just a lipids deposit that provides energy, since also participates in the metabolic homeostasis upon secreting several bioactive proteins, found into this proteins the adiponectin, polipeptide constituted by 244 aminoacids and molecular weight of 30 kDa. This protein module numerous metabolic processes, including glucose uptake and free fatty acids catabolism, increasing insulin sensibility and at the same time with increase in β -oxidation; giving as result the reduction in free fatty acids levels and reduction in intracellular tryglicerides contained in liver and muscle. This hormone plays an important action in diverse metabolic dysfunctions, as well as in different physiological changes that accompany the human life. In newborn adiponectin concentration has been correlated with adipose cell size. However, in childhood diminish the concentrations of adiponectin and this change is due to increase in postnatal weight. Pregnancy has been associated with a decrease in adiponectin concentrations, compared with not pregnancy women. In posmenopause the mechanisms by which the hormonal therapy reduces the adiponectin levels does not know completely, but thinks that estradiol levels are the responsible. In the obesity an inverse correlation is found with adiponectin, besides this hormone acts with antiaterogenic function and have been described it antinflammatory properties. The function from hormones secreted by the adipose tissue in the physiology and the physiopathology of the endocrine impairment have taken importance, since is considered as a key piece in the development of insulin resistance, overall when has a great food intake. However, the mechanism of this adipocine to induce all the metabolic changes are described is very complex and not yet are understood in its totality.

KEY WORDS: *Adiponectin, adipose tissue, metabolic changes.*



REFERENCIAS

1. Kershaw E, Jeffrey S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
2. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 6: 2442-50.
3. Bloomgarden ZT. Developments in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006; 29: 161-7.
4. Broedl U, Lehrke M, Fleisher-Brielmaier E. Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectina levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with metabolic syndrome. *Card Diabetology* 2006; 5: 111-7.
5. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
6. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
7. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Endocrinol Metab* 2004; 89: 44-52.
8. Constantino D. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause* 2004; 11: 466-73.
9. Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
10. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine* 2005; 26: 439-51.
11. Díez J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte -derived hormone adiponectin in humane disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 143: 293-300.
12. Kanaya M, Harris T, Goodpasteur H. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 1375-9.
13. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. Síndrome Metabólico en la Menopausia. En: Delgado J, Fernández del Castillo C (eds.). *Ginecol Reproduc Hum. Temas Selectos*. México: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia; 2006, Tomo II, p. 93-100.
14. Dunger D, Ong K. Abundante of adiponectin in the newborn. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 416-517.
15. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyenga RP, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, caloric restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectina. *Diabetes* 2003; 52: 268-76.
16. Kotani Y, Yokota I, Kitamura Seiko, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectina levels in newborn are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clinical Endocrinol* 2004; 61: 418-23.
17. Matsuda J, Yokota IM, Murakami T, Natio E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. *Pediatric Research* 1999; 45: 71-5.
18. Soriguer EFJ, Esteva de Antonio I, Tinahones FJ, Pareja A. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years age- a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 1996; 45: 1395-401.
19. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescent. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
20. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415-23.
21. Ong K, Frystyk J, Flyvbjerg A, Petry JC, The Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team, Ness A, Dunger DB. Sex-Discordant Associations with Adiponectin Levels and Lipid Profiles in Children. *Diabetes* 2006; 55: 1337-41.

22. Cruz M, García-Macedo R, García-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004; 27: 1451-3.
23. Galván RE, Basurto L, Saucedo R, Campos R, Hernández-Valencia M, Zárate A. Variación de adiponectina en el ciclo menstrual. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75: 435-8.
24. Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V. Adiponectin levels in the first two years of life in prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5500-3.
25. Kleiblová P, Springer D, Haluzik M. The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. *Physiol Res* 2006; 55: 661-6.
26. Zárate A, Saucedo R. Un análisis de la ubicación clínica del síndrome metabólico. *Gac Med Méx* 2006; 142: 27-30.
27. Bruns CM, Kemnitz JW. Sex hormones, insulin sensitivity, and diabetes mellitus. *ILAR J* 2004; 45: 160-9.
28. Thyfault JP, Hedberg EM, Anchan RM, Thorne PO, Christy MI, Newton ER, et al. Gestational Diabetes Is Associated with depressed Adiponectin levels. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 41-6.
29. Hulver MW, Salch O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism* 2004; 53: 1-3.
30. Winzer C, Anger O, Festa A, Schneider B, Roden M, Pacini G, Funahashi T. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 1721-7.
31. Friedman CI, Kimm MH. Obesity and its effect on reproductive function. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 645-63.
32. Morán C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zarate A. Upper Body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 1-5.
33. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhooff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
34. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: 12- year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-61.
35. Jee A, Lee JW, Lee HR, Lee DC. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. *Maturitas* 2005; 54: 65-71.
36. Mahabir S, Baer D, Johnson LL, Roth M, Campbell W, Clevidence B, et al. Body Mass Index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutr J* 2007; 6: 3-10.
37. Tanko LB, Bruun JM, Alexandersen P. Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: implications for atherogenesis. *Circulation* 2004; 110: 2246-52.
38. Padrón ML, Hernández I, Cervera-Aguilar R, Ayala R. Correlación de dos fórmulas para calcular insulinoresistencia. *Ginecol Obstetr Méx* 2001; 69: 233-8.
39. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein , adiponectin, type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
40. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.
41. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardio* 2003; 92: 10-7.
42. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin and Endotelin: An Interplay Contributing to



- Hypertension Development? *J Clin Endocrinol* 2007; 92: 379-85.
43. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel Adipokine Linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-8.
44. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-Talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 45021-6.
45. Berg H, Scherer P. Adipose tissue, Inflammation, and Cardiovascular. Disease American Heart Association 2005; 52: 41-8.
46. Scherer C. Seizures and non-ketotic hyperglycemia. *Presse Med* 2005; 34: 1084-6.
47. Giamila F. Tejido Adiposo, Adipocinas e Inflamación. *Phf JACI* 2005; 115: 911-9.