



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 4 • Octubre-Diciembre 2012 • pp 152-168

Artículo de revisión

Obesidad: Resistencia endocrina múltiple

Sergio Arturo Godínez-Gutiérrez,* Lorena Valerdi-Contreras**

Resumen

El tejido adiposo es una fuente importante de energía para el cuerpo humano. También es una importante fuente de adipocitocinas, adiponectina y leptina. La adiponectina interviene en el efecto sensibilizante a la insulina a través del monofosfato de adenosina dependiente de quinasa (AMPK), por las vías de señalización PPAR- α . La reducción del efecto de la adiponectina se ha asociado con la resistencia a la insulina, dislipidemia y aterosclerosis. Se ha observado evidencia de resistencia a la adiponectina en pacientes obesos y después de la alimentación alta en grasas crónica, y puede contribuir a la acumulación de lípidos evidente en estas condiciones. La otra adipokina importante es la leptina. La señal de la leptina se transmite a través de la quinasa de Janus en la vía de transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT). En las formas comunes de obesidad coexisten la hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia.

Palabras clave: Obesidad, leptina, adiponectina, insulina, resistencia a la insulina.

Abstract

Adipose tissue is a major source of energy for the human body. It is also a major source of adipocytokines, adiponectin and leptin. Adiponectin mediates the insulin-sensitizing effect through the adenosine monophosphate-dependent kinase (AMPK) PPAR- α signalling pathways. Reduction the effect of adiponectin has been associated with insulin resistance, dyslipidemia, and atherosclerosis. Evidence of adiponectin resistance has been found in obesity and following chronic HF feeding, and may contribute to the lipid accumulation observed in these conditions. The other major adipokine is leptin. The leptin signal is transmitted by the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway. In common forms of obesity, hyperphagia, hyperinsulinemia, and hyperleptinemia coexist.

Key words: Obesity, leptin, adiponectin, insulin, insulin resistance.

Introducción

La homeostasis normal de la energía requiere de un balance impecable entre los depósitos energéticos en forma de grasa del tejido adiposo y la utilización metabólica de los mismos. Esta función es llevada a cabo por las cerca de mil millones de células adiposas que constituyen el mayor órgano endocrino del cuerpo.¹

Esta circunstancia fisiológica es necesaria para mantener un grado de adiposidad normal y puede ser modificada a partir de los estados de malnutrición que determinan los estados de lipodistrofia con alteraciones del desarrollo, reproducción y funcionamiento endocrino.¹

Por su parte, el exceso de adiposidad determina la síntesis y secreción de las moléculas inflamatorias, sobre todo, a partir de los depósitos incre-

* Médico Endocrinólogo. Internista. Jefe de la División de Medicina del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». Profesor titular de la Especialidad en Endocrinología.

** Médico Endocrinólogo. Internista adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

Recibido: 07-October-2013 Aceptado: 10-October-2013

mentados de grasa visceral; esto origina un estado virtual de inflamación crónica, con alteraciones en la percepción periférica de los mensajes endócrinos involucrados en la homeostasis metabólica y en la circulación excesiva de ácidos grasos libres con lipotoxicidad e hipertensión, lo que a su vez, provocan enfermedades macrovasculares, incluyendo las alteraciones coronarias.¹

La participación de las alteraciones genéticas en el desarrollo de la obesidad es cada vez mejor comprendido.² El rápido y progresivo incremento en los índices de obesidad está determinado por la participación indudable de los elementos ambientales que interactúan de manera definitiva con los factores genéticos que modifican la sensibilidad individual de estos factores.²

Se asume que la obesidad tiene causas multifactoriales; sin embargo, la consecuencia primaria y fundamental es la pérdida del balance energético a favor de las calorías consumidas, comparadas con las calorías utilizadas.³ Los cambios putativos en los modelos de conducta y en las circunstancias ambientales son los determinantes primarios de esta pérdida de balance nutricional, pues incluyen el incremento en el volumen total de las calorías consumidas (con desequilibrio en cuanto a los constituyentes nutrimentales), el tamaño de las porciones, el consumo incrementado de las bebidas endulcoradas, los carbohidratos refinados y el consumo alimentario fuera del contexto del hogar.³

La mercadotecnia mediática promueve el consumo de alimentos densos desde el punto de vista energético. Además, otros elementos de la vida diaria actual modifican el estilo de vida a expensas de la reducción de la actividad física, tales como el tiempo dedicado a la televisión y otros elementos visuales que reducen la necesidad de movimiento físico y que se agregan a la falta de desarrollos físicos en el ambiente escolar por falta de programas, espacios y estructura adecuada para el ejercicio.

Otros elementos que promueven este desequilibrio energético incluyen la disminución del sueño en tiempo y calidad,⁴ los agentes infecciosos como el adenovirus-36,⁵ el consumo incrementado de grasas trans,⁶ las alteraciones del período prenatal⁷ y los cambios en la calidad de los macronutrientes, los cuales son capaces de provocar las alteraciones metabólicas o las alteraciones en la percepción del apetito.⁸

Las alteraciones del balance energético determinan un almacenamiento incrementado de energía en el adipocito, el cual presenta un estado de hipertrofia o hiperplasia. Los procesos de hiper-

trofia o hiperplasia adipocitaria están asociados con alteraciones en la función celular, particularmente a nivel del retículo endoplásmico rugoso y de las mitocondrias. Las consecuencias celulares de estas alteraciones incluyen a la resistencia molecular, hiperproducción de ácidos grasos libres, adipocitocinas y mediadores inflamatorios con promoción de disfunción sistémica que determinan las consecuencias clínicas y las secuelas de la obesidad (*Figura 1*).

Las consecuencias intracelulares deletéreas de la toxicidad de la sobrecarga de nutrientes en el adipocito determinan las consecuencias sistémicas, dando como resultado, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico. Los mediadores sistémicos de la disfunción adipocitaria incluyen adipocitocinas como adiponectina, resistina, leptina y ghrelina que afectan la utilización de la energía y juegan un papel protagónico en la fisiopatología de las consecuencias sistémicas de la obesidad, como por ejemplo, en la infiltración grasa del hígado, insulinoresistencia, aterosclerosis y diabetes tipo 2.⁹⁻¹¹

Los individuos con obesidad desarrollan resistencia a las acciones celulares de la insulina, la cual está caracterizada por una alteración de la capacidad de la insulina para inhibir la producción hepática de la glucosa y promover la captación de ésta en los tejidos tanto hepático como muscular.

Diferentes estudios consideran la existencia de un modelo que relaciona a los adipocitos y los macrófagos como parte de los mecanismos fisiopatológicos que permiten el establecimiento de la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹²⁻¹⁴ Existen, por otra parte, referencias de resistencia a la insulina asociada con la obesidad, como consecuencia de disfunción primaria del endotelio vascular, independientemente de su asociación con otros factores de riesgo.¹⁵

La asociación obesidad/resistencia a la insulina es, con toda probabilidad, una relación de causa/efecto, como se demuestra en los estudios que indican que la ganancia/pérdida de peso se correlaciona de manera indudable con la reducción/incremento de la sensibilidad a la insulina, respectivamente.¹⁶⁻¹⁸

En condiciones normales, la leptina se propone como un señalador periférico de saciedad; a nivel central, sin embargo, los sujetos portadores de obesidad presentan niveles circulantes anormalmente elevados de la hormona.¹⁹ En estas personas se identifica la condición denominada resistencia a la leptina, la cual guarda de muchas

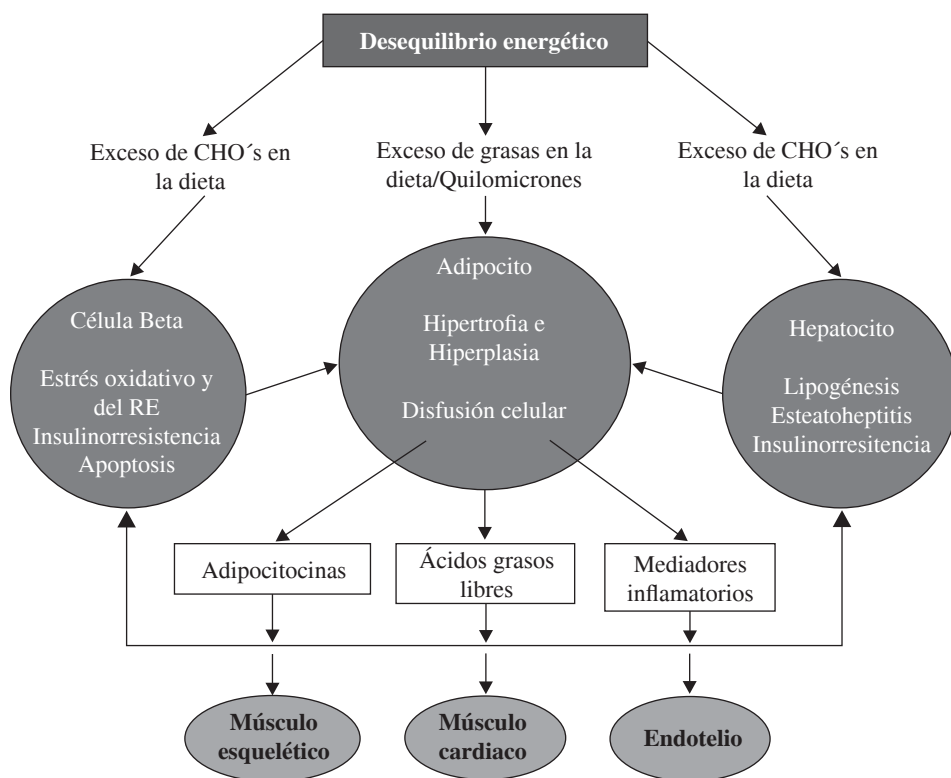


Figura 1.

Desequilibrio energético

maneras similitud con el modelo de resistencia a la insulina que caracteriza a la diabetes tipo 2. Las concentraciones sostenidamente elevadas de leptina, a partir de los depósitos incrementados de grasa adipocitaria implican una reducción de la sensibilidad a la proteína.

Por una parte, aun cuando la condición de resistencia a la leptina es considerada por algunos grupos de investigadores como una condición patológica *per se*, otro grupo propone la reducción de la sensibilidad a esta hormona como un simple mecanismo de adaptación al exceso de peso.²⁰ En todo caso, la leptina no sería una señal de saciedad para prevenir la obesidad, en tiempos de exceso de captación de energía, sino una señal de hambre, útil para mantener los almacenes de energía en forma de grasa, para la supervivencia, en tiempos de déficit energético.²¹ Se propone la resistencia a la leptina como una característica fisiológica de los mamíferos que posiblemente confiera una ventaja de supervivencia.²²

Por otra parte, se han identificado modelos fisiopatológicos selectivos de resistencia a la leptina por alteraciones primarias del transporte a través de la barrera hematoencefálica de la proteína o por las anomalías del receptor de la

hormona con reducción de la expresión del mismo o hiperactivación de los fenómenos de retroalimentación intracelular. En todo caso, la reducción del efecto de la leptina provoca disrupción de las interconexiones neuronales.

De forma interesante, algunas funciones de la leptina se conservan en los estados de resistencia, tales como los efectos cardiovasculares.²³

Los modelos murinos experimentales en los que la señalización por insulina está restringida al tejido hepático, a algunas regiones selectas del cerebro y a las células beta pancreáticas, son resistentes al efecto de supresión de la producción endógena de la glucosa mediada por la insulina. Estas alteraciones han sido explicadas a través del efecto de las adipocitocinas. Entre las modificaciones moleculares encontradas en estos modelos, se ha descrito la hiperadiponectinemia asociada con la incapacidad para reducir los niveles plasmáticos de glucosa y de reducción de la respuesta de la proteína-quinasa activada por AMP cíclico (AMPK) a la adiponectina. Estos resultados son congruentes con la condición denominada «resistencia a la adiponectina».^{24,25}

En modelos humanos, los efectos insulino-sensibilizadores de la adiponectina, con incremento de los efectos AMPK-dependientes, inhiben la hi-

peretrofia cardíaca y protegen al corazón durante la fase de reperfusión postisquemia miocárdica.^{26,27}

En los pacientes portadores de falla cardíaca, la hiperadiponectinemia ha sido interpretada como una respuesta contrarreguladora al incremento del estrés metabólico. Estos incrementos, sin embargo, son insuficientes para revertir la resistencia a la insulina asociada a la falla cardíaca.²⁸

La mejoría de la falla cardíaca, obtenida con dispositivos implantados para tal efecto, mejora los niveles de AMPK y sus efectos, pues sugiere una disfunción endocrina del tejido adiposo hipoxia-dependiente en los estados de falla cardíaca, con resistencia virtual a los efectos de adiponectina y reversible con la mejoría en la función cardíaca.²⁹

La coexistencia de la insulinoresistencia, leptinorresistencia y adiponectinarresistencia en un fenómeno virtual de resistencia endocrina múltiple ha sido documentada en modelos animales y humanos con obesidad y diabetes. Su repercusión fisiopatológica y clínica es compleja y solamente se pueden encontrar explicaciones razonables a partir de la comprensión de sus efectos moleculares en estados de salud y enfermedad.

Señalización por insulina

La insulina es la hormona más importante en la regulación del metabolismo y también la encargada del mantenimiento de la normoglucemia y de la normolipidemia. La insulina actúa a partir de su ligadura con los receptores específicos en la membrana celular que activa la función intrínseca de la tirosin quinasa, determinando, a su vez, una autofosforilación del receptor y la fosforilación de algunos sustratos.

Los residuos de tirosina del receptor, una vez fosforilados, son utilizados como elementos ancla para las moléculas señalizadoras hacia el interior de la célula, incluyendo adaptadores, proteínas quinasas de serina/treonina fosfoinositol quinasas y factores de intercambio. Colectivamente este grupo de moléculas determina las funciones fisiológicas de la insulina.³⁰

El receptor de insulina es un heterotetramero compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro. Las subunidades α se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática y contienen sitios de unión a la insulina, mientras que las subunidades β tienen una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de quinasa de Tyr. En la región intracelular

se han identificado tres regiones estructurales que incluyen: 1) región yuxtamembranal intracelular, que parece ser importante en la transmisión de la señal y en donde se localizan las tirosinas Tyr965 y Tyr972; 2) región reguladora en donde se encuentran las tirosinas Tyr1158, Tyr1162 y Tyr1163. La autofosforilación de estos tres residuos aumenta de 10 a 20 veces la actividad quinasa del receptor, y 3) región con sitios de fosforilación en el extremo carboxilo terminal (Tyr1328, Tyr1334) que al parecer puede jugar un importante papel regulador pero no en la señalización del receptor.³¹

Una vez que la insulina interacciona con su receptor y éste es activado, se inicia el encendido de cascadas de señalización que dependen de un orquestado número de interacciones proteicas. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas con la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de los efectos mitogénicos.³²

Los efectos de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas son mediados principalmente a través de la activación de la vía de señalización de las MAP quinasas. La fosforilación en residuos de Tyr del dominio citoplasmático del IR promueve la asociación de la proteína Shc,³³ esta proteína une al complejo Grb2/SOS. SOS es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), capaz de activar a Ras. La activación de Ras (GTP-Ras) inicia el encendido de la cascada de las MAP quinasas. GTP-Ras se une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de la vía que involucra el reclutamiento y activación de MEK (también llamada quinasa de MAP quinasa) y de las ERK1 (quinasa regulada extracelularmente 1) y ERK2.³⁴

Una vez activo IRS, éste une al complejo Grb2/SOS y, a partir de este punto, la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc. Las MAP quinasas tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras quinasas que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en los tejidos sensibles a la insulina pero no en la regulación del transporte de glucosa.³⁵

La vía de la PI3K es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Las PI3Ks

son heterodímeros que constan de una subunidad reguladora (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55PIK) y de una subunidad catalítica (p110 α , p110 β o p110 δ). Las subunidades reguladoras son proteínas adaptadoras que contienen dos dominios SH2, los cuales permiten su unión a las proteínas IRS-1. La transducción de señales a través de la vía de PI3K se inicia cuando el receptor activo y autofosforilado, interacciona con IRS y lo fosforila. Las proteínas IRS contienen un dominio amino-terminal de homología a pleckstrina³⁶ (dominio PH) altamente conservado, seguido por un dominio de unión a fosfotirosinas (PTB) que en conjunto permiten el acoplamiento de IRS al IR activo. Adicionalmente, los IRSs contienen entre 8 y 18 sitios potenciales de fosforilación (en función del tipo de IRS, de los cuales se conocen 4 isoformas, IRS-1 a IRS-4), que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 (de homología al dominio 2 de la proteína Src), muchas de las cuales funcionan como proteínas adaptadoras, como es el caso de PI3K, Grb2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), Crk II, SHP-2 (proteína tirosina fosfatasa con homología a Src), entre muchas otras.³⁷

La cascada de la PI3K incluye a otras quinasas de Ser, que median la respuesta de la insulina, in-

cluyendo a mTOR, la cual regula la síntesis proteica a través de las vías de p70S6K/S6 y 4EBP1/eIF4.³⁸

La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de PI3K y de la Akt quinasa.³⁹

La descripción puntual de los elementos que participan en la señalización de la insulina permite comprender los fenómenos a partir de los cuales se presenta la ausencia total o parcial en los efectos fisiológicos de la hormona (Figura 2).

Resistencia a la insulina en obesidad

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo.⁴⁰ Esta definición está ampliamente demostrada en cuanto al transporte transcelular, las vías metabólicas de la glucosa y al metabolismo de lípidos. Es posible que el concepto de RI pueda extenderse a las demás acciones (precozes o tardías) de esta hormona, como la captación y transporte transcelular de aminoácidos, la síntesis de proteínas, la regulación de la función endotelial, la estimulación del crecimiento y la proliferación

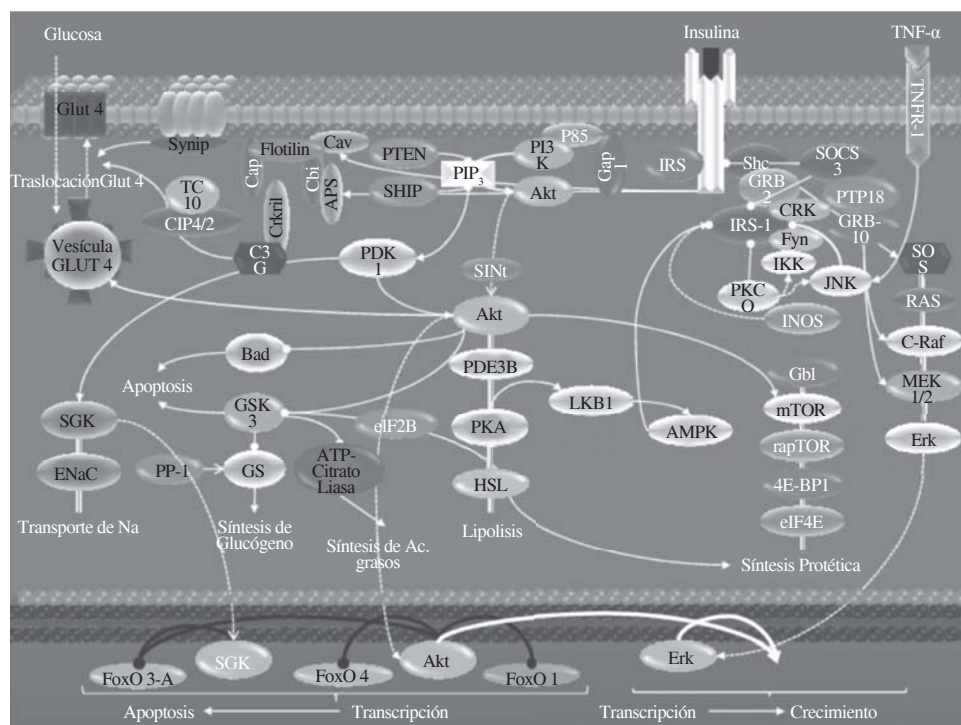


Figura 2.

Señalización por insulina.

celular o la expresión de numerosos genes reguladores de estas diferentes funciones.

La resistencia a la insulina en obesidad es un fenómeno muy complejo. El surgimiento de genes candidatos y moléculas derivadas participantes en los fenómenos de acoplamiento al receptor y señalización hormonal posterior ha sido propuesto como uno de los mecanismos fisiopatológicos primarios. La participación endocrina múltiple, las alteraciones inflamatorias y neurales que determinan las alteraciones funcionales de manera fundamental en los tejidos hepáticos, músculo-esquelético y adiposo han sido descritas.⁴¹ Cuando un camino metabólico se ve alterado, usualmente sus interconexiones con otras vías determinan las circunstancias que agravan el problema primario. Muchos de estos cambios y consecuencias se verán involucrados en enfermedades severas que incluyen inmunopatías y enfermedades malignas.

Es una realidad aceptada que el elevado nivel de ácidos grasos libres en los sujetos con obesidad presentan una asociación directamente proporcional con los niveles de insulinemia.⁴² La relación entre hiperlipacidemia y las alteraciones de la tolerancia a la glucosa que con alta frecuencia presentan los pacientes con obesidad, se atribuye a la resistencia a la insulina que los elevados niveles de ácidos grasos circulantes provocan a tra-

vés de la generación de metabolitos como acetil CoA, ceramidas y diacilglicerol, los cuales actúan intracelularmente como factores activadores de proteínas quinasas como la proteína quinasa C (PKC), janus quinasa (JAK) y el inhibidor del factor nuclear kappa beta; éstas provocan alteración de la señalización por insulina a partir de la fosforilación inhibitoria de las regiones de serina del sustrato del receptor de insulina (*Figura 3*).⁴³

Tradicionalmente se aceptaba que la fuente fundamental de ácidos grasos libres es la grasa intraabdominal, y los porcentajes de grasa visceral se correlacionan mejor con la disfunción metabólica que la grasa subcutánea,⁴⁴ además la actividad lipolítica por unidad de masa grasa es mayor en la grasa visceral que la grasa subcutánea; sin embargo, a partir de nuevos estudios se considera que la aportación a la lipacidemia de la grasa subcutánea abdominal es de un 75% del total de lipacidemia, esto es, cinco veces más que el aporte de la grasa visceral.⁴⁵

Las células del tejido adiposo son productoras de proteínas (adipocinas) que tiene un importante papel como reguladoras metabólicas y también en la señalización por insulina. La obesidad determina cambios importantes en la síntesis y secreción de adipocinas que se pueden ver involucrados en los estados de resistencia a la insulina.

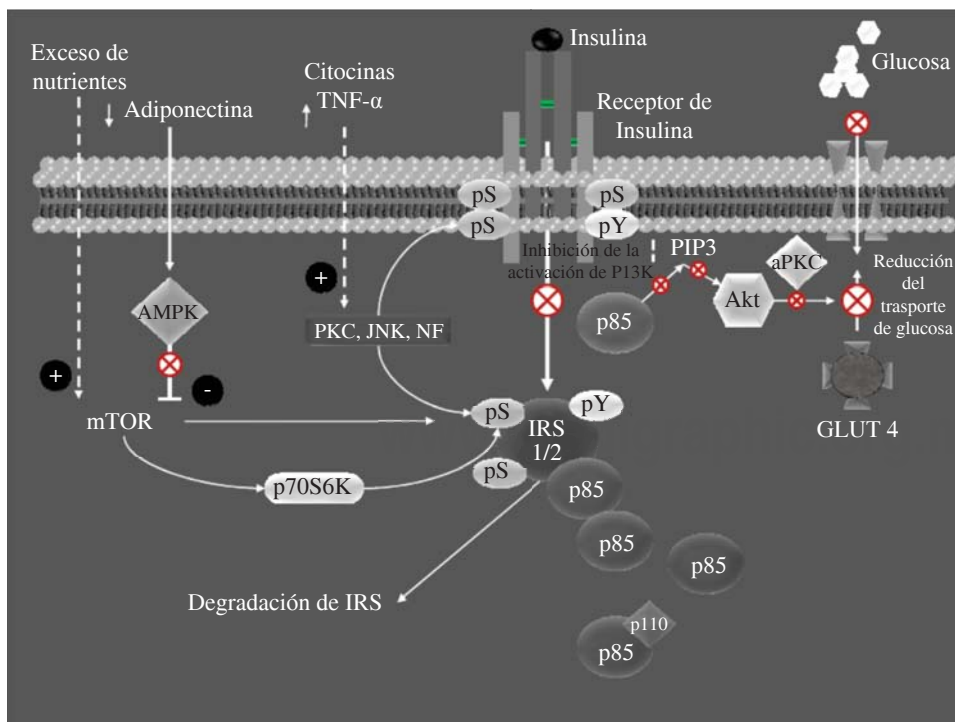


Figura 3.

Resistencia a la insulina.

Los niveles de adiponectina son bajos en los modelos de obesidad y la administración exógena de la hormona mejora la sensibilidad a la insulina en modelos animales.⁴⁶ En el hígado la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina, reduce el flujo de ácidos grasos, mejora la oxidación de los ácidos grasos y reduce la producción hepática de glucosa.⁴⁷ En el tejido muscular la adiponectina estimula la oxidación de las grasas, probablemente por un mecanismo del sensor metabólico celular, a saber, la proteína quinasa AMPc activada (AMPK).⁴⁸

Los niveles de resistina son elevados en los roedores con obesidad y su infusión o expresión sostenida produce resistencia a la insulina.⁴⁹ En los modelos murinos de *knock-out* para resistina, la homeostasis de la glucosa mejora a través de la activación de AMPK y la disminución de la expresión hepática de enzimas glucogénicas.⁵⁰ Además, la resistina incrementa la expresión del supresor de señalización por citocinas tipo 3 (SOCS-3), un regulador negativo de la señalización por insulina.⁵¹

Algunos estudios han demostrado la correlación de los niveles elevados de algunas adipocinas con inflamación. Los niveles plasmáticos de resistina y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) se encuentran elevados en la obesidad e insulinoresistencia. La elevación de PAI-1 se ha propuesto como un marcador de riesgo para DM2.⁵² Los ratones con delección de PAI-1 disminuyen la ganancia de peso ante una dieta rica en grasas, incrementan el gasto energético, mejoran la tolerancia a la glucosa e incrementan la sensibilidad a la insulina.⁵³

La Interleucina-6 (IL-6) ha sido relacionada con obesidad e insulinoresistencia. La producción de IL-6 por el tejido adiposo comprende aproximadamente el 30% de la adipocina circulante y sus niveles circulantes son correlativos con obesidad, resistencia a la insulina y alteraciones de la tolerancia a la glucosa.⁵⁴ IL-6 produce resistencia a la insulina en parte por la regulación a la baja de IRS e hiperexpresión de SOCS-3.⁵⁵

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) ha sido descrito como una endotoxina involucrada en la patogénesis de la obesidad e insulinoresistencia. La expresión de TNF α se encuentra incrementada en modelos humanos y roedores con obesidad, y se correlaciona positivamente con adiposidad e insulinoresistencia.⁵⁶

Algunos de los mecanismos que explican los efectos metabólicos del TNF α han sido descritos del siguiente modo: activación de serín-quinasas como JNK y MAPK que producen fosforilación en

regiones de serina del IRS-1 e IRS-2, interfiriendo con la señalización normal de la insulina.⁵⁷

El tejido adiposo produce cortisol, una hormona para considerar en este caso, en el grupo de las adipocinas cuyos efectos se relacionan con obesidad e intolerancia a la glucosa.

Aunque los niveles plasmáticos de cortisol en los sujetos con obesidad se encuentran habitualmente en rangos normales,⁵⁸ la hiperexpresión transgénica de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, contenida en el tejido adiposo y productora de cortisol, determina un síndrome de obesidad visceral, insulinoresistencia y diabetes tipo 2 en modelos murinos experimentales.⁵⁹ Un incremento de la actividad de la enzima se ha observado en pacientes con obesidad.⁶⁰

La inflamación sistémica crónica ha sido propuesta como un importante componente de los estados de obesidad-insulinoresistencia.⁶¹ Los biomarcadores de la inflamación como el TNF α , IL-6 y PCR se encuentran elevados en los individuos que presentan obesidad e insulinoresistencia y son considerados factores predictivos para DM2. La activación de las vías inflamatorias en el hepatocito es suficiente para provocar inflamación local y sistémica.⁶²

En los estados de obesidad se reconoce la infiltración e hiperactividad de los macrófagos en el tejido adiposo, éstos son capaces de contribuir a la producción de algunas de las proteínas proinflamatorias anteriormente mencionadas. La inhibición del reclutamiento de macrófagos en modelos experimentales es capaz de reducir la resistencia a la insulina.⁶³ Los mecanismos que explican la relación entre la inflamación y la obesidad-insulinoresistencia incluyen la activación de una proteína quinasa denominada Jun N-Terminal quinasa tipo 1 (JNK1) en el hígado, así como en el músculo y tejido adiposo, determinando las fosforilaciones alternativas en las regiones de serina del IRS-1 que provocan resistencia a la insulina.⁶⁴ Adicionalmente, el inhibidor de la subunidad beta de la quinasa del factor nuclear kappa beta (I κ B) que se encuentra elevado en estados de obesidad y diabetes tipo 2 es un mediador de la insulinoresistencia dependiente de TNF α .⁶⁵ Otra clase de proteínas involucradas en la resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad es la clase SOCS (supresores de la señalización por citocinas). En los modelos murinos con obesidad se han encontrado niveles elevados de la proteína SOCS-3, y la reducción de dichos niveles se acompaña de resistencia al incremento de peso ante

dietas ricas en grasa y mejoría de la sensibilidad a la insulina.⁶⁶ En contraste, la hiperexpresión de SOCS-1 y SOCS-3 en el hígado causa resistencia sistémica a la insulina.⁶⁷

A nivel del sistema nervioso central, la insulina y la leptina tienen un importante papel en el control del metabolismo. El modelo murino de lipodistrofia y deficiencia de leptina, con insulinoresistencia, mejora a partir de pequeñas dosis de sustitución de la leptina.⁶⁸ La inhibición de la función del receptor hipotalámico a la insulina se asocia con insulinoresistencia a nivel hepático y bloqueo de la inhibición de la producción hepática de glucosa.⁶⁹

El aspecto nutricional de la obesidad tiene, también, efectos a nivel neural. La infusión central de ácido oleico produce un sustancial incremento de la sensibilidad hepática a la insulina en modelos experimentales en ratas.⁷⁰ Efectos similares fueron documentados a partir de la infusión central de un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa tipo 1 (CPT-1), el cual incrementa las concentraciones hipotalámicas de acetil CoA, lo que reduce la betaoxidación de los ácidos grasos. La inhibición central de CPT-1 activa las neuronas del tallo cerebral que controlan el flujo del sistema parasimpático e incrementan la sensibilidad hepática de la insulina a través de un mecanismo que involucra la activación de fibras eferentes vagales que inervan al hígado.⁷¹

La hiperlipacidemia crónica determina el almacenamiento ectópico de la grasa, sea en forma de triglicéridos, o a nivel de hígado y tejido muscular. Estas infiltraciones han sido involucradas en los fenómenos de insulinoresistencia, a partir de la producción de moléculas de señalización anormal como las ya comentadas y de activación de las vías metabólicas intracelulares alternativas que producen sustancias reactivas de oxígeno (ROS), disfunción mitocondrial o estrés del retículo endoplásmico.⁷²

El estrés oxidativo sistémico, definido como un desequilibrio persistente entre la producción de las especies moleculares altamente reactivas (principalmente oxígeno y nitrógeno) y las defensas antioxidantes, se correlaciona de manera positiva con la acumulación de grasa en humanos y modelos animales.⁷³ El incremento de ROS en el estado prediabético es secundario a la elevación de ácidos grasos que causan estrés oxidativo, a partir de la promoción del desacoplamiento mitocondrial y el incremento de la betaoxidación.⁷⁴

Una hipótesis alternativa que se basa en la posibilidad de que la resistencia a la insulina en obesos sea la consecuencia de una hiperinsulinemia

previa, se basa en la resistencia a la insulina que se provoca mediante la infusión de una hormona por bomba en modelos murinos; éstos presentan como consecuencia, resistencia a la insulina.⁷⁵ En modelos humanos la aplicación de diazóxido causa pérdida de peso y reducción de los niveles de insulina, pero no altera la tolerancia a la glucosa.⁷⁶ Estos estudios sugieren que la hiperinsulinemia provoca resistencia a la insulina y reduce los niveles de la hormona, lo que en estos casos puede resultar benéfico. En el modelo propuesto por Corkey la excesiva respuesta secretora del páncreas determinada por los factores ambientales, denominados factor X en el esquema, puede considerarse un factor fundamental en la patogénesis de la obesidad y la diabetes tipo 2 (*Figura 4*).⁷⁷

Señalización por leptina

En el sujeto adulto, el peso corporal es relativamente constante por largos períodos, a pesar de las grandes variaciones en la ingesta alimentaria y en el gasto energético. El balance energético está regulado por señales neurales y hormonales integradas en el sistema nervioso central.⁷⁸ La leptina, una hormona secretada primariamente por los adipocitos, está presente en concentraciones directamente proporcionales a la masa de tejido adiposo; ésta señala, a nivel central, las cantidades relativas de los depósitos de energía almacenados en el cuerpo.⁷⁹ La leptina circula en niveles que fluctúan en el rango de 5-15 ng/mL, en sujetos delgados. Su expresión es incrementada por la sobrealimentación, insulina, glucocorticoides, endotoxinas y algunas citocinas; por el contrario, es inhibida por el ayuno, testosterona, hormonas tiroideas y exposición al frío.⁸⁰

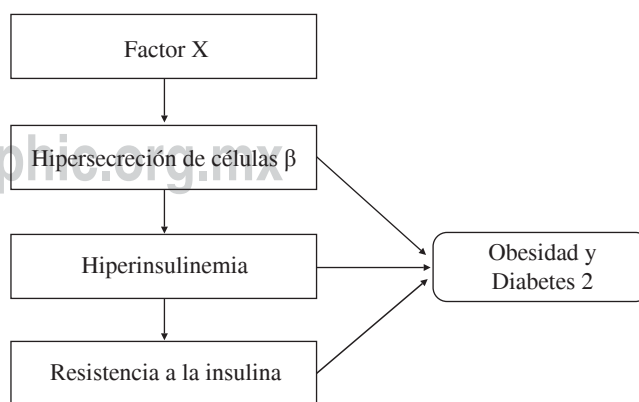


Figura 4. Resistencia a la insulina: hipótesis de Corkey.

La leptina regula la ingesta alimentaria a partir de su ligadura con receptores ubicados en el sistema nervioso central y modula la actividad de las neuronas de los centros del apetito del cerebro. En modelos animales experimentales deficientes de leptina, la administración de la hormona reduce la hiperfagia y la obesidad. En contraste, los ratones que presentan deficiencia del receptor de leptina (ObRb) no responden a la administración de la proteína.⁸¹ La leptina también afecta el gasto energético en modelos roedores y en humanos.⁸²

El núcleo arcuato del hipotálamo presenta la mayor sensibilidad a la leptina a partir del gran número de ObRb expresados en ese sitio. Para acceder a esta zona la leptina, producida a nivel periférico, es transportada a través de la barrera hematoencefálica para alcanzar áreas distales a los órganos circunventriculares.⁸³ El núcleo arcuato contiene, al menos, dos clases de neuronas que responden a leptina y tienen funciones de supresión del apetito; una de ellas expresa el péptido anorexígeno denominado hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH), derivada del precursor POMC (pro-opio melanocortina). La otra clase expresa los péptidos anorexígenos NPY (neuropéptido Y) y la proteína relacionada con el gen agouti (AGRP).⁸⁴ La leptina puede modular ambas clases neurales y promover la liberación de α -MSH, un potente inhibidor del apetito a nivel de receptores tipo 4 de melanocortina.⁸⁵

La activación del receptor de leptina provoca estimulación de la vía de JAK y activa, a su vez, transductores de señales y activadores de transcripción (STAT) al sustrato del receptor de insulina (IRS) y a la vía de MAPK. La vía de señalización de leptina mejor caracterizada es la vía JAK/STAT; la ocupación del ObRb por su ligando origina homooligomerización y se liga a JAK, primariamente JAK tipo 2,⁸⁶ provocando su autofosforilación y la fosforilación de los residuos de tirosina 985, 1077 y 1138. La fosforilación de Tyr1138 recluta proteínas STAT al complejo ObRb/JAK-2. Las moléculas fosforiladas en residuos de tirosina STAT3 se dimerizan y se translocan al núcleo para activar la transcripción de genes blanco, incluyendo genes codificadores de la familia de supresores de la señalización por citocinas tipo 3 (SOCS3).⁸⁷ Posteriormente SOCS-3 tendrá la función de retroalimentación negativa para ObRb a partir de ligadura con el residuo Tyr-985.⁸⁸

La fosforilación de JAK-2 en residuo de Tyr985 puede provocar, asimismo, fosforilación del dominio homólogo de src tipo 2 conteniendo tirosin

fosfatasa (SH2), que a su vez activa la vía de ERK (quinasa regulada por señal extracelular).⁸⁹ La autofosforilación de JAK-2 es independiente de la fosforilación de ObRb y tiene otros efectos como el de activar la vía, usualmente dependiente de IRS, de la PI3K.⁹⁰

La fosforilación del residuo Tyr985 del ObRb provoca activaciones de SH2 y de Grb2 las cuales, a su vez, activan la vía de ERK 1/2, de la familia de las MAPK.⁸⁹ La activación de ERK 1/2 también puede ocurrir de manera independiente a la fosforilación de Tyr985. En este caso JAK2 se asocia con el dominio de SH2 que contiene SHP-2 a partir de lo cual tanto ObRb como ObRa pueden activar MAPK.⁹¹ Como sucede con otras citocinas, la leptina tiene la capacidad de activar la proteína quinasa estrés-activada c-Jun n-terminal quinasa (JNK) *Figura 5.*⁹²

Resistencia a la leptina

La leptina, a través de su interacción con su receptor (ObRb) a nivel central, ejerce un importante papel en la regulación del balance energético y en otras funciones neuroendócrinas. La integridad de la señalización intracelular a partir de la activación de ObRb, por la vía STAT-3 y otras vías alternativas es requerida para establecer el efecto completo de la hormona. La deficiencia para llevar a cabo la supresión del apetito y el control de peso respectivo, a pesar de la presencia de elevados niveles de leptina en las formas comunes de obesidad, define un estado denominado resistencia a la leptina.⁹³ Los mecanismos que pueden explicar la resistencia a la leptina pueden dividirse en dos grupos, básicamente éstos son: los que interfieren con la capacidad de la hormona para alcanzar sus blancos fisiológicos a nivel central y los que involucran la interferencia de la señalización intracelular, después de su acoplamiento con su receptor.⁹⁴ Entre los mecanismos que involucran la alteración de la señalización se encuentra, por ejemplo, la autofosforilación del ObRb en residuos de Tyr985, con hiperexpresión de SOCS-3, que atenúa la señalización hormonal y promueven la leptinaresistencia a nivel celular, entre otros.

La leptina puede tener acceso a los blancos cerebrales a través de una variedad de vías que incluyen un transporte específico a través de la barrera hematoencefálica, difusión hacia los órganos circunventriculares, incluyendo la eminencia media hipotalámica) y acceso directo a través de neuronas proyectadas hacia el árbol circulatorio. La leptina es transportada a través de la barrera

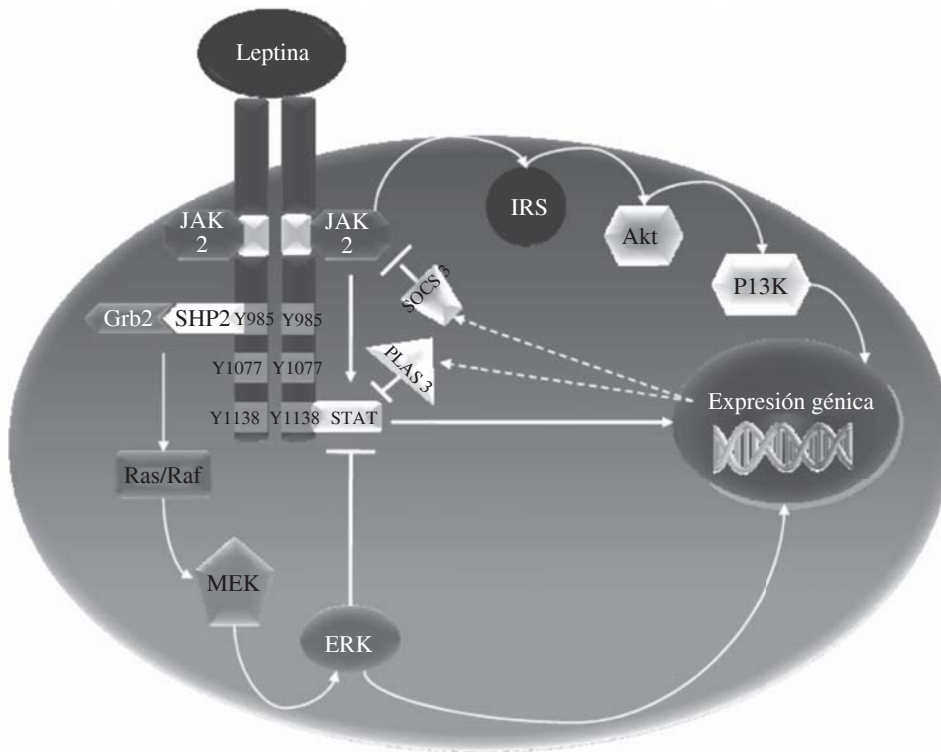


Figura 5.

Señalización por leptina.

hematoencefálica por un sistema de transporte saturable,⁹⁵ cuya capacidad se encuentra disminuida en los modelos murinos de obesidad inducida con dieta ricas en grasa.⁹⁶ Sin embargo, el impacto de esta limitación en la actividad central de la hormona no se encuentra completamente clarificado, a partir del hecho de que el núcleo arcuato del hipotálamo no se encuentra totalmente protegido por la barrera hematoencefálica.⁹⁷ De cualquier manera, el hecho de que la señalización por leptina a nivel central se encuentra reducida está suficientemente demostrado.⁹⁸

Existen numerosos estudios que proporcionan evidencias de los papeles que juegan en la alteración de la señalización por leptina dos moléculas inhibitorias: SOCS-3 y la proteína tirosín fosfatasa tipo 1B (PTP1B).^{99,100} La hiperexpresión de PTP1B atenúa la señalización por leptina en células de cultivo,¹⁰¹ en tanto que la propia señalización se encuentra incrementada en experimentos con fibroblastos deficientes en PTP1B (Figura 6).¹⁰²

La supresión exógena de la expresión de SOCS-3 bloquea la señalización a partir de ObRb, en las células de cultivo, mientras que la misma señalización se incrementa a partir del *knock-out* de SOCS-3 o de la mutación inactivadora de Tyr 985 (sitio de unión de SOCS-3 al sustrato de ObRb).⁹⁸ En los modelos murinos con obesidad,

en los cuales la expresión de PTP1B se encuentra preservada, se han encontrado incrementos de la expresión de SOCS3, este fenómeno es consistente con la eventual participación de SOCS-3 en resistencia a la leptina.¹⁰⁴

Se ha postulado que este bloqueo eventual de SOCS-3 pueda explicar los fenómenos de reducción en la señalización celular, a pesar de los elevados niveles circulantes de leptina.¹⁰⁵ Cuando la concentración de leptina es baja, la activación de STAT3 es modesta, la expresión de SOCS3 es baja y los cambios incrementales de la leptina son capaces de estimular adecuadamente a ObRb. Cuando los niveles de leptina son elevados (como sucede en los modelos de obesidad), el incremento de la actividad de STAT-3 determina, a su vez, la actividad incrementada de SOCS3 y se reduce el efecto señalizador postreceptor de la leptina. Los datos provenientes de experimentos con células en cultivo confirman esta reducción de los efectos celulares secundaria a la exposición crónica de concentraciones elevadas de leptina.¹⁰⁶

Este sistema de retroalimentación de ObRb depende de la activación de la vía STAT3 (el cual estimula la expresión de SOCS-3 y la de algunos mediadores de la acción de la leptina), así como la propia expresión de SOCS-3.¹⁰⁷ Existe, además, la posibilidad de que existan otros mediadores

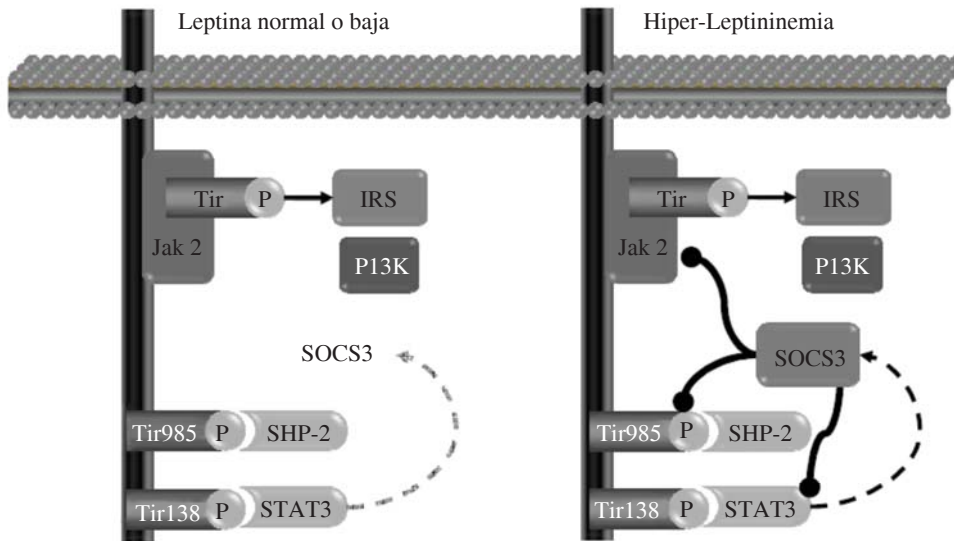


Figura 6.

Resistencia a la leptina.

de la expresión de SOCS-3 que podrían incluir a citocinas proinflamatorias como el $TNF\alpha$ e IL-6, ácidos grasos y otros lípidos, así como inductores de señales contrarreguladoras como los corticosteroides.

Señalización por adiponectina

La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de los ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Además, la adiponectina inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis, ya que reduce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, la transformación de macrófagos en las células espumosas, la expresión del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y la proliferación de células de tejido muscular liso. Los diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes tipo 2 o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática.¹⁰⁸

La adiponectina ha sido caracterizada de forma independiente por cuatro grupos distintos y, por ello, es conocida con distintos nombres según su origen, ya sea humano, apM1¹⁰⁹ y GPB28¹¹⁰, o de ratón, Acrp30¹¹¹ y adipoQ¹¹². El locus del gen de la adiponectina humana (apM1) se localiza en el cromosoma 3q27. La apM1 consta de dos

intrones y tres exones que codifican para una proteína de 244 aa que consiste en cuatro dominios: un péptido señal de 20 aminoácidos, una región N-terminal variable sin homología conocida, una región colágena y un dominio globular C-terminal.¹¹³ La adiponectina de mamíferos sufre un proceso postraduccionnal de hidroxilación y O-glucosilación.¹¹⁴

La unidad estructural básica de la adiponectina es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de tres monómeros mediante el dominio globular. Estos trímeros pueden asociarse a su vez en grupos de cuatro a seis mediante el dominio de colágeno, formando estructuras altamente ordenadas u oligómeros. El estado de oligomerización de la adiponectina también es un factor importante en la regulación de su función. Así, el dominio globular sería importante para la estimulación de la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular, mientras los hexámeros y oligómeros activarían la señalización a través del factor de transcripción nuclear κB (NF- κB).¹¹⁵

La adiponectina y su receptor integran un nuevo sistema receptor-ligando que se encuentra involucrado en una variedad de importantes morbilidades, tales como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. La adiponectina ejerce una gran cantidad de efectos benéficos tejido-específicos, dependiendo de un ambiente que permita su polimerización. Las modificaciones postraslacionales son necesarias para llevar a cabo el ensamblaje multimérico antes de la secreción y la estabilización de la proteína en la circulación. Los

receptores de adiponectina tipo 1 y 2 (AdipoR1 y AdipoR2) han sido descritos como una nueva clase de receptores tipo heptaélix estructural y funcionalmente diferentes de los receptores acoplados a proteínas G.¹¹⁶ Ambos receptores son capaces de ligar a la adiponectina; su señalización posterior está mediada, fundamentalmente por la fosforilación de AMPK¹¹⁷ y la activación del receptor activado del proliferador del peroxisoma alfa (PPAR- α) para, de esa manera, ejercer modificaciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos de las células hepáticas y musculares, así como en los procesos inflamatorios y en la integridad del endotelio vascular, algunos están asociados para la señalización intracelular como APPL1 (por sus siglas en inglés *Adaptor protein containing pleckstrin homology [PH], phosphotyrosine binding [PTB], and Leucine zipper motifs*),¹¹⁸ CK2 β (proteína kinase CK2 subunidad B)¹¹⁹ y ERp46 (proteína del retículo endoplásmico-46) participan en el control de la señalización por adiponectina (Figura 7).¹²⁰

Resistencia a la adiponectina

La obesidad es una entidad que frecuentemente se asocia con comorbilidades tales como la diabetes tipo 2, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, las cuales están ligadas a la insulinoresistencia. La insulinoresistencia de la

obesidad ha sido relacionada, a su vez, con la producción de algunas adipocitocinas (leptina, TNF α , resistina, IL-6, adiponectina) que participan en la regulación de la adiposidad y la sensibilidad a la insulina. Aunque la mayor parte de las adipocitocinas conservan una relación inversamente proporcional con la sensibilidad a la insulina, la adiponectina posee efectos biológicos que mimetizan los efectos de la insulina en términos de captación tisular de glucosa,¹²¹ incremento de la oxidación de ácidos grasos,¹²² inhibición de gluconeogénesis hepática¹²³ y la estimulación de óxido nítrico.¹²⁴

La mayor parte de los modelos murinos y humanos que presentan estados de insulinoresistencia incluyen obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular, los cuales se asocian con la reducción de la expresión de ARNm de adiponectina y con la disminución de los niveles circulantes de la hormona.¹²⁵ Modelos de ratones transgénicos anulados para la producción de adiponectina desarrollaron insulinoresistencia en condiciones normales¹²⁶ con una dietas de hipergrasas.¹²⁷ En humanos, la mutación del gen codificante de adiponectina alteran la capacidad de la proteína para polimerizarse y se relacionan con un alto riesgo para presentar diabetes tipo 2.¹²⁸ La administración de adiponectina recombinante en estados de

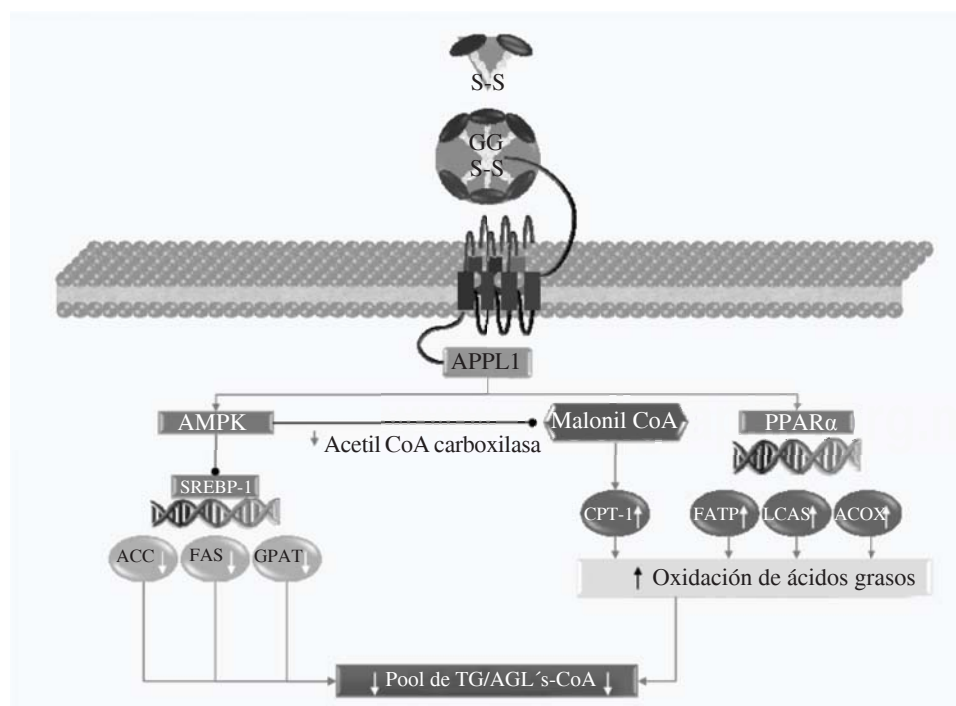


Figura 7.

Actividad antiesteatósica de la adiponectina.

insulinorresistencia, los cuales son adiponectina-deficientes, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de glucosa plasmática.¹²⁹

Han sido descritos modelos murinos transgénicos con mutaciones del receptor de IGF-1 y del receptor de insulina que presentan alteraciones de señalización a nivel de tejido musculoesquelético (MKR). Estos ratones presentan insulinorresistencia en el hígado y el tejido graso con progresión rápida de disfunción de célula beta y desarrollo de diabetes tipo 2. En contraste con la mayoría de los modelos de roedores insulinorresistentes, el modelo MKR presenta elevados niveles de adiponectina, comparado con los controles.¹³⁰ Aunque el tratamiento con agonistas PPAR- γ produce elevación de los niveles de adiponectina, la hiperglucemia y los niveles de insulinemia permanecen sin cambios.¹³¹ Como la adiponectina modula algunos de los efectos de las tiazolidinedionas, los elevados niveles de adiponectina en ratones MKR pueden representar una respuesta compensadora que implique resistencia a la proteína. De hecho, el modelo MKR es inusual y representa la asociación virtual entre resistencia a la insulina y resistencia a la adiponectina.¹³²

Otro estudio refiere que en un modelo de ratón con bloqueo parcial de la señalización de la insulina denominado L1, con insulinorresistencia hepática e hiperadiponectinemia asociada con la pérdida de la capacidad para reducir los niveles plasmáticos de glucosa e incapacidad para activar la proteína AMPK, identifica a este fenómeno, así mismo como la resistencia a la adiponectina.¹³³

El fenotipo metabólico del ratón L1 es genéticamente heterogéneo; mientras todos los ratones L1 son marcadamente hiperinsulinémicos e insulinorresistentes, cerca del 35% de los ratones machos son francamente diabéticos, posiblemente como consecuencia de diferencias entre su propia condición genética.¹³⁴ En este grupo particular de ratones L1 se han identificado dos diferencias en la vía de señalización de adiponectina, éstas son: una tendencia a presentar niveles bajos de la proteína comparados con L1 normoglucémicos y una reducción de los niveles de ARNm de AdipoR2 en el hígado y en el músculo, comparados con el fenotipo nativo de ratón. Estos datos son consistentes con la posibilidad de que la hiperglucemia actúe como una variable independiente en el control de la sensibilidad a la adiponectina. En este sentido, se sabe que los receptores AdipoR1 y Adipo R2 son negativamente regulados por la insulina vía FoxO1 (por sus siglas en inglés, *forkhead box protein O1*).¹³⁵ La propia proteína FoxO1 es regulada

por la glucosa a través del estrés oxidativo;¹³⁶ es entonces cuando es posible que los cambios en los niveles de AdipoR2 reflejen una disminución en la transcripción FoxO1-dependiente. En contraste, la expresión del ARNm de AdipoR1 no cambia en el hígado y tiende a ser reducida en el tejido muscular de ambos L1, diabéticos y normoglucémicos. Estos datos pudieran reflejar una regulación diferente de AdipoR1 y AdipoR2 bajo condiciones de insulinorresistencia/diabetes. En adición, la tendencia a la reducción de la expresión de AdipoR1 en músculos de los ratones L1 puede contribuir a la coexistencia de resistencia a la insulina y resistencia a la adiponectina.¹³³

Las interacciones entre insulina y adiponectina se muestran cada vez más complejas. El efecto de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina ha sido comprobado en modelos de insulinorresistencia tejido-específica. Los datos obtenidos indican que la resistencia a la insulina puede provocar hiperadiponectinemia y resistencia a la adiponectina.¹³³ Por otra parte, la reducción de adiponectina y sus efectos a partir de AdipoR1 y AdipoR2 están asociados con la progresión de insulinorresistencia hacia diabetes franca, surgiendo la posibilidad de que la falla sea un componente de la historia natural de la diabetes tipo 2.¹³³

En resumen, la obesidad produce disminución de la expresión de AdipoR1 y AdipoR2, con reducción de la sensibilidad a la adiponectina y es claramente descrita la asociación con resistencia a la leptina y reducción severa a la sensibilidad a la insulina, en un modelo fisiopatológico que podría ser denominado multirresistencia endocrina.

Bibliografía

1. Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc.* 2008; 106: 53-62.
2. Lyon HN, Hirschhorn JN. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 215S-217S.
3. De Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry.* 2008; 54: 945-955.
4. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004; 1: e62.
5. Cheskin LJ. The pathogens are speaking: are we listening? *J Nutr.* 2001; 131: 2809S-2810S.
6. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD, Rudel LL. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15: 1675-1684.
7. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003; 11: 496-506.

8. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CDO05105.
9. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-783.
10. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
11. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1595-1599.
12. Acosta GE. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2012; 6.
13. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1821-30.
14. Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-808.
15. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2601-2610.
16. Sims, EA, Danforth E, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res.* 1973; 29: 457-496.
17. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1398-1406.
18. Bak JF, Moller N, Schmitz O, Saaek A, Pedersen O. In vivo insulin action and muscle glycogen synthase activity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: Effects of diet treatment. *Diabetology.* 1992; 35: 777-784.
19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334: 292-5.
20. Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18: 221-9.
21. Banks WA, Farr SA, Morley JE. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? *Physiol Behav.* 2006; 88: 244-8.
22. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008; 70: 537-556.
23. Münzberg H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr.* 2010; 63: 123-32.
24. Okamoto H, Obici S, Accili D, Rossetti L. Restoration of liver insulin signaling in *Insr* knockout mice fails to normalize hepatic insulin action. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1314-1322.
25. Lin HV, Kim JY, Poci A, Rossetti L, Shapero L, Scherer PE, Accili D. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice. *Diabetes.* 2007; 56: 1969-1976.
26. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, Kumada M, Sato K, Schiekofer S, Ohashi K, Funahashi T, Colucci WS, Walsh K. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med.* 2004; 10: 1384-1389.
27. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and Cox-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005; 11: 1096-1103.
28. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D, Martinet W, Van Hoof V et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 185-194.
29. Khan RS, Kato TS, Chokshi A, Chew M, Yu S, Wu C, Singh P, Cheema FH, Takayama H et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: Correction after ventricular assist device implantation. *Circulation Heart Failure.* 2012; 5: 340-348.
30. Lizzcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol.* 2002; 12: R236-8.
31. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB.* 2008; 27: 9-18.
32. Myers MG Jr, White MF. The molecular basis of insulin action. En: Gruenberg G, Zick Y. *Taylor and Francis Insulin signaling: From cultured cells to animal models.* New York. 2002: 55-87.
33. Kodi S Ravichandran. Signaling via Shc family adapter proteins. *Oncogene.* 2001; 20: 6322-6330.
34. Orton RJ, Sturm OE, Vysheirsky V, Calder M, Gilbert DR, Kolch W. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *The Biochemical Journal.* 2005; 392: 249-61.
35. Avruch J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol Cell Biochem.* 1998; 182: 31-48.
36. Andjelković M, Jakubowicz T, Cron P, Ming XF, Han JW, Hemmings BA. Activation and phosphorylation of a pleckstrin homology domain containing protein kinase (RAC-PK/PKB) promoted by serum and protein phosphatase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 5699-5704.
37. Duronio RJ, Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation cold spring. *Harb Perspect Biol.* 2013; 5.
38. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell.* 2007; 129: 1261-74.
39. Yang ZZ, Tschopp O, Baudry A, Dummler B, Hynx D, Hemmings BA. Physiological functions of protein kinase B/Akt. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32: 350-354.
40. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2002; 119: 458-63.
41. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & Dev.* 2007; 21: 1443-1455.
42. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989; 83: 1168-1173.
43. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006; 119: S10-S16.
44. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 2-11.
45. Kuchenbecker WKH, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JHT, Slart RHJ, van der Jagt ER, Muller Kobold AC, Wolffenbuttel BHR et al. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in

- women with obesity and infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95: 2107-2112.
46. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148: 293-300.
 47. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, Nawrocki AR, Rajala MW, Parlow AF, Cheesboro L et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004; 145: 367-383.
 48. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002; 8: 1288-1295.
 49. Qi Y, Nie Z, Lee YS, Singhal NS, Scherer PE, Lazar MA, Ahima RS. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. *Diabetes*. 2006; 55: 3083-3090.
 50. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Poci A, Scherer, PE et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004; 303: 1195-1198.
 51. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005; 25: 1569-1575.
 52. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1 inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (7): 1575-9.
 53. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004; 53: 336-346.
 54. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2084-2089.
 55. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53: 2232-2241.
 56. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: S53-S55.
 57. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271: 665-668.
 58. Hautanen A, Raikonen K, Adlercreutz H. Associations between pituitary-adrenocortical function and abdominal obesity, hyperinsulinaemia and dyslipidaemia in normotensive males. *J Intern Med*. 1997; 241: 451-461.
 59. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001; 294: 2166-2170.
 60. Paulmyer-Lacroix O, Boullu S, Oliver C, Alessi MC, Grino M. Expression of the mRNA coding for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue from obese patients: an *in situ* hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2701-2705.
 61. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2409-2415.
 62. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*. 2005; 11: 183-190.
 63. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K et al. MCP-1 contributes in obesity. *J Clin Invest*. 2006 116: 1494-1505.
 64. Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Qatanani Q, Lazar MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappaB kinase complex. *J Biol Chem*. 2002; 277: 115-121.
 65. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β . *Science*. 2001; 293: 1673-1677.
 66. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzamelis I, Bjorbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med*. 2004; 10: 734-738.
 67. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101: 10422-10427.
 68. Poci A, Morgan K, Buettner C, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Rossetti L. Central leptin acutely reverses diet-induced hepatic insulin resistance. *Diabetes*. 2005; 54: 3182-3189.
 69. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101: 10422-10427.
 70. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*. 2002; 51: 271-275.
 71. Poci A, Obici S, Schwartz GJ, Rossetti L. A brain-liver circuit regulates glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2005; 1: 53-61.
 72. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: S28-S32.
 73. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23: 599-622.
 74. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. *Semin. Liver Dis*. 2001; 21: 43-55.
 75. Destefano MB, Stern JS, Castonguay TW. Effect of chronic insulin administration on food intake and body weight in rats. *Physiol Behav*. 1991; 50: 801-806.
 76. Alemzadeh R, Langley G, Upchurch L, Smith P, Slonim AE. Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1911-1915.
 77. Corkey BE. Banting lecture 2011 hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*. 2012; 61: 13-14.
 78. Seeley, RJ, Woods SC. Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 901-909.
 79. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001; 104: 531-543.
 80. Coleman RA, Herrmann TS. Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia*. 1999; 42: 639-646.
 81. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995; 269: 543-546.
 82. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel RL. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, auto-

- nomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3579-3586.
83. Banks WA. Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des*. 2003; 9: 801-809.
 84. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005; 8: 571-578.
 85. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001; 411: 480-484.
 86. Kloek C, Haq AK, Dunn SL, Lavery HJ, Banks AS, Myers MG Jr. Regulation of jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *J Biol Chem*. 2002; 277: 41547-41555.
 87. Münzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers MG Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62: 642-652.
 88. Dunn SL, Bjornholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M, Myers MG Jr. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol*. 2005; 19: 925-938.
 89. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 2000; 275: 14563-14572.
 90. Niswender KD, Gallis B, Blevins JE, Corson MA, Schwartz MW, Baskin DG. Immunocytochemical detection of phosphatidylinositol 3-kinase activation by insulin and leptin. *J Histochem Cytochem*. 2003; 51: 275-283.
 91. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 686-695.
 92. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated kupffer cells. *Life Sci*. 2005; 77: 1502-1515.
 93. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008; 70: 537-56.
 94. Münzberg H, Myers, MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*. 2005; 8: 566-570.
 95. Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides*. 2004; 25: 331-338.
 96. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. Obesity-prone rats have normal bloodbrain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286: R143-R150.
 97. Peruzzo B et al. A second look at the barriers of the medial basal hypothalamus. *Exp Brain Res*. 2000; 132: 10-26.
 98. Münzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced-obese mice. *Endocrinology*. 2004; 145: 4880-4889.
 99. Mori H et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med*. 2004; 10: 739-743.
 100. Cheng A et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell*. 2002; 2: 497-503.
 101. Zabolotny JM et al. PTP1B regulates leptin signal transduction *in vivo*. *Dev Cell*. 2002; 2: 489-495.
 102. Cheng A et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell*. 2002; 2: 497-503.
 103. Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*. 1998; 1: 619-625.
 104. Bjorbaek C et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem*. 2000; 275: 40649-40657.
 105. Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*. 2005; 8: 566-570.
 106. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 2000; 275: 14563-14572.
 107. Dunn SL et al. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and SOCS3. *Mol Endocrinol*. 2005; 19: 925-938.
 108. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124 (10): 388-395.
 109. 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.
 110. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita T. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*. 1996; 20: 803-812.
 111. 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: 26746-26749.
 112. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271: 10697-10703.
 113. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2442-2450.
 114. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LX, Cooper GJS. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. *J Biol Chem*. 2002; 277: 19521-19529.
 115. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kB signalling pathway by adipocyte complement related protein of 30 kDa (Acpr30). *J Biol Chem*. 2002; 277: 29359-29362.
 116. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423: 762-769.
 117. Cammisotto PG, Londono I, Gingras D, Bendayan M. Control of glycogen synthase through ADIPOR1-AMPK pathway in renal distal tubules of normal and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F881-889.
 118. Tian L, Luo N, Zhu X, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2- APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 66-75.
 119. Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickingler AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem*. 2010; 391: 1005-1018.
 120. Charlton HK, Webster J, Kruger S, Simpson F, Richards AA, Whitehead JP. ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2, and modulates adiponectin signalling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 392: 234-239.
 121. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*. 2003; 52: 1355-1363.

122. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8: 1288-1295.
123. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte- secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7: 947-953.
124. 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.
125. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
126. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 25863-25866.
127. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002; 8: 731-737.
128. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003; 278: 40352-40363.
129. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med.* 2004; 10: 524-529.
130. Zhao H, Yakar S, Gavrilova O, Sun H, Zhang Y, Kim H et al. Phloridzin improves hyperglycemia but not hepatic insulin resistance in a transgenic mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: 2901-2909.
131. Kim H, Haluzik M, Gavrilova O, Yakar S, Portas J, Sun H et al. Thiazolidinediones improve insulin sensitivity in adipose tissue and reduce the hyperlipidaemia without affecting the hyperglycaemia in a transgenic model of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 2215-2225.
132. Kim CH, Pennisi P, Zhao H, Yakar S, Kaufman JB, Iganaki K et al. MKR mice are resistant to the metabolic actions of both insulin and adiponectin: discordance between insulin resistance and adiponectin responsiveness. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2006; 291: E298-E305.
133. Lin HV, Kim JY, Poci A, Rossetti L, Shapiro L, Scherer PE. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice. *Diabetes.* 2007; 56: 1969-1976.
134. Kido Y, Philippe N, Schaffer AA, Accili D. Genetic modifiers of the insulin resistance phenotype in mice. *Diabetes.* 2000; 49: 589-596.
135. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem.* 2004; 279: 30817-30822.
136. Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP, Raum JC, Stein R, Gu W. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab.* 2005; 2: 153-163.

Correspondencia:

Dr. Sergio Arturo Godínez Gutiérrez

Jefe de la División de Medicina del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde»
Calle Hospital Núm. 278,
Col. El Retiro, 44280,
Guadalajara, Jalisco, México
E-mail: drgodinez@yahoo.com