

Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas

Molecular mechanisms of obesity and the role of adipokines in metabolic disease

César Antonio Irecta Najera, Guadalupe del Carmen Álvarez Gordillo

Departamento de Sociedad Cultura y Salud. Centro de investigación "El Colegio de La Frontera Sur". San Cristóbal de Las Casas, Chiapas. México.

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, se estima que el 52 % de los adultos y el 30 % de los niños sufren exceso de peso. Los mecanismos moleculares implicados en la obesidad permiten la comprensión de las enfermedades asociadas a ella como la hipertensión, enfermedades cardiometabólicas, eventos cerebrovasculares y resistencia a la insulina. Por una parte los eventos moleculares afectan las señales producidas por la insulina permitiendo su resistencia, por otra parte se induce un estado inflamatorio sostenido característico de las personas obesas, que están implicados en la formación de placas ateromatosas, estimulación de un estado protrombótico sostenido y aparición de eventos isquémicos. En estas enfermedades el estudio de las adipocinas como leptina adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa, proteína c Reactiva, permite conocer el vínculo de la obesidad con las enfermedades crónicas además de ser un blanco de estudio activo para su utilidad diagnóstica.

Palabras clave: obesidad; enfermedades crónicas; adipocinas.

ABSTRACT

Obesity is a public health problem worldwide. It has been estimated that 52 % adults and 30 % children are overweight. Knowledge about the molecular mechanisms involved in obesity leads to a better understanding of related conditions such as hypertension, cardiometabolic disease, cerebrovascular events and insulin resistance. Molecular events affect the signals issued by insulin, allowing

resistance. A sustained inflammatory state is induced which is typical of obese people, characterized by the formation of atheromatous plaques, stimulation of a sustained prothrombotic state, and the occurrence of ischemic events. In the context of these conditions, the study of adipokines such as leptin, adiponectin, tumor necrosis factor alpha, C-reactive protein, serves to reveal the links between obesity and chronic disease, besides being a useful object of study to enhance diagnostic usefulness.

Key words: obesity; chronic disease; adipokines.

INTRODUCCIÓN

La obesidad representa uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo actual. La Organización Mundial de Salud (OMS) estimó en el 2014, que a nivel mundial el 52 % de los adultos y el 30 % de los niños sufren exceso de peso. En México, se estimó que en el 2013 más del 70 % de los hombres y mujeres comprendidos entre los 30 y los 60 años en el país padecían de sobrepeso y obesidad (mujeres, 71,9 %; hombres, 66,7 %).¹

Esta enfermedad se caracteriza por la grasa excesiva corporal, asociada al desarrollo de múltiples desórdenes metabólicos, estos a su vez causan otros problemas de salud. Para comprender mejor el fenómeno de la obesidad, es importante conocer que el funcionamiento del tejido adiposo no se limita al almacenaje de energía en forma de grasas, pero en la actualidad se sabe que juega un papel muy importante en la regulación del metabolismo energético.² El tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino que secreta una gran cantidad y diversidad de citocinas y mediadores bio-activos que influyen la homeostasis, peso corporal, inflamación, coagulación, fibrinólisis, resistencia a la insulina, aterosclerosis y algunas formas de cáncer.^{3,4}

En este sentido es importante conocer cuáles son las moléculas y mecanismos que juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades crónicas, pues comprendiendo su función y con motivo de investigación, estas moléculas pueden tener utilidad diagnóstica o ser blancos terapéuticos.

Organización celular del tejido adiposo

Entre las principales estirpes celulares que componen el tejido adiposo se encuentran los adipocitos, sin embargo existen otros linajes celulares menos conocidos a lo largo del tejido como: linfocitos, macrófagos, fibroblastos y células vasculares. En la condición de la obesidad existen cambios en la composición y morfología celular en el tejido adiposo, además del fenotipo de secreción de citosinas en algunas estirpes celulares⁵ como se retomará más adelante.

Funcionamiento de los adipocitos en la reserva energética y su relación con la obesidad y las enfermedades crónicas

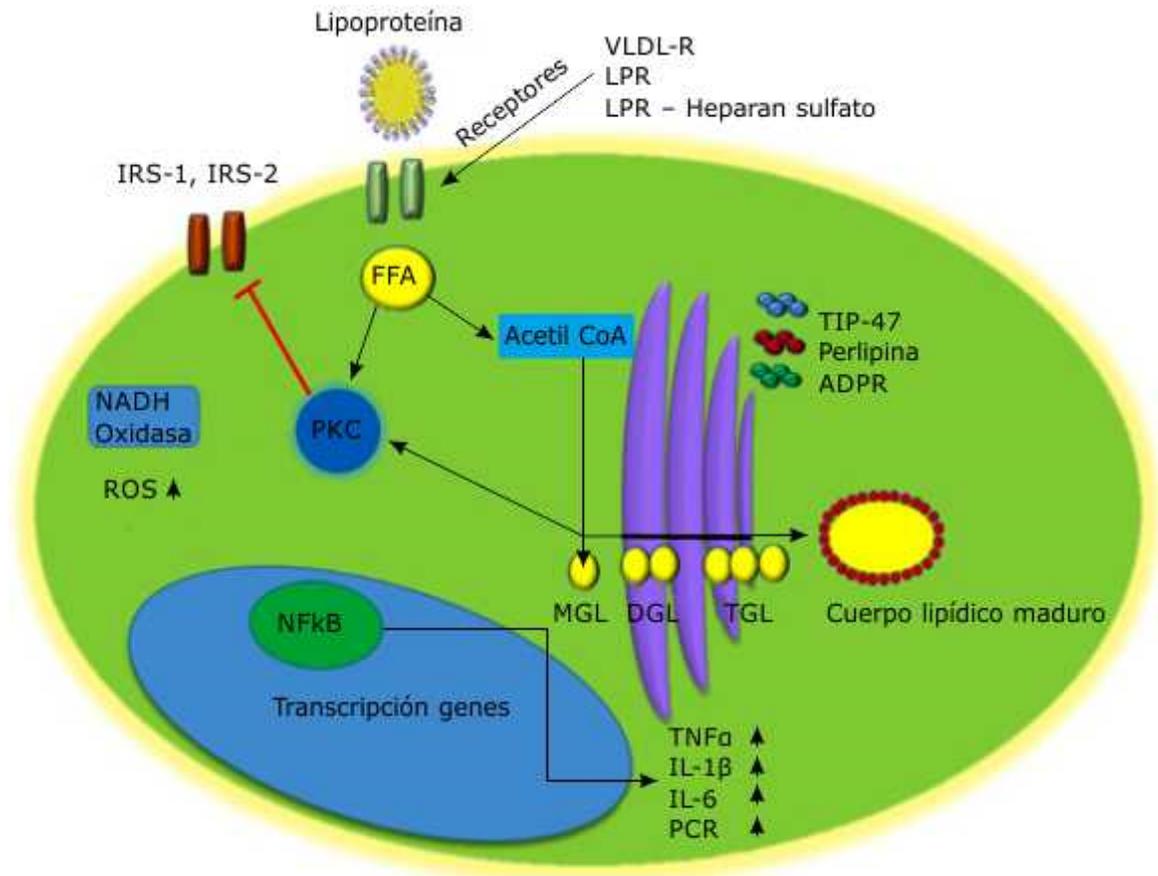
El tejido adiposo almacena y maneja los depósitos de ácidos grasos en el cuerpo, llegan al adipocito a través de la circulación sanguínea en sus tres formas mayores: en forma de ácidos grasos no esterificados (FFA), asociado con la albumina sérica y

unidos a las lipoproteínas de muy baja densidad por sus siglas en inglés VLDL.⁶ Éstos son captados y transportados al interior del adipocitos por diferentes receptores o asimilados por difusión pasiva.⁷ Una vez en el interior de los adipocitos, son esterificados por la Acil CoA sintasa y usados para la síntesis de triglicéridos (TAG) que se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso. Las proteínas PAT (SC3, TPP47, DRRD y perilipina) juegan un papel importante en el almacenamiento de los cuerpos lipídicos maduros, los mismos pueden liberar su contenido de ácidos grasos bajo estímulos adrenérgicos o del glucagón.

En la obesidad existe un incremento de la lipólisis que da como resultados una liberación excesiva de ácidos grasos no esterificados. El incremento intracelular de ácidos grasos y diacilgliceroles (DAG) activan a la proteína quinasa C (PKC), proteína involucrada en la inhibición de las señales intracelulares de la insulina, por medio de la fosforilación del receptor del sustrato de insulina tipo 1 y 2 (IRS1/2).⁸ Además PKC activa la enzima NADH oxidasa, que incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno e inhibe la producción de óxido nítrico (NO).^{9,10} Estos cambios son dañinos para las células endoteliales ya que disminuye la vasodilatación e incrementa la hipertensión. Además, los ácidos grasos intracelulares permiten la activación de vías de señalización intracelular relacionadas con la inflamación.¹¹ Por ejemplo la activación de NFκB y cJun N-terminal quinasa del tipo 1 (JNK-1),¹² tienen un papel importante en la producción sostenida de las citosinas pro-inflamatorias, el mecanismo implicado se resume en la figura 1.

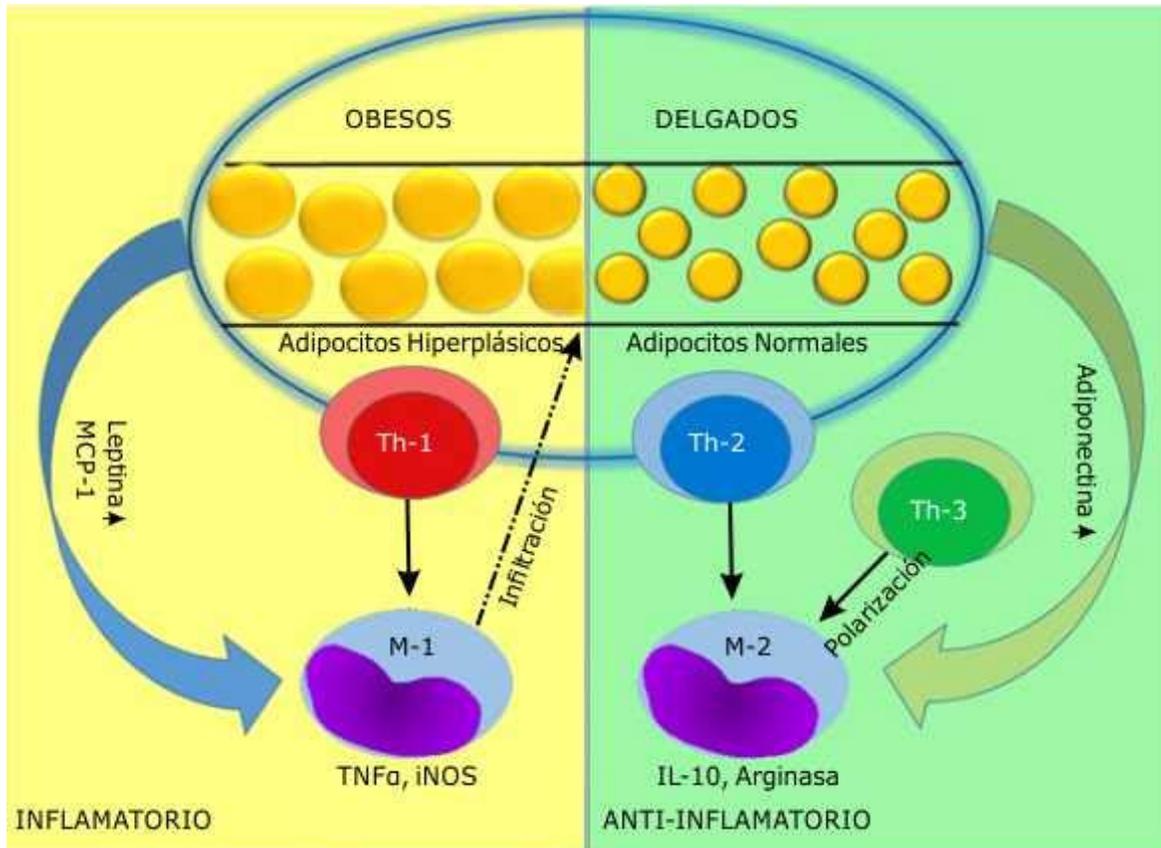
La obesidad como un estado inflamatorio generalizado

El tejido adiposo abundante como en el caso de las personas obesas promueve un estado pro inflamatorio generalizado, con un incremento en el número y migración de los macrófagos hacia el tejido adiposo, este cambio está asociado con la inflamación sistémica y resistencia a la insulina. Además, el perfil de secreción de citosinas del macrófago se encuentra alterado debido a que expresa proteínas asociadas con el tipo M-1 o fenotipo activado, en contraste el tejido adiposo de los organismos delgados secretan proteínas del fenotipo alternativo o el tipo M-2.¹² La estimulación de las células TCD 4+ Th-1 promueve la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M-1, que producen citosinas pro-inflamatorias como el TNFα y especies reactivas de oxígeno, la respuesta se asocia típicamente con la inflamación y la destrucción de tejido. Los macrófagos del tipo M-2 expresan citosinas antiinflamatorias entre las cuales tenemos la interleucina 10 (IL-10) y la enzima arginasa-1, esta última inhibe la actividad de INOS.¹³ La actividad anti-inflamatoria esta modulada por las células T reguladoras y del tipo Th2, que contribuyen al mantenimiento de la función del tejido adiposo y se encuentra ligada a una mayor sensibilidad a la insulina. Los mecanismos generales inflamatorios se pueden observar de manera resumida en la figura 2.



Fuente: Esquema modificado de Shie y Burn, (2004)¹¹

Fig. 1. Metabolismo de los ácidos grasos en el interior del adipocito y su relación con la activación del estado inflamatorio. Los ácidos grasos libres (FFA) son esterificados por la acetil CoA para la producción de monoglicéridos (MGL), diglicéridos (DGL) y triglicérido (TGL), para formar cuerpos lipídicos maduras que se encuentran en vesículas rodeadas de la familia de proteína TAP, la proteína fosforilada C (PKC) juega un papel importante en la activación del estado inflamatorio y para promover la resistencia a la insulina.



Fuente: Elaboración propia.

Fig. 2. Diferencias en los procesos inflamatorios que existen entre individuos obesos y delgados. Linfocitos Th (T-cooperadores del tipo 1,2 o 3), permiten la polarización de macrófagos en M-1 y M-2. El incremento de Leptina y Adiponectina se vincula con las condiciones inflamatorias o anti-inflamatorias en el tejido adiposo. Las moléculas de adhesión intracelular MCP-1, permite la persistencia y migración de macrófagos al tejido adiposo.

Tejido adiposo como un órgano endocrino y su relación con las enfermedades

Las adipocinas son proteínas que se producen en el tejido adiposo y que tienen un papel en su funcionamiento y homeostasis, han sido identificadas por sus funciones en la regulación metabólica energética, los efectos orexigénico o por su relación con el sistema inmune. Desde este campo de estudio, la activación de un estado inflamatorio en la obesidad se relaciona con la aparición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas ya sea con la aceleración de un estado protrombótico, que permite la acumulación de focos inflamatorios o disminuye la sensibilidad a la insulina, entre las adipocinas pro inflamatorias secretadas por el tejido adiposo encontramos a: PCR (proteína C reactiva), TNFα, leptina, IL-6, resistina, RBP4, lipocalina-2, IL-18, ANGPTL2. Por contraparte el tejido adiposo también secreta citocinas anti-inflamatorias y que se relacionan con un mejor pronóstico de las enfermedades relacionadas con la obesidad, en este grupo encontramos a: la adiponectina, IL-10 y SFRP5.¹⁴⁻¹⁶ Aún no se tiene claro el papel definitivo que juega en la homeostasis del tejido adiposo todas las citocinas. Esta revisión se centra, a las adipocinas cuya gran evidencia experimental y ensayos

clínicos, han sustentado su rol fisiológico así como su participación en las enfermedades, centrándose a las proteínas leptina, adiponectina, TNF α , IL-6 y PCR.

El papel de la leptina en la obesidad

El gen de la leptina se ubica en el cromosoma 7q-31,3 en humanos, incluye 650 kb y está constituido por 3 exones separados y 2 intrones, el término leptina proviene de la palabra griego *leptos*, que significa delgado, su concentración en sangre varía acorde al ritmo circadiano y se encuentran regulada por la cantidad de insulina y de otras hormonas. En el torrente circulatorio, la leptina se une a proteínas plasmáticas para su transporte. Los niveles séricos de leptina en personas con peso normal oscilan entre 1-15 ng/ml, aunque en individuos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se pueden encontrar valores mayores a 0 ng/ml o,¹⁷ aunque en el caso de las mujeres las concentraciones de leptina son aproximadamente 3 veces más altos que el de los hombres.¹⁸ En términos fisiológicos esta hormona puede regular el apetito a nivel cerebral a través de mediadores químicos, como el neuropéptido, la hormona estimulante de melanocitos, el péptido Agouti related, la hormona liberadora de corticotropina (HRG) y la colecistoquinina (CCK). Además, se conoce que la actividad de las neuronas en el núcleo ventromedial y en el núcleo arqueado del hipotálamo, el estímulo de leptina inhibe el hambre y la ingestión de comida. Con el descubrimiento de leptina se pensó que el entendimiento de la obesidad se había consumado, sin embargo las mutaciones defectivas en el gen de leptina son muy raras, cuando se conoce que estas mutaciones son la causa directa del sobrepeso u obesidad, el padecimiento puede ser corregido por la terapia de remplazo de leptina.¹⁹ La existencia de niveles elevados de leptina en pacientes obesos sin que se manifiesten sus efectos fisiológicos, permite suponer que en estas personas existe un proceso de resistencia a la leptina.

Citocinas pro-inflamatorias TNF α

Una de las citocinas pro-inflamatoria con mayor secreción durante la obesidad es el TNF α , esta adipocina se sintetiza y excreta por monocitos y macrófagos. El TNF α se ha encontrado sobre expresado en el tejido adiposo y suero de pacientes con obesidad, mientras que los individuos obesos que pierden peso disminuyen sus concentraciones, se propone que la producción elevada de TNF α contribuye a la resistencia a la insulina, ya que inhibe la activación del receptor de la fosforilación de la insulina y el receptor del sustrato de insulina (IRS-1) que se encuentran expresados en músculo y tejido adiposo, en algunos modelos animales de obesidad, la inhibición de TNF α permite la restitución de las señales de insulina en el músculo y tejido adiposo.²⁰⁻²¹

El TNF α actúa sobre monocitos, macrófagos, células vasculares endoteliales y células del músculo liso para inducir la expresión de citocinas pro inflamatorias, pro coagulantes y genes con actividad anti-apoptóticas que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis.^{20,22-25} Además, puede estimular la expresión de moléculas de adhesión celular como la E-selectina e ICAM-1, que en células endoteliales y vasculares que juegan un papel importante en la formación de las placas ateromatosas.^{26,27} Las atribuciones del papel ambivalente que TNF α puede tener en las enfermedades relacionadas con la obesidad, parecen radicar en los receptores extracelulares (TNFR-1 y TNFR-2) los cuales tienen diferentes patrones de expresión y vías de señalización, TNFR-1 es expresado en muchos tipos celulares excepto en eritrocitos, mientras que TNFR-2 está expresado de manera regular en células del sistema inmune,^{28,29} la señalización vía TNFR-1 está relacionada con un efecto pro-apoptótico y pro-inflamatorio, en contraste TNFR-2 media la activación de JAK/STAT-3 que promueve la reparación celular y angiogénesis.^{22,26}

El papel de la Adiponectina en la obesidad

La adiponectina también es conocida como ACRP30, Adipo q o ApM-1, fue identificada como una citosina sintetizada por los adipocitos³⁰⁻³² y en su estructura es similar a la familias de las proteínas colectinas. Sus valores normales oscilan entre 3 a 30 µg/ml en adipocitos funcionales característico de organismos esbeltos y se encuentra disminuida en sujetos obesos, esta disminución se relaciona con la aparición o desarrollo de enfermedades crónicas, su producción por los adipocitos es interrumpida en presencia de citosinas pro-inflamatorias, hipoxia y estrés oxidativo.³³ Las condiciones se asocian con el incremento del tejido adiposo y aparición de enfermedades en organismos obesos, por otra parte los efectos benéficos de la adiponectina sobre la sensibilidad de la insulina parece ser mediada por activación de la señalización intracelular del eje AMPK en varios tejidos.^{34,35}

Con respecto a las interacciones que tiene la adiponectina en diferentes enfermedades cardiovasculares se ha encontrado que: los niveles bajos de adiponectina en suero han sido asociados con enfermedad coronaria arterial,³⁶ hipertensión³⁷ e hipertrofia ventricular izquierda³⁸ así como gran riesgo de infarto al miocardio. De manera adicional la adiponectina induce la expresión de PGI2, un autacoide que promueve la función vascular y previene la inducción de TNF α y la activación de NFkB.^{39,40}

CONSIDERACIONES FINALES

El entendimiento del funcionamiento del tejido adiposo, permite la comprensión de los mecanismos involucrados en la obesidad y la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En la actualidad se conoce que en pacientes obesos existen por lo menos 3 mecanismos que están asociados con el desarrollo de enfermedades crónicas. El primero se relaciona con el exceso intracelular de ácidos grasos libres y diacilgliceroles, que pueden activar la señalización intracelular de PKC, este es el intermediario de múltiples cascadas de señalización intracelular, que culmina con la producción de citosinas pro-inflamatorias y la producción de especies reactivas de oxígeno. El segundo mecanismo se relaciona con la producción de citosinas pro-inflamatorias, la expresión de moléculas de adhesión celular y el remodelamiento del endotelio vascular, por último el cambio en el papel secretorio de las extirpes celulares, en condiciones de obesidad, linfocitos T CD4+ Th-1, macrófagos activados M-1 en el tejido adiposo promueven las condiciones inflamatorias asociadas a las complicaciones derivadas de la obesidad, como la hipertensión, formación de placas ateromatosas y activación del estado protrombótico, etc. La medición de las concentraciones de las adipocinas puede ofrecer un mayor entendimiento del riesgo de la obesidad y la aparición de complicaciones, es por eso que más estudios son necesarios para proponerse y avalarse como marcadores y predictores de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad en diferentes poblaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayala M. Escenario actual de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51:292-9.

2. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288:H2031-H41.
3. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404:635-43.
4. Mohamed-Ali V, Pinkney J, Coppack S. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *International journal of obesity*. 1998;22:1145-58.
5. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of clinical investigation*. 2003;112:1796.
6. Meissburger B. Molecular mechanisms of adipogenesis in obesity and the metabolic syndrome: Diss., Eidgenössische Technische Hochschule ETH Zürich, Nr; 2010.
7. Misra KB, Kim KC, Cho S, Low MG, Bensadoun A. Purification and characterization of adipocyte heparan sulfate proteoglycans with affinity for lipoprotein lipase. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269:23838-44.
8. Ray R, Shah Axam. NADPH oxidase and endothelial cell function. *Clinical Science*. 2005;109:217-26.
9. Pilz S, März W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46:429-34.
10. Noronha BT, Li J-M, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity. *Diabetes*. 2005;54:1082-9.
11. Shi Y, Burn P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3:695-710.
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117:175.
13. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology*. 2014;63:250-9.
14. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current opinion in lipidology*. 2003;14:561-6.
15. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation research*. 2005;96:939-49.
16. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*. 2010;329:454-7.
17. Simón E, Del Barrio A. Leptina y obesidad. *Anales del sistema sanitario de Navarra*; 2002. p. 53-64.

18. Ghizzoni L, Mastorakos G. Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;997:56-63.
19. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science*. 2003;299:846.
20. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997;389:610-4.
21. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *Journal of Clinical Investigation*. 1994;94:1543.
22. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;127:295-314.
23. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen B. Ageing, tumour necrosis factor - α (TNF- α) and atherosclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2000;121:255-60.
24. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, et al. Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005;180:11-7.
25. Xiao N, Yin M, Zhang L, Qu X, Du H, Sun X, et al. Tumor necrosis factor- α deficiency retards early fatty-streak lesion by influencing the expression of inflammatory factors in apoE-null mice. *Molecular genetics and metabolism*. 2009;96:239-44.
26. Slowik MR, De Luca LG, Fiers W, Pober JS. Tumor necrosis factor activates human endothelial cells through the p55 tumor necrosis factor receptor but the p75 receptor contributes to activation at low tumor necrosis factor concentration. *The American journal of pathology*. 1993;143:1724.
27. Boesten LS, Zadelaar ASM, van Nieuwkoop A, Gijbels MJ, de Winther MP, Havekes LM, et al. Tumor necrosis factor- α promotes atherosclerotic lesion progression in APOE* 3-leiden transgenic mice. *Cardiovascular research*. 2005;66:179-85.
28. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Feldman AM. Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106:589.
29. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death & Differentiation*. 2003;10:45-65.
30. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271:10697-703.
31. 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). *Biochemical and biophysical research communications*. 1996;221:286-9.

32. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270:26746-9.
33. Arita Y. Reprint of "Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity". *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;425:560-4.
34. Tomas E, Tsao T-S, Saha AK, Murrey HE, Cheng Zhang C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99:16309-13.
35. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002;8:1288-95.
36. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease A Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation*. 2006;114:623-9.
37. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
38. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood pressure*. 2004;13:236-42.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-6.
40. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-301.

Recibido: 9 de diciembre de 2005.

Aprobado: 12 de enero de 2016.

Guadalupe del Carmen Álvarez Gordillo. Departamento de Sociedad Cultura y Salud, Centro de investigación El Colegio de La Frontera Sur, Periférico Sur S/N, María Auxiliadora, San Cristóbal de Las Casas, Chiapas. México.
Correo electrónico: galvarez@ecosur.mx