

## ARTIGO DE REVISÃO

# Adiponectina: Caracterização, Ação Metabólica e Cardiovascular

## Adiponectin: Characterization, Metabolic and Cardiovascular Action

Jefferson Petto<sup>1,2,3</sup>, Alan Carlos Nery dos Santos<sup>1,3</sup>, Marcelo Trotte Motta<sup>4</sup>, Roberto Santos Teixeira Filho<sup>4</sup>, Douglas Gibran Cerqueira do Espírito Santo<sup>1,2</sup>, José Lázaro Lins Ribas<sup>4</sup>, Ana Marice Teixeira Ladeia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Pesquisa Cardiovascular, Salvador, BA – Brasil

<sup>2</sup>Faculdade Social – Salvador, BA – Brasil

<sup>3</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador, BA – Brasil

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA – Brasil

## Resumo

Nas últimas duas décadas, o entendimento da biologia do tecido adiposo sofreu mudanças revolucionárias, passando de principal sítio de armazenamento energético a importante órgão endócrino responsável pela produção e secreção de proteínas, peptídeos e não peptídeos bioativos. Dentre as proteínas secretadas pelos adipócitos, a adiponectina (APN) é a mais abundante, apresentando ações fisiológicas importantes no sistema cardiovascular e endócrino, envolvendo a sensibilização da ação insulínica e regulação do metabolismo energético corporal, incluindo o coração. Esta revisão tem por objetivo descrever a ação da APN sobre o sistema cardiovascular. Foram incluídos artigos originais realizados com animais ou humanos. Consultadas as bases de dados Pubmed e Medline entre os anos de 1994 e 2013. Não foram incluídos relatos de caso, estudos-piloto ou estudos de revisão. Utilizou-se como palavras-chave os descritores em ciências da saúde e MeSH específico para o Medline. Os cruzamentos realizados foram: Adiponectin AND Obesity, Adiponectin AND Metabolism e Adiponectin AND Cardiovascular Disease. Encontrados 303 artigos, excluídos 204 e selecionados 31 artigos que compuseram este estudo. No contexto geral desta revisão a APN apresenta efeitos anti-inflamatórios e ateroprotetores no tecido vascular e ainda ação sensibilizadora para a insulina nos tecidos envolvidos nos metabolismos glicídico e lipídico. Assim, é considerado biomarcador importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Adiponectina; Tecido adiposo; Metabolismo basal; Doenças cardiovasculares

## Abstract (Full texts in English - [www.onlineijcs.org](http://www.onlineijcs.org))

*In the last two decades, the understanding of adipose tissue biology underwent revolutionary changes, from a major energy storage site to an important endocrine organ responsible for the production and secretion of proteins, peptides and non-bioactive peptides. Among the proteins secreted by adipocytes, adiponectin (APN) is the most abundant, with important physiological actions in the cardiovascular and endocrine system, involving the sensitization of insulin action and regulation of body energy metabolism, including the heart. This review aims to describe the action of APN on the cardiovascular system. It includes original manuscripts with humans or animals. The databases PubMed and Medline, from years 1994 to 2013, were searched. Case reports, pilot studies or review studies have not been included. The health science descriptors and MeSH specific for Medline were used as keywords. The following cross searches were carried out: Adiponectin AND Obesity, Adiponectin AND Metabolism and Adiponectin AND Cardiovascular Disease. We found 303 manuscripts, excluded 204 and selected 31 manuscripts that were included this study. In the general context of this review, APN presents anti-inflammatory and ateroprotector effects in the vascular tissue and an insulin sensitizing action in tissues involved in glucose and lipid metabolism. It is thus considered an important biomarker for the development of cardiovascular diseases.*

**Keywords:** Adiponectin; Adipose tissue; Basal metabolism; Cardiovascular diseases

## Correspondência: Jefferson Petto

Av. Dom João VI, 275 – Brotas – 44657-086 – Salvador, BA – Brasil

E-mail: gfpecba@bol.com.br

## DOI:

Artigo recebido em 05/03/2015, aceito em 03/06/2015, revisado em 09/06/2015.

## Introdução

Durante muito tempo pensou-se no tecido adiposo como uma estrutura inerte, cujas funções se limitavam em parte ao isolamento térmico, suporte mecânico, além da capacidade virtualmente ilimitada de armazenamento energético<sup>1</sup>. No entanto, nas últimas duas décadas, o entendimento da biologia do tecido adiposo sofreu mudanças revolucionárias, passando de principal sítio de armazenamento energético a importante órgão endócrino responsável pela produção e secreção de proteínas, peptídeos e não peptídeos bioativos com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas<sup>2,3</sup>.

### ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- *AMPc* – adenosina monofosfato cíclico
- *AMPK* – adenosina monofosfato quinase ativada
- *APN* – adiponectina
- *GH* – hormônio do crescimento
- *IL-6* – interleucina-6
- *NF-κB* – fator de transcrição nuclear kappa B
- *PAI-1* – inibidor de plasminogênio ativado-1
- *PPAR* – ativado por proliferadores de peroxissoma
- *TNF-α* – fator de necrose tumoral-α
- *VEGF* – fator de crescimento vascular endotelial

O conceito atual dos adipócitos como células secretoras ganhou importante destaque com a descoberta da leptina, proteína secretada por essas células, tendo como função a regulação do apetite e da homeostase do balanço energético e estado nutricional<sup>4</sup>. Avanços posteriores permitiram a descoberta de uma lista ainda crescente de outras substâncias derivadas dos adipócitos, denominadas coletivamente de adipocinas, as quais incluem a adiponectina (APN), o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), a resistina, a visfatina, a interleucina-6 (IL-6), o angiotensinogênio, o inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1), entre outras menos estudadas<sup>1,4,5</sup>.

Dentre as adipocinas secretadas pelos adipócitos, a APN é a mais abundante, apresentando ações fisiológicas importantes no sistema cardiovascular

e endócrino, envolvendo a sensibilização da ação insulínica e regulação do metabolismo energético corporal e cardíaco<sup>6</sup>. As concentrações séricas da APN estão alteradas em várias enfermidades cardiovasculares, podendo apresentar valor prognóstico. Ao revés da maioria das adipocinas, os níveis circulantes de APN estão diminuídos nas desordens cardiovasculares e metabólicas tais como: na doença arterial coronariana, na hipertensão arterial sistêmica, no acidente vascular encefálico, na resistência à insulina e no diabetes mellitus tipo 2<sup>7,8</sup>.

Dados da literatura demonstram que a diminuição dos níveis de APN (hipoadiponectinemia) está associada à maior prevalência e/ou pior prognóstico das doenças cardiovasculares, independente de outros fatores de

risco<sup>9,10</sup>. Por outro lado, sugerem que a APN tenha efeitos cardioprotetores nas diversas enfermidades cardiovasculares através das suas propriedades antidiabética, anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptótica<sup>10</sup>.

Até pouco tempo acreditava-se que a APN era produzida apenas pelos adipócitos; no entanto alguns achados sugerem a sua produção e secreção em outros tecidos como os cardiomiócitos<sup>11</sup> e o músculo esquelético<sup>12</sup>. Os avanços nas pesquisas com essa proteína permitem entender cada vez mais a sua fisiologia, o que a coloca como alvo promissor para prevenção e tratamento das desordens cardiovasculares e metabólicas<sup>13</sup>. Todavia, ainda existem alguns contrapontos quando se analisam os resultados desses trabalhos e algumas dúvidas surgem sobre os mecanismos de regulação e ação dessa adipocina, especificamente sobre o sistema cardiovascular. Nesse contexto, o objetivo da presente revisão é descrever e discutir os possíveis mecanismos de ação da APN no sistema cardiovascular.

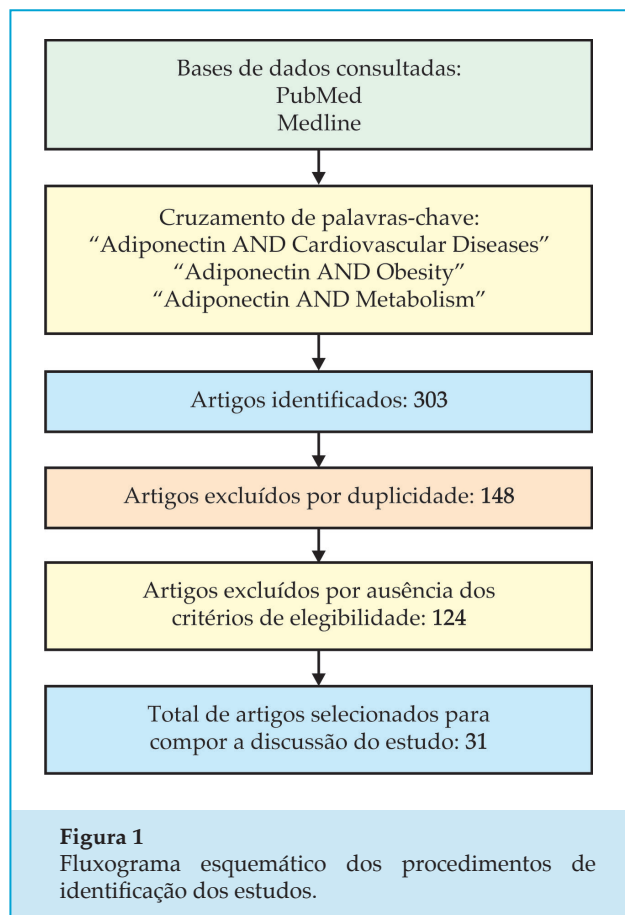
Realizou-se revisão sistemática sem meta-análise que descreve a ação da APN no sistema cardiovascular, composta apenas por artigos originais realizados com animais ou humanos. As bases de dados consultadas foram Pubmed e Medline entre os anos de 1994 (descoberta da APN) e 2013. Não foram incluídos relatos de caso, estudos-piloto ou estudos de revisão.

Utilizou-se como palavras-chave os descritores em ciências da saúde e *Medical Subject Headings* (MeSH) específico para o Medline. Os termos adotados e os cruzamentos realizados foram: Adiponectin AND Obesity, Adiponectin AND Metabolism e Adiponectin AND Cardiovascular Disease.

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes que pesquisaram nas bases de dados pré-determinadas, utilizando os cruzamentos descritos para seleção dos artigos a partir dos critérios de elegibilidade propostos para este estudo.

Os critérios de elegibilidade adotados para a seleção dos artigos foram: estar disponíveis em acesso livre e publicados entre 1994 e 2013. Deveriam avaliar os desfechos cardiovasculares associados à redução ou manutenção dos níveis fisiológicos da APN ou os efeitos fisiológicos da APN na inflamação vascular ou efeitos da APN na fisiopatologia da aterosclerose ou no remodelamento cardiovascular ou no metabolismo. Quando o estudo selecionado envolvesse humanos, estes deveriam ter ≥18 anos de idade.

Os revisores avaliaram os títulos e os resumos de todos os artigos encontrados criando individualmente um banco de artigos, composto por estudos que tivessem relação direta com o tema proposto. Cada revisor teve seis meses para realizar sua pesquisa. Após a composição dos bancos de artigos foi agendada duas reuniões consensuais para comparar e selecionar os artigos que compõem esta revisão. A Figura 1 resume a metodologia para seleção dos estudos.



Para melhor entendimento do tema, a discussão foi dividida em duas partes. Na primeira parte foi realizada abordagem histórica da descoberta da APN, e descrita sucintamente sua estrutura molecular, síntese, secreção e regulação. Finalmente a segunda parte da discussão abordou a ação da APN no sistema cardiovascular.

Seguindo os critérios metodológicos pré-estabelecidos foram encontrados 303 artigos; destes, 204 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios estabelecidos ou por não possuírem relação com o tema. Portanto, foram analisados 31 artigos que versavam especificamente sobre a ação da APN no sistema cardiovascular.

## Trajatória histórica

A APN foi inicialmente descrita como uma proteína expressa e produzida por adipócitos 3T3-L1 de ratos, denominada de *adipocyte complement-related protein of 30 kDa* (Acrp30)<sup>14</sup>. Em 1996 foi identificado e caracterizado seu homólogo humano recebendo a denominação de *adipose most abundant gene transcript 1* (APM1). Neste mesmo ano foram publicados outros dois estudos descrevendo a APN com os nomes de Adipo Q<sup>15</sup> e *gelatin binding protein of 28 kDa* (GBP28)<sup>16</sup>. A divergência de nomes possivelmente se deve ao fato de que, somente um ano após a publicação do primeiro relatório em que a APN foi descrita como Acrp30, surgiram outros três artigos publicados quase na mesma época, descrevendo a proteína com nomes distintos<sup>17</sup>.

## Estrutura molecular

O gene que codifica a APN em humanos está localizado no cromossomo 3q27, possui três exons e dois introns e é mais abundantemente expresso no tecido adiposo<sup>18</sup>. Pesquisadores demonstraram, em 2002, que esse *locus* está associado à susceptibilidade para diabetes mellitus tipo II e doenças cardiovasculares<sup>19</sup>.

Estruturalmente a APN é uma proteína de aproximadamente 30 kDa, composta por 244 aminoácidos e por quatro domínios distintos: uma sequência sinalizadora na região amino-terminal, uma região variável com 27 aminoácidos, um domínio tipo-colágeno – homólogo aos colágenos VIII e X<sup>18</sup> e um domínio globular na região C-terminal<sup>14</sup>. Este último apresenta homologia sequencial com o fator complemento C1q, sendo, por isso, incluída a APN na família de proteínas de domínio globular C1q<sup>14</sup>. Além disso, esse domínio também apresenta homologia estrutural com a família das citocinas TNF- $\alpha$ , como demonstrado por cristalografia de raios-X, sugerindo ligação evolutiva entre os membros da família do TNF- $\alpha$  e da APN<sup>20</sup>. O domínio globular na região C-terminal parece ser um domínio funcional que interage com outras proteínas ou receptores<sup>21</sup>.

A APN, em sua forma completa, é composta a partir de monômeros, apresentando-se em três formas: trímeros de baixo peso molecular, hexâmeros de médio peso molecular e multímeros (com 12-18 monômeros) de elevado peso molecular<sup>22,23</sup>. Assim, a unidade básica da APN é formada por três monômeros (trímeros) ligadas pelos domínios globulares. Esses trímeros se ligam então pelos domínios tipo-colágeno aos pares, formando os hexâmeros ou multímeros de quatro ou seis trímeros<sup>20</sup>.

Além disso, a APN pode sofrer processo de clivagem proteolítica formando fragmento constituído pelo

domínio C-terminal globular conhecido como APN globular. Acredita-se que a elastase leucocitária secretada por monócitos ativados e/ou neutrófilos intermedeie esse processo, gerando a APN globular, a qual pode formar trímeros, mas não oligomerizar<sup>24</sup>.

### Síntese e secreção

A APN é a adipocina mais abundante identificada no plasma humano, sendo sua concentração média entre 5-30 mg/mL, o que corresponde a 0,01% das proteínas plasmáticas em indivíduos adultos<sup>17,18</sup>. Curiosamente, em recém-nascidos, os valores de APN são significativamente mais elevados quando comparados à APN materna (61 mg/mL vs 18 mg/mL)<sup>25</sup>. No entanto, os mecanismos fisiológicos que regulam a APN em recém-nascidos são pouco esclarecidos.

Como dito anteriormente, acreditava-se que os adipócitos eram as únicas células secretoras de APN<sup>14</sup>. Entretanto, o avanço dos estudos demonstrou a sua produção e secreção em outras células e tecidos, incluindo células fetais, miócitos, cardiomiócitos, células epiteliais das glândulas salivares, células endoteliais dos vasos porta e dos sinusoides hepáticos<sup>26</sup>, bem como cardiomiócitos das aurículas<sup>11</sup>, dos ventrículos<sup>27</sup> e no músculo esquelético de roedores<sup>12,28</sup>.

Depois de sintetizada, a APN sofre modificações pós-traducionais, tais como sinalização, glicosilação e hidroxilação, dando origem a oito diferentes isoformas, das quais seis são glicosiladas no domínio tipo-colágeno, sugerindo assim, que essas transformações sejam importantes na oligomerização dessa proteína<sup>29</sup>. Além disso, demonstrou-se que a APN glicosilada é mais potente do que a APN bacteriana não glicosilada, indicando que essas modificações pós-tradução podem ser necessárias para a atividade biológica ótima<sup>29</sup>.

A secreção da APN pelos adipócitos parece ser realizada por exocitose depois de ser transportada através do aparelho de Golgi e sistema endossômico e pode ocorrer de forma constitutiva ou em resposta a estímulos<sup>30</sup>. Dados da literatura demonstraram, *in vitro*, que a insulina estimula a secreção da APN<sup>14,31</sup>. Em contrapartida, estudos observaram correlação entre a diminuição dos níveis de RNAm de adiponectina com o aumento da insulina<sup>32</sup>. Estudo realizado por Delporte et al.<sup>33</sup> avaliou a relação entre os agonistas  $\beta$ -adrenérgicos e os níveis circulantes de APN e indicou associação entre as catecolaminas e a resistência à insulina, uma vez que os agonistas  $\beta$ -adrenérgicos e os análogos do adenosina monofosfato cíclico (AMPc) inibem a produção e secreção da APN<sup>33</sup>. Portanto, nesse aspecto, encontra-se divergência na literatura científica.

O TNF- $\alpha$  reduz significativamente a síntese e secreção da APN através da supressão do promotor do gene da APN. Além do TNF- $\alpha$ , os glicocorticoides, a IL-6 e a endotelina inibem a produção da APN<sup>34</sup>.

### Receptores, interação e regulação

As ações da APN são mediadas por dois tipos receptores específicos: o AdipoR1, o qual apresenta alta afinidade para a APN globular e baixa afinidade para a APN de alto peso molecular; e o AdipoR2, com afinidade intermediária a ambas as formas da APN.

Os AdipoR1 são expressos abundantemente no músculo esquelético, enquanto os AdipoR2 apresentam maior expressão no fígado<sup>35,36</sup>. No músculo esquelético as ações do AdipoR1 são mediadas pelo ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) e pela adenosina monofosfato quinase ativada (AMPK), estimulando a reabsorção da glicose e  $\beta$ -oxidação<sup>36-38</sup>. A regulação da atividade da APN tanto nos AdipoR1 quanto nos AdipoR2 são mediadas pela ação da proteína adaptador da proteína contendo o domínio PH, o domínio PTB, e motivo leucina zipper (APPL) que possui duas isoformas: APPL1 e APPL2.

A APPL2 regula negativamente a sinalização da APN no músculo esquelético. No entanto, a APPL1 é a única que interage com a proteína quinase ativada (AKT), mediando os efeitos sensibilizadores da insulina pela APN. A ligação da APPL2 ao AdipoR1 dificulta a ação da APPL1 e assim inibe a ativação da AMPK e da proteína quinase ativadora de mitose (MAPK). A APPL2 inibe o efeito sensibilizador da insulina pela APN nas células do músculo esquelético<sup>36</sup>.

Além da sua expressão em tecidos já documentados, evidências em ratos indicam que os AdipoR são expressos fartamente no cérebro, especificamente no hipotálamo, tronco encefálico e células endoteliais<sup>40</sup>. Durante o período de diferenciação de pré-adipócitos 3T3-L1, a expressão de receptores da APN aumenta de forma significativa quando comparada aos adipócitos não diferenciados, sendo a expressão dos AdipoR1 aumentada 1,5 vez em período de nove dias, enquanto os AdipoR2 aumentam sua expressão de quatro a cinco vezes do sexto até o nono dia<sup>41</sup>. Os mecanismos biológicos e a expressão de receptores de APN nos tecidos ainda não estão totalmente elucidados e carecem de mais estudos.

A literatura relata que vários hormônios promovem resistência à insulina, incluindo o hormônio do crescimento (GH). No entanto, ainda existe grande carência quanto à elucidação dos mecanismos moleculares

envolvidos em tal processo. Curiosamente, tem sido demonstrado que o tratamento com GH aumenta a expressão de AdipoR2 em adipócitos 3T3-L1 diferenciados em 2,4 vezes quando comparadas às células não tratadas. No entanto, a retirada do GH durante o período de 24 horas diminuiu a expressão dos receptores do tipo 2 de APN em relação às células não tratadas<sup>41</sup>. Esses achados são sugestivos de que os AdipoR2 podem ser responsáveis por mediar alguns dos efeitos metabólicos do GH no tecido adiposo. Além disso, a regulação positiva dos AdipoR2 pelo GH possivelmente contribui para a melhora da sensibilidade da insulina, promovida pela APN no tecido adiposo<sup>42</sup>. Os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de regulação e expressão dos receptores da APN tornam-se cada vez mais claros. Contudo, existem carências de novos estudos que visem a esclarecer tais mecanismos.

Alguns dos mecanismos moleculares envolvidos na melhora da sensibilidade à insulina pela ação da APN estão relacionados à supressão da gliconeogênese hepática e regulação do metabolismo dos ácidos graxos, via ativação dos AdipoR1 e AdipoR2, além da AMPK e PPAR $\alpha$ <sup>37,38,43</sup>. De modo muito interessante, estudo demonstrou que as ações pelas quais a APN melhora a sensibilidade à insulina vão além das já descritas e parecem envolver a IL-6<sup>44</sup>.

A IL-6 é uma citosina até então descrita como tendo propriedades inflamatórias envolvidas na resistência à insulina. Estudo com roedores relatou que a elevação aguda da IL-6 contribuiu para melhora da resistência à insulina<sup>45</sup>. Na tentativa de melhor elucidar tal achado, pesquisadores descreveram a via em que a APN regula a expressão de receptores de insulina tipo 2 (IRS-2) no tecido hepático, através de mecanismos envolvendo a IL-6 e o transdutor de sinal e ativador de transcrição-3. Acredita-se que a regulação dos IRS-2 pela APN suprime a gliconeogênese, mas não aumenta a lipogênese. Além desses achados, os autores sugeriram a existência de novo receptor de APN ativado por uma via envolvendo o transdutor de sinal e ativador de transcrição-3 e a IL-6<sup>44</sup>.

Avanços recentes em pesquisa com APN apontam para futuro aparentemente mais promissor do que se esperava, sugerindo que a proteína derivada de adipócitos esteja envolvida em processos metabólicos muito mais complexos. De fato, segundo Semple et al.<sup>45</sup>, a dosagem de APN em pacientes com resistência grave à insulina proporciona um meio simples e barato de discriminar a perda de função dos receptores da mesma, ou seja, níveis normais ou elevados da proteína apresentam um importante valor preditivo para disfunção ou perda de

função dos receptores de insulina<sup>45</sup>. A explicação para tal associação parece envolver a mutação da Akt2, uma proteína-chave para os sinais de transdução dos receptores de insulina.

Em sua ação na regulação dos níveis lipídicos, estudos mostram que as diminuições dos níveis circulantes de APN estão relacionadas a acúmulo de lipídios no fígado, bem como elevação nos níveis circulantes de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de quilomícrons<sup>46-50</sup>.

Outro estudo mostra que a APN aumenta a expressão da apolipoproteína-A e a atividade da lipase, ambas importantes no processo catabólico de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, tanto no tecido adiposo quanto no músculo esquelético. Esse mesmo estudo mostra que os níveis diminuídos de APN promovem aumento da atividade da lipase hepática, diminuindo os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), com conseqüente aumento nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) densas e pequenas<sup>51</sup>.

### Ações cardiovasculares

Ao longo dos últimos anos, estudos têm indicado a importância da APN nas enfermidades humanas, dentre elas, as desordens metabólicas e cardiovasculares<sup>52-54</sup>. De fato, crescente número de investigações epidemiológicas com base em diferentes grupos étnicos tem repetidamente documentado estreita relação entre a deficiência da APN e o desenvolvimento de quase todas as fases da doença vascular<sup>54</sup>. Nesse contexto, a hipoadiponectinemia tem sido descrita como preditor significativo de disfunção endotelial em ambas as artérias coronárias e periféricas, independente do índice de massa corporal, resistência à insulina e dislipidemia<sup>52-55</sup>.

Em níveis vasculares, a APN desempenha ação anti-inflamatória, devido aos seguintes mecanismos: inibição da ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), atenuação da expressão das moléculas de adesão induzidas pelo TNF- $\alpha$ , indução da produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e o antagonista do receptor IL-1 nos monócitos e macrófagos e a supressão da produção de interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) pelos macrófagos, estimulados pelo lipopolissacarídeo bacteriano<sup>56,57</sup>.

O mecanismo que provoca a disfunção endotelial ocorre devido à diminuição da produção do óxido nítrico e/ou aumento da produção de substâncias vasoconstritoras como a endotelina-1 (ET-1) e a angiotensina II<sup>58,59</sup>. Associada à diminuição da produção do óxido nítrico ocorre ativação inflamatória com a promoção da síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-8). Esses

mecanismos favorecem o aumento da expressão de moléculas de adesão tais como: VCAM-1, a ICAM-1 e a E-selectina e, conseqüentemente, migração e ligação de monócitos para a íntima do vaso. Quando os monócitos atingem a íntima vascular, transformam-se em macrófagos e expressam receptores limpadores (*scavenger receptors*) de classe A, que reconhecem as lipoproteínas de baixa densidade oxidadas. Esse reconhecimento bioquímico favorece a fagocitose das moléculas de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas e a conseqüente formação das células espumosas, que posteriormente formam o núcleo necrótico das placas ateroscleróticas<sup>56,60,61</sup>.

A APN inibe a expressão de *scavenger receptors* de classe A que, por conseqüência, diminui o acúmulo intracelular de lipídios, promove diminuição da ação da enzima acyl-CoA colesterol-aciltransferase1 – cujo papel é o de catalisar a formação de éster de colesterol – e induz a secreção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, através dos macrófagos<sup>62-64</sup>. Segundo Kumada et al.<sup>64</sup>, a APN desempenha papel na estabilização da placa aterosclerótica quando estimula a expressão do inibidor da metaloproteinase-1, através da indução da secreção da IL-10 pelos macrófagos<sup>64</sup>. Além disso, a APN suprime a expressão do fator de crescimento tipo EGF de ligação à heparina (*heparin-binding EGF-like growth factor*) nas células endoteliais ativadas pelo TNF- $\alpha$ , o que diminui a proliferação e migração das células musculares lisas<sup>65,66</sup>.

Nos últimos anos, vivenciam-se importantes mudanças na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos ligados à função cardíaca, para além dos conceitos tradicionais, envolvendo alterações hemodinâmicas, disfunções neuroendócrinas e imunológicas. Estudos inovadores têm proposto interessantes mecanismos moleculares ligados à ação das adipocinas na função cardíaca, destacando-se, entre elas, a APN<sup>67-69</sup>.

A princípio acreditava-se que essa proteína era exclusivamente secretada pelos adipócitos. Curiosamente, em alguns estudos experimentais conduzidos em humanos e murinos, demonstrou-se que a APN é também secretada pelos cardiomiócitos, embora em quantidades baixas quando comparados aos adipócitos<sup>16</sup>. Interessante notar que a APN produzida pelos cardiomiócitos parece regular diretamente o metabolismo cardíaco, através de ações autócrinas e parácrinas por vias moleculares envolvendo os receptores AdipoR1 e AdipoR2 e ativação da AMPK<sup>16,70</sup>. Apesar de não existir consenso quanto às ações da APN na fisiopatologia cardíaca, sabe-se que os níveis circulantes de APN estão intimamente associados tanto às desordens<sup>71,72</sup> quanto à proteção cardiovascular<sup>73,74</sup>.

Recentemente sugeriu-se que a APN seria capaz de influenciar o remodelamento cardíaco, através da

regulação da AMPK<sup>75</sup>. De fato, não seria difícil aceitar tal sugestão se for considerado que, em estudos com animais, a hipoadiponectinemia resulta em hipertrofia concêntrica, caracterizada pela diminuição da ação da AMPK, aumento da quinase regulada por sinal extracelular<sup>75</sup> e diminuição na produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)<sup>76</sup>. Em contrapartida, o aumento da atividade da AMPK pela APN<sup>75</sup> tem sido descrita por inibir a ação da EF2, da quinase regulada por sinal extracelular e por aumentar a produção de VEGF<sup>76</sup>, possivelmente revertendo e/ou diminuindo a hipertrofia cardíaca concêntrica.

Embora em estudos com seres humanos os mecanismos que ligam a APN ao remodelamento cardíaco não estejam claros, os resultados levam a crer que a hipoadiponectinemia represente importante ponto de partida para a doença cardíaca. Em indivíduos saudáveis normotensos, com função ventricular normal, os níveis plasmáticos de APN apresentam associação inversa com a massa do ventrículo esquerdo<sup>77</sup>. Concordando com esses resultados, o estudo Jakson<sup>78</sup> também observou relação inversa entre os níveis plasmáticos de APN e a massa do ventrículo esquerdo em voluntários negros normotensos e não resistentes à insulina. No entanto, essa associação não obteve significância após ajuste multivariado para obesidade. Porém, em indivíduos hipertensos e resistentes à ação da insulina, a massa ventricular esquerda foi diretamente associada à APN plasmática, sugerindo que a APN tenha valor prognóstico diferente, a depender do perfil metabólico e de fatores de risco associados<sup>78</sup>.

Parece certo que as desordens metabólicas representam um ponto forte na fisiopatologia do remodelamento cardíaco. No estudo de Rutter et al.<sup>79</sup>, a intolerância à glicose e resistência à insulina foram significativamente relacionadas ao aumento da massa ventricular esquerda em mulheres. Em contrapartida, em homens os resultados não foram tão claros<sup>79</sup>. Resultado semelhante foi obtido no estudo de Henry et al.<sup>80</sup>. Tomando em conjunto esses dados, pode-se sugerir que a APN represente importante elo entre as alterações metabólicas e as disfunções ligadas à fisiopatologia do remodelamento cardíaco, sendo, portanto a hipoadiponectinemia um possível preditor de hipertrofia cardíaca em humanos.

À medida que as pesquisas envolvendo a APN evoluem, torna-se ainda mais fascinante os mecanismos moleculares que a ligam às desordens cardíacas. Interessante estudo de Fujita et al.<sup>74</sup> demonstrou que a angiotensina II promove fibrose cardíaca em ratos com deficiência de APN. Os mecanismos envolvidos nesse processo envolvem diminuição da ação da AMPK, aumento da atividade da cinase regulada por sinal extracelular e maior produção de espécies reativas de oxigênio, o que possivelmente favorece a deterioração da função cardíaca.

Todavia, no mesmo estudo, os animais com deficiência de APN quando tratados com a mesma proteína foram protegidos contra a fibrose cardíaca induzida pela ação da angiotensina II. Os autores concluíram que a APN protege contra a fibrose cardíaca e consequente disfunção muscular, pelo menos em parte, através da ativação de vias moleculares envolvendo a AMPK e o PPAR- $\alpha$ <sup>75</sup>.

No contexto desta revisão, a APN é uma adipocitocina secretada principalmente pelos adipócitos e apresenta efeitos anti-inflamatórios e ateroprotetores no tecido vascular bem como na contenção do remodelamento miocárdico. Apresenta ainda ação sensibilizadora para a insulina nos tecidos musculares esquelético e cardíaco bem como no tecido adiposo, com ação importante no

controle dos valores glicêmicos e lipídicos. Dessa maneira, considera-se a hipoadiponectinemia importante biomarcador do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

## Referências

1. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007;48(6):1253-62.
2. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes.* 2006;55(6):1537-45.
3. Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(Suppl 1):9S-15.
4. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738.
5. Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, Feng J, Schneider SH, Greenberg AS, et al. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1484-90.
6. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
7. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257(2):167-75.
8. Wang XY, Guo YH, Guo LJ. [Association between plasma adiponectin levels and coronary lesion complexity]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2007;39(6):599-602.
9. Lu G, Chiem A, Anuurad E, Havel PJ, Pearson TA, Ormsby B, et al. Adiponectin levels are associated with coronary artery disease across Caucasian and African-American ethnicity. *Transl Res.* 2007;149(6):317-23.
10. Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:8.
11. Piñeiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005;579(23):5163-9.
12. Lan H, Rabaglia ME, Stoehr JP, Nadler ST, Schueler KL, Zou F, et al. Gene expression profiles of nondiabetic obese mice suggest a role of hepatic lipogenic capacity in diabetes susceptibility. *Diabetes.* 2003;52(3):688-700.
13. Motta NAV, Fumian MM, Castro JP, Brito FCF. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(5):390-9.
14. 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(45):26746-9.
15. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697-703.
16. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803-12.
17. Sun Y, Xun K, Wang C, Zhao H, Bi H, Chen X, et al. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(1):59-75.
18. 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(2):286-9.
19. Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(1):37-41.
20. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84-9.
21. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of ACRP30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(28):10302-7.

22. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-51.
23. 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(41):40352-63.
24. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ. Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr.* 2007;10(10A):1145-50.
25. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5656-60.
26. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J.* 2007;71(8):1234-8.
27. Ding G, Qin Q, He N, Francis-David SC, Hou J, Liu J, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(1):73-84.
28. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology.* 2004;145(12):5589-97.
29. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem.* 2002;277(22):19521-9.
30. Clarke M, Ewart MA, Santy LC, Prekeris R, Gould GW. ACRP30 is secreted from 3T3-L1 adipocytes via a Rab11-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342(4):1361-7.
31. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288(5):1102-7.
32. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002;51(10):2968-74.
33. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J.* 2002;367(Pt 3):677-85.
34. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):264-80.
35. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-9. Erratum in: *Nature.* 2004;431(7012):1123.
36. Wang C, Xin X, Xiang R, Ramos FJ, Liu M, Lee HJ, et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *J Biol Chem.* 2009;284(46):31608-15.
37. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
38. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001;108(12):1875-81.
39. Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):313-27.
40. Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lössner U, Blüher M, et al. Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2004;558(1-3):27-32.
41. 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(6):1355-63.
42. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(1):51-6.
43. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab.* 2011;13(4):401-12.
44. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 1997;389(6651):610-4.
45. Semple RK, Soos MA, Luan J, Mitchell CS, Wilson JC, Gurnell M, et al. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3219-23.
46. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia.* 2006;49(4):755-65.
47. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):200-6.
48. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.
49. Ng TW, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes.* 2005;54(3):795-802.
50. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem.* 2005;51(3):578-85.
51. Schneider JG, von Eynatten M, Schiekofer S, Nawroth PP, Dugi KA. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2181-6.
52. Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, Zanchetta M, Pedon L, Antezza K, et al. Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3333-40.
53. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1489-96.



54. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Ziemann SJ, Mukamal KJ, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):255-63.
55. Ho DY, Cook NR, Britton KA, Kim E, Creager MA, Ridker PM, et al. High-molecular-weight and total adiponectin levels and incident symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective investigation. *Circulation.* 2011;124(21):2303-11.
56. 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(25):2473-6.
57. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(2):630-5.
58. Verma S, Maitland A, Weisel RD, Fedak PW, Li SH, Mickle DA, et al. Increased endothelin-1 production in diabetic patients after cardioplegic arrest and reperfusion impairs coronary vascular reactivity: reversal by means of endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1114-9.
59. Anderson CM, Ren J. Leptin, leptin resistance and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2002;48 Online Pub:OL323-9.
60. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-63.
61. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res.* 2005;97(12):1245-52.
62. 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(11):1296-301.
63. Furukawa K, Hori M, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317(3):831-6.
64. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-9.
65. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation.* 2002;105(24):2893-8.
66. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-91.
67. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6):1065-74.
68. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Yamamoto T, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1723-30.
69. Gustafsson S, Lind L, Zethelius B, Venge P, Flyvbjerg A, Söderberg S, et al. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):543-50.
70. Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y, et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2409-16.
71. Mitsunashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Otsuka R, Wada K, et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension.* 2007;49(6):1448-54.
72. Sam F, Duhaney TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sono-Romanelli S, et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. *Endocrinology.* 2010;151(1):322-31.
73. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3):H984-93.
74. Fujita K, Maeda N, Sonoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(5):863-70.
75. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28670-4.
76. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, et al. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(2):210-20.
77. Kozakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A, Frystyk J, Morizzo C, Palombo C, et al. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2811-8.
78. Bidulescu A, Liu J, Musani SK, Fox ER, Samdarshi TE, Sarpong DF, et al. Association of adiponectin with left ventricular mass in blacks: the Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):747-53.
79. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(3):448-54.
80. Henry RM, Kamp O, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, van Eijck R, et al; Hoorn study. Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence of increased arterial stiffness or decreased flow-mediated dilation: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2004;27(2):522-9.