

Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2

Role of adiponectine on obesity and diabetes type 2.

José Enrique Martínez-Hernández,^{1,2} Juan Antonio Suárez-Cuenca,^{1,3} Manuel Martínez-Meraz,⁴ Itzcóatl Miguel López-Rivera,¹ Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca,¹ Paul Mondragón-Terán,¹ Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada¹

Resumen

La adiponectina es una hormona sensibilizadora a la insulina y antiinflamatoria secretada por el tejido adiposo que tiene un inmenso potencial como objetivo terapéutico de una multitud de enfermedades relacionadas con la obesidad, incluida la diabetes tipo 2, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. El gen de la adiponectina se encuentra en el cromosoma 3q27, un locus de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 y los trastornos metabólicos. El aumento de las concentraciones circulantes de adiponectina se asocia con reducción del síndrome metabólico y las reducciones son muy predictivas del riesgo de diabetes. Se han hecho grandes esfuerzos para comprender cómo pueden elevarse las concentraciones de adiponectina. El complejo procesamiento postraduccional y la secreción de adiponectina proporciona un área rica en la que puede desarrollarse la manipulación farmacológica para aumentar las concentraciones de adiponectina en humanos. Las concentraciones circulantes de adiponectina se incrementan con muchos fármacos de administración común, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazolidinedionas, lo que da una oportunidad importante para conocer los mecanismos que subyacen a sus efectos. Esta revisión describe la relación que existe entre la obesidad, la diabetes tipo 2 y la adiponectina, se discuten las funciones específicas en los tejidos y las células de la adiponectina, con insistencia en la regulación de las vías de señalización de adiponectina, así como las posibles vías de señalización implicadas en la regulación metabólica.

PALABRAS CLAVE: Adiponectina; obesidad; diabetes tipo 2; aterosclerosis; enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Adiponectin is an insulin-sensitizing and anti-inflammatory fat cell hormone that has immense potential as a therapeutic target for a multitude of obesity-associated diseases including type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular diseases. The adiponectin gene is located in chromosome 3q27, a susceptibility locus for type 2 diabetes and metabolic disorders. Increased circulating levels of adiponectin are associated with improvement in the metabolic syndrome and reductions are strongly predictive of diabetes risk. Extensive efforts have been made to understand how adiponectin levels can be elevated. The complex posttranslational processing and secretion of adiponectin provides a rich area where pharmacologic manipulation may be developed to increase adiponectin levels in humans. Circulating adiponectin levels are increased by many commonly used drugs, such as statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, and thiazolidinediones providing an important opportunity to gain insight into the mechanisms underlying their effects. This review describes the relationship among obesity, type 2 diabetes and adiponectin, we discuss the specific functions in tissues and cells of adiponectin, with emphasis on the regulation of adiponectin signaling pathways, as well as possible pathways of signaling involved in metabolic regulation.

KEYWORDS: Adiponectin; Obesity; Type 2 diabetes; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases.

¹ División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

² Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ISSEMyM, Ecatepec, Estado de México.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Recibido: 6 de agosto 2018

Aceptado: 29 de octubre 2018

Correspondencia

José Enrique Martínez Hernández
jenriquemh18@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM y col. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):389-396. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2448>

ANTECEDENTES

La obesidad, definida por la Organización Mundial de la Salud como exceso de tejido adiposo –en particular el tejido adiposo visceral– que se acumula en una cantidad tal que la salud puede verse afectada de manera adversa,¹ se ha convertido en un importante problema de salud mundial porque se asocia con varias enfermedades, entre las que se incluyen: resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, aterosclerosis y cardiopatía isquémica; que reducen la esperanza de vida y, en conjunto, tienen enormes consecuencias económicas y sociales.² La evidencia indica que la obesidad está causalmente vinculada con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que contribuye a la aparición de trastornos relacionados con la obesidad, en particular con la disfunción metabólica.³

Está bien establecido que el tejido adiposo no sólo está implicado en el almacenamiento de energía, sino que también funciona como órgano endocrino que secreta diversas sustancias bioactivas denominadas en conjunto adipocinas. La expresión desregulada de estos factores, causada por el exceso de adiposidad y la disfunción de los adipocitos, se ha relacionado con la patogénesis de diversas enfermedades.⁴

Adipocinas

El tejido adiposo se ha considerado tradicionalmente un órgano de almacenamiento de energía a largo plazo, pero ahora se sabe que tiene un papel clave en la integración del metabolismo sistémico. Esta función metabólica está mediada, en parte, por su capacidad de secretar numerosas proteínas. Los factores que son secretados por el tejido adiposo se denominan colectivamente adipocinas. La expresión de las adipocinas también puede variar según el sitio de depósito de tejido adiposo. Los dos depósitos

más abundantes son el tejido adiposo visceral y subcutáneo que producen perfiles únicos de adipocinas (**Figura 1**).

La producción de la mayor parte de las adipocinas está regulada positivamente en los sujetos obesos, donde estas proteínas proinflamatorias funcionan para promover enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad.

El exceso de adiposidad visceral se relaciona con aumento de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR), que se asocia con la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. De hecho, el aumento de las concentraciones de PCR y de su inductor interleucina 6 (IL-6) son predictivos de diabetes tipo 2 en diversas poblaciones. Además, las intervenciones destinadas a causar la pérdida de peso conducen a reducciones en las concentraciones de proteínas proinflamatorias, incluidas la PCR y la IL-6.⁵

Sin embargo, el tejido adiposo también secreta en menor cantidad adipocinas antiinflamatorias, como la adiponectina, que ha sido objeto de intensa investigación.

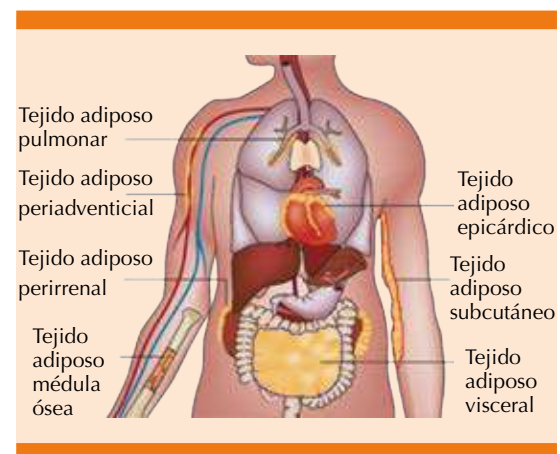


Figura 1. Depósitos de tejido adiposo.

Adiponectina

La adiponectina (también conocida como Acrp30, AdipoQ, apM1 o GBP-28)⁶⁻⁹ es una proteína de 244 aminoácidos y 30 kDa, secretada principalmente por el tejido adiposo. Fue identificada casi simultáneamente por cuatro grupos diferentes usando diversos enfoques. La adiponectina humana está codificada por el gen Adipo Q, que abarca 17 kb en el locus cromosómico 3q27. El gen para la adiponectina humana contiene tres exones, con el codón de inicio en el exón 2 y el codón de parada en el exón 3.^{10,11} El locus cromosómico 3q27 se ha identificado como una región que porta un gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico.^{12,13}

La adiponectina tiene un dominio similar al colágeno seguido por un dominio globular que es semejante al factor del complemento C1q. De manera similar a C1q, la adiponectina forma trímeros, a través de interacciones de los dominios de tipo colágeno, que pueden asociarse adicionalmente para formar oligómeros multiméricos estables. La adiponectina se secreta desde los adipocitos al torrente sanguíneo como tres complejos oligoméricos, que incluyen un trímero (67 kDa), un hexámero (140 kDa) y un multímero de alto peso molecular (300 kDa) que comprende al menos 18 monómeros, es posible detectar las tres formas en la sangre (**Figura 2**).^{14,15}

AdipoR1 y AdipoR2, dos receptores transmembrana estructuralmente relacionados, se han identificado como receptores de adiponectina funcionales. Son estructural y funcionalmente distintos de los receptores clásicos acoplados a proteína G (GPCR). A diferencia de otros GPCR reportados, AdipoR1 y AdipoR2 tienen una topología de membrana invertida con un extremo NH₂ citoplasmático y un dominio terminal COOH extracelular corto de aproximadamente 25 aminoácidos. AdipoR1 y AdipoR2

son codificados por genes situados en las regiones cromosómicas 1p36.13-q41 y 12p13.31, respectivamente. AdipoR1 es un receptor de alta afinidad para la adiponectina globular y de baja afinidad para adiponectina de longitud completa. Se expresa de forma ubicua, pero principalmente y en abundancia en el músculo esquelético. Asimismo, AdipoR2 reconoce principalmente adiponectina de longitud completa y se expresa predominantemente en el hígado.¹⁶

La concentración plasmática de adiponectina es alta (3 a 30 µg/mL) y depende de distintos factores. Se ha observado menor concentración de adiponectina en individuos obesos en comparación con individuos delgados. Estudios *in vitro* en adipocitos 3T3-L1 han mostrado que la producción de adiponectina se ve inhibida por factores proinflamatorios, como TNF e IL-6, así como por hipoxia y estrés oxidativo. Los agonistas del PPAR γ promueven la diferenciación de los adipocitos y la secreción de adiponectina se estimula en los adipocitos mediante la activación del PPAR γ .¹⁷

El incremento en el volumen del tejido adiposo observado en la obesidad se acompaña de otros cambios en las características biológicas habituales de éste, que se vuelve disfuncional. El depósito visceral de la grasa, la hipertrofia y cambio del perfil secretor de los adipocitos, junto con la infiltración del tejido adiposo por células inflamatorias son algunas de las características que determinan la comunicación alterada del tejido adiposo con otros órganos. Varias observaciones clínicas apoyan una asociación entre las concentraciones de adiponectina y la disfunción metabólica ligada a la obesidad: primero, las concentraciones plasmáticas de adiponectina se correlacionan negativamente con la acumulación de grasa visceral; segundo, las concentraciones plasmáticas de adiponectina disminuyen en pacientes con diabetes tipo 2, y tercero, las concentraciones altas de adiponectina se asocian con menor riesgo de diabetes tipo

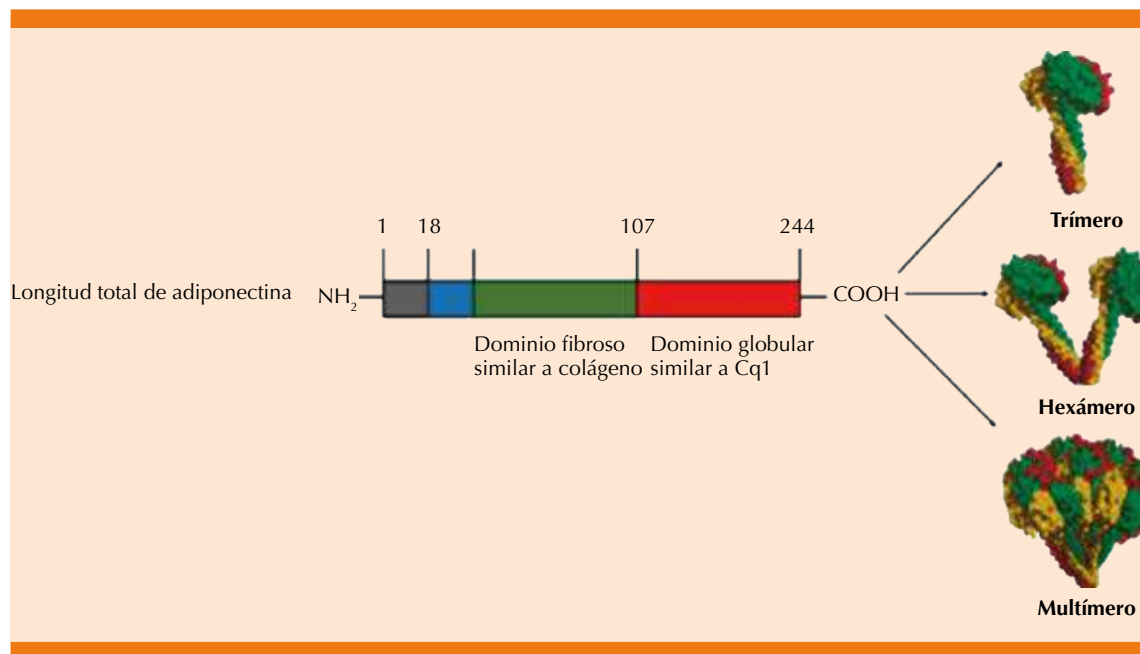


Figura 2. Estructura y dominios de la adiponectina.

2. Estas características hacen a la adiponectina única porque es expresada en concentraciones más altas por adipocitos funcionales, pero su expresión está regulada negativamente en los adipocitos disfuncionales, que se vinculan con la obesidad.^{18,19}

Adiponectina y metabolismo intermediario

La evidencia de modelos experimentales indica que la adiponectina protege contra la disfunción metabólica ligada a la obesidad. Se ha demostrado que la administración de adiponectina a ratones diabéticos reduce la hiperglucemia potenciando la actividad de la insulina; asimismo, cuando se administra a ratones obesos, aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular y reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos. En concordancia con estas observaciones, los ratones con deficiencia de adiponectina desarrollan resistencia a la insulina exacerbada por la dieta,

mientras que la sobreexpresión en ratones ob/ob transgénicos en el gen de adiponectina, mejora el metabolismo de la glucosa independientemente de la pérdida de peso.²⁰

Los efectos de la adiponectina en la sensibilidad a la insulina parecen estar mediados, en parte, por su capacidad de activar la proteína cinasa activada por AmP (AmPK) en el músculo esquelético y el hígado, porque la activación de AmPK conduce al aumento en la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa en el tejido muscular y la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado. Se piensa que la adiponectina media la activación de AmPK a través de interacciones con sus receptores de superficie celular: receptor de adiponectina 1 y receptor de adiponectina 2. En las células del músculo esquelético, se ha descubierto que la adiponectina aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular y la actividad de la proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina (CamKK), AmPK y sirtuina 1 (SIRT1), lo que

eleva la expresión y actividad del coactivador 1 α de PPAR γ (PPAR γ C1 α).²¹ **Figura 3**

Múltiples estudios en animales y humanos han demostrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina y la sensibilidad a la insulina.²²⁻²⁵ Esta correlación permanece incluso después del ajuste por la distribución del tejido adiposo.

De hecho, la disminución en las concentraciones de adiponectina parece identificar la resistencia a la insulina antes de la aparición de una diabetes manifiesta. Se observó en un estudio reciente que las concentraciones circulantes de adiponectina disminuyeron con la progresión de la resistencia a la insulina en monos rhesus genéticamente predispuestos a padecer resistencia a la insulina. Esta disminución en la adiponectina precedió a la aparición de hiperglucemia manifiesta.²³ Asimismo, la administración de adiponectina

a ratones ha demostrado inducir la pérdida de peso, revertir la hiperlipidemia y la hiperglucemia y disminuir los marcadores de inflamación vascular.²⁶⁻²⁸

Un estudio en adultos jóvenes no diabéticos mostró disminución en las concentraciones de adiponectina asociadas con aumento de las concentraciones de glucosa en ayunas y los índices de HOMA.^{29,30} Otros estudios han demostrado que las concentraciones más altas de adiponectina se relacionan con riesgo reducido de diabetes tipo 2 en múltiples grupos étnicos.³¹⁻³³

Tratamientos experimentales

Debido al amplio potencial benéfico y terapéutico en humanos, la adiponectina se ha convertido en el tema de intensa investigación preclínica en los últimos años. La manipulación preclínica de la adiponectina plasmática

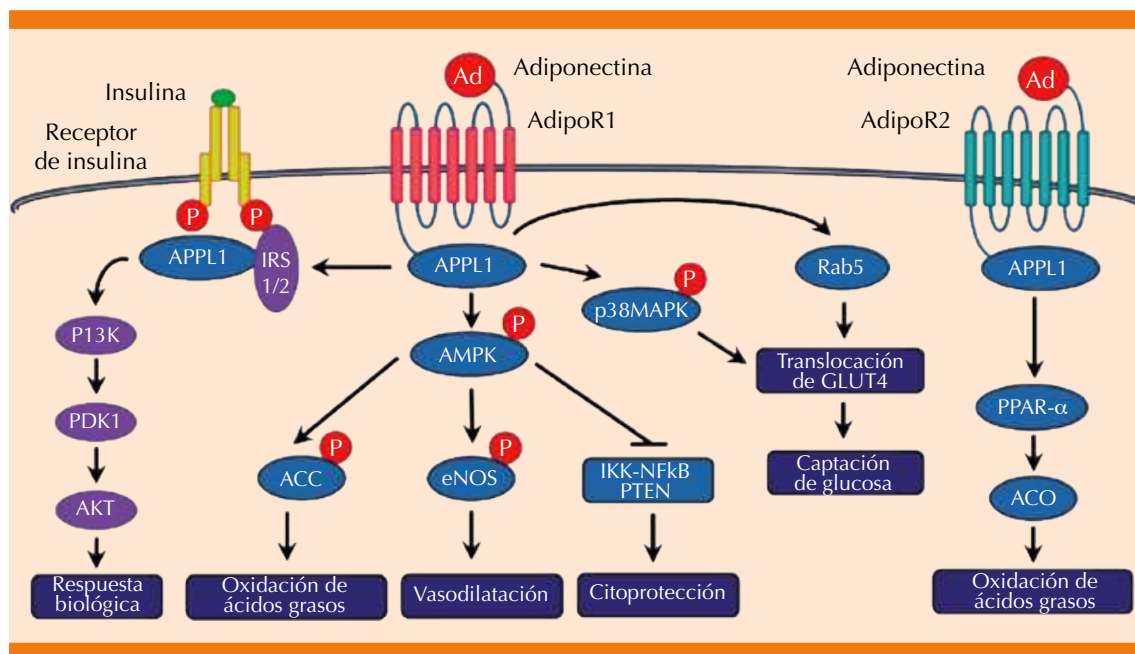


Figura 3. Vías de señalización de la adiponectina a través de AdipoR1 y AdipoR2.

Basada en: Ruan H, et al. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016;8:101-109.

circulante se ha planteado en dos enfoques: la administración de adiponectina recombinante o el aumento farmacológico de la producción endógena de adiponectina. Sin embargo, ha habido una serie de dificultades en la producción de adiponectina recombinante porque la adiponectina de longitud completa producida a través de ingeniería genética en bacterias carece de modificaciones postraduccionales críticas, por lo que es virtualmente inactiva y requiere que se produzca adiponectina de longitud completa en cultivo de células de mamífero, un proceso que generalmente no es factible para la producción farmacéutica a gran escala. Debido a las dificultades inherentes en la producción de adiponectina recombinante, combinadas con su semivida circulante breve prevista una vez administrada, el desarrollo de una estrategia exitosa para su administración terapéutica se ha vuelto bastante desafiante.³⁴ En consecuencia, los esfuerzos para aumentar las concentraciones de adiponectina se han centrado en aumentar la producción de adiponectina endógena por el tejido adiposo. El éxito de esta táctica, sin embargo, es críticamente dependiente de nuestra comprensión de los mecanismos celulares subyacentes a la biosíntesis y la secreción de adiponectina.

Se ha observado que muchos medicamentos existentes aumentan las concentraciones de adiponectina, incluyendo las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazolidinedionas. Gran parte del mecanismo por el que estos medicamentos aumentan la adiponectina no está claro, pero la comprensión de estos mecanismos puede indicar el camino a futuras terapias dirigidas para aumentar la adiponectina.

Perspectivas

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han marcado un progreso en la exploración del mecanismo fisiológico

a través del cual la adiponectina ejerce su acción. En particular, el conocimiento de las funciones pleiotrópicas de la adiponectina se ha ido acumulando rápidamente. Sin embargo, muchas preguntas deben abordarse antes de que la adiponectina pueda usarse como un objetivo terapéutico potente. Por ejemplo, la existencia de diferentes isoformas oligoméricas de adiponectina y sitios de producción, el dimorfismo sexual en la concentración de adiponectina, la distribución de isoformas oligoméricas y la identificación de múltiples receptores con afinidad diferente por oligómeros de adiponectina se suman a la complejidad de las acciones de adiponectina en una serie de procesos y enfermedades. Sin embargo, los estudios en modelos animales de diabetes, obesidad y aterosclerosis demostraron claramente que la adiponectina puede tener efectos benéficos en esos estados de enfermedad.

CONCLUSIONES

La adiponectina es una hormona derivada del tejido adiposo que parece desempeñar un papel decisivo en la protección contra la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Se cree que la disminución de las concentraciones de adiponectina juega un papel central en el desarrollo de la diabetes tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares en humanos. La investigación en humanos y modelos animales ha demostrado consistentemente el papel de la adiponectina como un importante regulador fisiológico de la sensibilidad a la insulina, la glucosa y el metabolismo de los lípidos, así como la homeostasia cardiovascular. Estudios recientes realizados en modelos humanos y animales de obesidad, diabetes y aterosclerosis han reportado el posible papel de la adiponectina y los receptores de adiponectina en el tratamiento de estas enfermedades metabólicas. Como la producción de adiponectina endógena se ve afectada como efecto de la obesidad

y las enfermedades relacionadas, un enfoque terapéutico práctico es recurrir a intervenciones farmacológicas o dietéticas para restablecer la capacidad del tejido adiposo en la secreción de adiponectina. Aunque la administración directa de adiponectina ha demostrado mejorar la resistencia a la insulina y la aterosclerosis en modelos animales, no se han realizado ensayos en humanos, se necesitan ensayos clínicos para mostrar los beneficios causados por la elevación en las concentraciones de adiponectina *per se*. En el futuro, esta estrategia probablemente pueda servir como enfoque terapéutico potencial, novedoso e innovador para el tratamiento de las enfermedades metabólicas.

REFERENCIAS

1. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva, 1997.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/>. Cited 02 March 2018.
3. Apovian CM. The obesity epidemic--understanding the disease and the treatment. *N Engl J Med* 2016;374:177-9.
4. Berg H, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-949.
5. Esposito, K. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804.
6. Schere 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.
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apm1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
8. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
9. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
10. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (gbp28). *Gene* 1999;229:67-73.
11. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000;24:861-868.
12. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:14478-14483.
13. Mori Y, Otake S, Dina C, Yasuda K, Populaire CL, Lecoecur CC, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002;51:1247-1255.
14. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MRS, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:2005-2010.
15. Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, Khan T, Rajala MW, Follenzi A, et al. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention. *Mol Cell Biol* 2007;27:3716-3731.
16. 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;423:762-769.
17. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56:901-911.
18. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.
19. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Adipocyte dysfunction in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes. *Int J Exp Pathol* 2014;95:86-94.
20. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol* 2011;6:275-97.
21. Deepa SS, Zhou L, Ryu J, Wang C, Mao X, Li C, et al. Ap1 mediates adiponectin-induced Ikb1 cytosolic localization through the PP2A-PKCzeta signaling pathway. *Mol Endocrinol* 2011;25:1773-1785.
22. Berg AH, Du Combs TPX, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-953.
23. Combs TP, Wagner JA, Berger J. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143:998-1007.
24. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-1133.
25. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJYU, Hilner JE, Ginge-rich R. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and

- insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-498.
26. 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.
 27. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-538.
 28. 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;86:1930-1935.
 29. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126-1133.
 30. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Hiler JE, Gingerich R. Serum adiponectin in young adults – interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-498.
 31. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26:2015-2020.
 32. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-58.
 33. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-228.
 34. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, Luby- Phelps K, Scherer PE. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes* 2009;58:1961-1970.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.