

ADIPONECTINA, DOENÇA CARDIOVASCULAR E SUAS RELAÇÕES COM O EXERCÍCIO FÍSICO: REVISÃO NARRATIVA

ADIPONECTIN, CARDIOVASCULAR DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH PHYSICAL EXERCISE: A NARRATIVE REVIEW

RESUMO

Marcelo Trotte Motta¹
Filipe Ferrari^{2,3}

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, BA, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, RS, Brasil.
3. Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência:
Filipe Ferrari. Rua Ramiro Barcelos,
2.350. Porto Alegre, RS, Brasil.
90035-903 . ferrari.filipe88@cardiol.br

Recebido em 13/11/2018,
Aceito em 13/12/2018

Há uma estreita relação entre os níveis circulantes de adiponectina, resistência à insulina e risco cardiovascular. As evidências disponíveis que avaliaram a relação entre adiponectina e exercício físico apresentam algumas controvérsias. Estudos recentes mostraram que o treinamento aeróbico não altera os níveis de adiponectina sem que haja redução significativa no peso corporal; outros estudos mostram que uma modesta perda de peso, em conjunto com treinamento aeróbico, melhora de forma importante os níveis dessa proteína – inclusive se não houver alteração no peso. Por outro lado, foi documentado que o treinamento aeróbico aumenta níveis de adiponectina até mesmo se houver ganho de peso. Motivado por tais discordâncias, o objetivo desta revisão narrativa foi apresentar e discutir a relação entre adiponectina e doenças cardiovasculares, bem como a possível influência do exercício físico nas concentrações sanguíneas de adiponectina e a sua associação com a melhora do estado glicêmico.

Descritores: Adiponectina; Exercício Físico; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

There is a close relationship between circulating levels of adiponectin, insulin resistance and cardiovascular risk. The available evidence that evaluated the relationship between adiponectin levels and physical exercise is somewhat controversial. Recent studies have shown that aerobic training does not alter adiponectin levels without significant reduction in body weight; other studies show that modest weight loss, along with aerobic training, significantly improves the levels of this protein – even if there is no change in weight. On the other hand, it has been documented that aerobic training increases levels of adiponectin even if there is weight gain. Motivated by such inconsistencies, the purpose of this narrative review was to present and discuss the relationship between adiponectin and cardiovascular diseases, as well as the possible influence of physical exercise on blood concentrations of adiponectin and its association with improved glycemic status.

Keywords: Adiponectin; Exercise Physical; Cardiovascular Diseases.

INTRODUÇÃO

Atualmente, reconhece-se o tecido adiposo como um importante estoque de energia, bem como um órgão que secreta uma variedade de substâncias bioativas com funções parácrinas, autócrinas e endócrinas, incluindo: leptina, TNF- α (fator de necrose tumoral alpha), PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio 1) e adiponectina, denominadas, coletivamente, de adipocinas.^{1,2}

A associação entre os níveis circulantes de adiponectina e o exercício físico vem sendo extensivamente pesquisada. Recentemente, uma meta-análise sugeriu que o treinamento físico, principalmente o aeróbico, aumenta os níveis de adiponectina.³ Este fato pode ser considerado como de importância clínica, uma vez que a adiponectina apresenta mecanismos que protegem o sistema cardiovascular e reduz o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2.⁴

ADIPONECTINA: ESTRUTURA MOLECULAR

A adiponectina é uma proteína composta por 244 aminoácidos e quatro domínios: uma região variável com 27 aminoácidos, um domínio globular na região C-terminal, uma sequência sinalizadora na região N-terminal e um domínio tipo-colágeno.⁵ Sua concentração plasmática varia entre 5 e 30 $\mu\text{g/mL}$, o que representa 0,05% das proteínas plasmáticas totais.⁶

Ela pode existir como forma completa (*full-length*) – sendo gerada a partir de monômeros, apresentando-se em três formas: trímeros de baixo peso molecular, hexamêmeros de médio peso molecular e multímeros (com 12-18 monômeros) de elevado peso molecular⁷ – e também na forma de pequenos fragmentos globulares. Entretanto, estes últimos

são encontradas em pequenas quantidades na circulação, resultante da clivagem proteolítica da adiponectina completa pela elastase secretada pelos monócitos ativados e pelos neutrófilos.⁸ As três formas multiméricas são encontradas na circulação, associadas com várias proteínas séricas, recentemente caracterizadas em humanos.⁹

Uma vez que monômeros não são frequentemente encontrados na circulação, sugere-se que a atividade biológica da adiponectina se deva principalmente aos multímeros de elevado peso molecular.¹⁰

ADIPONECTINA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O interesse acerca da pesquisa sobre adiponectina permaneceu baixo até os anos 1999-2000, quando associou-se a obesidade aos baixos níveis circulantes desta proteína – fenômeno conhecido como hipoadiponectinemia, com efeitos danosos ao metabolismo glicídico e à doença arterial coronariana.¹¹ Ademais, estudos epidemiológicos conduzidos em humanos identificaram a hipoadiponectinemia como um fator de risco independente para doença cardiovascular.^{12,13} Em 1999, a ação antiaterosclerótica da adiponectina foi demonstrada através dos mecanismos de inibição da adesão de monócitos nas células endoteliais aórticas e supressão da transformação dos macrófagos para células espumosas.¹⁴

As doenças cardiovasculares se desenvolvem por interação de diversos fatores ambientais e genéticos, promovendo a aterosclerose.¹⁵ A elevação da suscetibilidade para a aterosclerose surge do desequilíbrio de atividades pró-aterogênicas e anti-aterogênicas.¹⁶ Apesar da natureza dos componentes genéticos deste processo ainda ser pouco conhecida, existe a hipótese de que a variabilidade de genes que modulam as respostas da parede arterial aos danos ateroscleróticos desempenhe um importante papel para este desfecho.¹⁷

Como já mencionado, a síntese e secreção de diversas citocinas pelo tecido adiposo contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹⁸ Dentre estas, a adiponectina tem sido extensivamente estudada devido ao seu efeito antiaterogênico,^{19,20} relacionando-se à sensibilidade insulínica, oxidação de ácidos graxos livres e inibição da inflamação.²¹ Portanto, a hipoadiponectinemia apresenta-se em condições como a síndrome metabólica, agravando o risco cardiovascular.²²

Diversos estudos clínicos recentes suportam a ideia de uma relação direta entre a hipoadiponectinemia e o surgimento de complicações vasculares nos seres humanos. Por exemplo, demonstrou-se que este estado favorece a disfunção endotelial nas artérias coronárias, independente da resistência à insulina, índice de massa corporal e dislipidemia.²³

Em concordância, modelos animais com deficiência de adiponectina tornam-se mais expostos ao prejuízo na vasodilatação endotélio-dependente e hipertensão arterial sistêmica. Em coelhos, a adiponectina mediou uma atenuação significativa da placa aterosclerótica na aorta abdominal – associada com a diminuição da expressão de moléculas de adesão (incluindo a molécula de adesão vascular-1, VCAM-1; e molécula de adesão intercelular-1, ICAM-1), criando grande entusiasmo acerca desta proteína.²⁴

Portanto, além dos reconhecidos efeitos benéficos sobre a sensibilidade à insulina e o metabolismo lipídico, a adiponectina exerce múltiplos efeitos vasoprotetores através da sua ação sobre o sistema vascular, incluindo células endoteliais, monócitos, macrófagos, leucócitos, plaquetas e proteínas de membrana externa, formação de placas e desenvolvimento de trombose.²⁵

SECREÇÃO DA ADIPONECTINA

A secreção da adiponectina é regulada por substâncias que incluem a insulina, como mostrado em alguns estudos realizados a partir da cultura de adipócitos 3T3-L1 e gordura visceral humana.^{26,27} Em contraste, Fasshauer et al.²⁸ mostraram uma relação inversa, isto é, havia diminuição dos níveis de RNAm de adiponectina nos adipócitos 3T3-L1 e uma associação entre hiperinsulinemia e hipoadiponectinemia. Desta maneira, os mecanismos relacionados à síntese e secreção de adiponectina regulados pela insulina ainda não estão devidamente esclarecidos.⁸

O TNF- α promove significativa diminuição da síntese e secreção da adiponectina dos adipócitos 3T3-L1, suprimindo o promotor do seu gene.²⁹ No que diz respeito às catecolaminas, existem estudos que relacionam os agonistas β -adrenérgicos e os análogos do AMPc à inibição da expressão e liberação de adiponectina.³⁰ Glicocorticóides, interleucina-6 (IL-6) e endotelina 1 (ET-1) também acarretaram o mesmo efeito.³¹

MECANISMOS DE AÇÃO DA ADIPONECTINA

A adiponectina atua em receptores denominados de adipoR1 e adipoR2.³² O primeiro é amplamente expresso nas células hepáticas e musculares esqueléticas; o segundo é principalmente expresso no fígado, mas apresenta-se também em macrófagos e monócitos e, por fim, ambos se expressam no hipotálamo e no núcleo paraventricular.³

Há duas vias de sinalização após a atuação da adiponectina em seus receptores específicos: uma mediada pela ativação dos receptores PPAR- α e outra pela cinase ativada pelo AMP (5'-AMP-activated protein kinase; AMPK). Nas células hepáticas, o adipoR1 ativa a AMPK que, por consequência, inibe as expressões de genes envolvidos na gliconeogênese e na lipogênese, ao passo que o adipoR2 promove poucos efeitos no que diz respeito à produção de glicose.³³ Entretanto, através da ativação dos receptores PPAR- α , o receptor adipoR2 promove a oxidação de ácidos graxos, porém não se observa este mesmo resultado com a estimulação do adipoR1.³⁴

No músculo esquelético, a ligação da adiponectina ao adipoR1 provoca interação deste receptor com a proteína APPL-1, uma GTPase (*Rab5 small GTPase effector*), promovendo a translocação do glut-4, responsável pela difusão facilitada da glicose, o que contribuiria para o aumento da sensibilidade à insulina.³⁵

Nos receptores nucleares PPAR- α , as adiponectinas atuam e promovem a expressão de vários genes relacionados ao metabolismo lipídico, conduzindo, conseqüentemente, à oxidação dos ácidos graxos.³⁶ Isto gera melhora na sensibilidade à insulina, evitando o acúmulo de lipídios na musculatura esquelética.³⁷

A atuação subcelular nas células endoteliais abrange a AMPK e proteína cinase A do AMP cíclico (cAMP/protein kinase A; cAMP-PKA), o que provoca a produção de óxido

nítrico através de vias dependentes da PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), mecanismo que envolve a ativação da eNOS (enzima óxido nítrico sintase) através da fosforilação pela AMPK. Ocorre também ativação do cAMP-PKA, provocando inibição da ativação do fator nuclear NF-κB. Este processo atenua as vias inflamatórias mediadas pelo TNF-α e inibe a adesão celular de células inflamatórias.³⁸

Nas células musculares lisas, a adiponectina inibe a proliferação celular através da ligação direta aos diferentes fatores de crescimento, promovendo inibição dos mesmos, principalmente o fator de crescimento derivado de plaquetas-BB (*platelet-derived growth factor BB*; PDGF-BB), o fator de crescimento dos fibroblastos (*fibroblast growth factor*; FGF) e o *heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor* (HB-EGF).³⁹

Nas células cardíacas, expressos em quantidades semelhantes ao que se encontra nas células musculares esqueléticas, observam-se receptores adipoR1 e adipoR2, e a ligação da adiponectina aos seus receptores específicos ativa a AMPK, fator que provoca diminuição da apoptose. Ocorre ainda, inibição da hipertrofia cardíaca, dirigida pela ET-1 e pela ciclooxigenase 2 (COX-2); por fim, ocorre a inibição da produção do TNF-α.⁴⁰

ADIPONECTINA E APLICAÇÕES AOS ASPECTOS CARDIOVASCULARES

Em níveis vasculares, a adiponectina desempenha uma importante ação antiinflamatória, devido aos seguintes mecanismos: indução da produção de citocinas anti-inflamatórias – como a interleucina-10 (IL-10) – e o antagonista do receptor interleucina-1 (IL-1) nos monócitos e macrófagos, e a supressão da produção de interferon gama (INF-γ) pelos macrófagos estimulados pelo lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Através da secreção da IL-10 e estímulo à expressão do inibidor da metaloproteinase-1 (MMP-1), a adiponectina tem um papel relevante, também, na estabilização da placa aterosclerótica.⁴¹

Além disto, a adiponectina inibe a expressão de receptores *scavenger* de classe A (SRA), reduzindo conseqüentemente o acúmulo intracelular de lipídios e promovendo diminuição da ação da enzima acil-CoA colesterol-aciltransferase-1 (ACAT-1) – cujo papel é o de catalisar a formação de éster de colesterol.⁴²

No que tange à regulação dos níveis lipídicos, a hipoadiponectinemia está relacionada a um acúmulo de lipídios no fígado e elevação nos níveis circulantes de VLDL e quilomícrons.⁴³ Em verdade, a adiponectina aumenta a expressão da apolipoproteína A (apo-A) e a atividade da lipase lipoprotéica (LPL),⁴⁴ duas proteínas cruciais ao processo catabólico de lipoproteínas ricas em triglicérides, tanto no tecido adiposo quanto no músculo esquelético; entretanto, a hipoadiponectinemia promove aumento da atividade da lipase hepática, diminuindo os níveis de HDL-c, com conseqüente aumento nos níveis de LDL pequenas e densas.⁴⁵ É amplamente aceito e documentado na literatura a relação direta entre LDLs pequenas e densas e aumento do risco cardiovascular.

ADIPONECTINA E EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico, sabidamente, aumenta o fluxo sanguíneo no músculo esquelético, promovendo melhoria na captação de glicose – devido também a fatores como maiores concentrações de Glut-4 – e a sensibilidade à insulina.⁴⁶ O gasto calórico advindo da prática do exercício físico promove redução da gordura

corporal, sobretudo a andróide (abdominal), devido ao grande número de receptores β-adrenérgicos no local, mais suscetíveis à lipólise.⁴⁷ Conseqüentemente, há redução na resistência insulínica e no processo inflamatório promovido pelo excesso de gordura.

A adiponectina, em conjunto com o exercício físico, influencia o metabolismo glicídico, bem como as concentrações sanguíneas de insulina.⁴⁸ Ocorre aumento na expressão do gene dos receptores AdipoR1 e AdipoR2 no músculo esquelético humano em resposta ao exercício físico, entretanto, a restrição calórica não promove modificações na expressão dos receptores no tecido adiposo.³⁴ Por outro viés, relata-se que indivíduos obesos tendem a apresentar níveis mais elevados de AdipoR1, como forma compensatória aos níveis reduzidos de adiponectina sérica, comparados às pessoas eutróficas.⁴⁹

Alguns estudos relacionam os efeitos do exercício físico sobre a sensibilidade insulínica às concentrações sanguíneas de adiponectina e/ou de seus receptores.^{34,50} Exercícios de alta intensidade proporcionam redução nas concentrações sanguíneas de adiponectina imediatamente após a atividade, mas sem alterações nos níveis de insulina.⁵¹ Já os exercícios de intensidade moderada têm sido relacionados à inalteração nas concentrações de adiponectina e à redução dos níveis de insulina.⁵⁰ Contudo, a resposta da adiponectina ao exercício agudo é diferente em indivíduos treinados e destreinados.⁵²

EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO E CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE ADIPONECTINA

Punyadeera et al.⁵³ mostraram que após prática de exercício agudo não houve alteração nos níveis de expressão tanto de adipoR1 como de adipoR2 no músculo esquelético de voluntários saudáveis. Todavia, o exercício aeróbico de alta ou baixa intensidade (75% ou 50% do VO₂ pico) aumentou os níveis de adiponectina imediatamente após uma sessão aguda de treinamento, mantendo-se elevado após 30 minutos, em homens inativos e com obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 102cm). Para prolongar este efeito por um-três dias, foram suficientes apenas três sessões de exercício semanais. É importante salientar que isto ocorreu na ausência de qualquer alteração no peso ou circunferência da cintura, fortalecendo a hipótese de que o exercício traz benefícios indiscutíveis, independente de mudanças na composição corporal.⁵⁴

Em consonância com estes achados, Kriketos et al.⁵⁵ relataram que uma semana de treinamento aeróbico resulta em aumento dos níveis de adiponectina em homens obesos. Entretanto, Numao et al.⁵¹ sugerem uma relação direta entre os níveis de adiponectina imediatamente após a cessação do exercício aeróbico e a sua intensidade: há redução significativa após exercício em alta intensidade, ao passo que não se nota alteração após o exercício em intensidade baixa.

As razões para estas discrepâncias não estão perfeitamente claras. Porém, uma hipótese que não se pode descartar diz respeito às etnias das amostras: os participantes do estudo de Saunders et al.⁵⁴ eram quase exclusivamente brancos, enquanto que aqueles envolvidos no estudo de Numao et al.⁵¹ eram japoneses. A relevância destes dados reside no fato de que a adiponectina circula em isoformas de pesos moleculares diferentes, e as proporções relativas destas isoformas são distintas em cada etnia.⁵⁶

Ainda analisando homens com sobrepeso, reportou-se que uma sessão de 45 minutos de exercício aeróbico submáximo (65% do VO₂máx) não resultou em mudanças significativas na adiponectina até 48 horas pós-exercício.⁵⁰

Por fim, foi demonstrado que o exercício agudo resulta em mudanças rápidas na transcrição do PGC-1 α (coativador do PPAR γ) no músculo esquelético. Esta via estabelece uma ligação entre o exercício agudo e a produção de adiponectina a nível do miócito.⁵⁴

EXERCÍCIO FÍSICO CRÔNICO E CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE ADIPONECTINA

Pesquisadores demonstraram que o exercício físico crônico (por dois meses) altera o nível de receptores de adiponectina em ratos KKAY. A expressão do RNAm para adipoR1 no músculo esquelético e no fígado estava aumentada; enquanto o nível de RNAm para adipoR2 era menor no fígado do grupo de exercício físico, em comparação com o grupo controle. Além disso, no grupo de intervenção, a expressão do RNAm da enzima acil-CoA oxidase (ACO) e carnitina-palmitoil transferase 1 (CPT-1) foi maior no fígado, mas não no músculo esquelético.⁵⁷

Um estudo recente sugeriu que o exercício aeróbico moderado (por um período de três meses) pode modular a expressão de RNAs para adipoR1 e adipoR2 em células mononucleares do sangue periférico. De fato, foi encontrado um aumento significativo nos níveis de RNAm de adipoR1 e adipoR2 nestas células, juntamente com o aumento da sensibilidade à insulina e adiponectina de alto peso molecular.⁵⁴

Haja visto a popularização que medeia o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), pesquisadores avaliaram as respostas de dois meses de HIIT em ratos obesos. O HIIT foi capaz de aumentar a sensibilidade à insulina induzida pela obesidade, prevenindo a hipoadiponectinemia. Ademais, observou-se que este tipo de treinamento reverteu uma tendência de queda, advinda de uma dieta rica em gordura, do adipoR1 e das proteínas AMPK/SIRT-1.⁵⁸ Baseado nessas premissas, o HIIT parece ser uma estratégia eficiente para combater complicações metabólicas.

Em consonância com estes resultados, ao se comparar três meses de exercício intervalado moderado (MIIT) com o HIIT em adolescentes obesas, os níveis de adiponectina foram aumentados e o percentual de gordura reduzido em ambos os grupos. No entanto, as mudanças mais significativas foram observadas no grupo HIIT.⁵⁹ Dessa maneira, a intensidade do exercício físico parece influenciar diretamente as concentrações séricas de adiponectina.

Apesar de vários estudos relatarem que o treinamento aeróbico não altera os níveis de adiponectina sem que haja redução significativa no peso corporal,⁶⁰⁻⁶² um estudo mostrou que uma pequena perda de peso, em conjunto com exercício aeróbico, melhorou de forma importante os níveis de adiponectina – inclusive se não houver alteração no peso;⁶³ enquanto outros autores demonstraram que o exercício aeróbico aumenta níveis de adiponectina até mesmo se houver ganho de peso.⁶⁴ As discrepâncias nestes resultados podem ocorrer devido a variações genéticas em diferentes populações.

Evidenciou-se, também, que o treinamento aeróbico leva à diminuição nos níveis de proteína C-reativa (PCR), IL-6 e leptina.⁶⁵

Desta forma, o exercício aeróbico regular reduz o risco de doença cardíaca, através das melhorias nos mecanismos antiinflamatórios.

Recentemente, Kishida et al.⁶⁶ relataram uma relação de proporcionalidade inversa entre a gordura visceral e a adiponectina em obesos. De acordo, outro estudo traz que, após indivíduos obesos e resistentes à insulina seguirem alguns meses de dieta e treinamento aeróbico, os seus níveis de gordura visceral diminuíram as mudanças na distribuição de tecido adiposo estão relacionadas com alterações na secreção de adipocinas e os níveis de adiponectina aumentaram.⁶⁷

Ainda sobre o papel da dieta, avaliaram-se os efeitos da associação de exercício aeróbico com uma dieta calórica de baixo nível glicêmico e uma de alto teor glicêmico. Os resultados sugeriram que o treinamento físico, independente de redução na dieta, altera favoravelmente a secreção de adiponectina e leptina, possivelmente devido a uma diminuição no tamanho celular dos adipócitos.⁶⁷

Evidências sugerem que a acumulação de gordura visceral intra-abdominal pode levar a adipócitos disfuncionais, resultando em doença metabólica.

Em contraste, uma recente meta-análise com 14 ensaios clínicos randomizados e 824 pacientes diabéticos tipo 2, não encontrou associação entre o exercício aeróbico e aumento nos níveis de adiponectina.⁶⁸ Para compreender estes resultados, devem-se levar em consideração as diferenças de idade, sexo, protocolo de treinamento, intensidade e duração do programa de exercício.

A quantidade de treinamento pode ser um fator importante para o desfecho com relação aos níveis de adiponectina e marcadores inflamatórios no plasma (CRP, IL-6 e TNF- α). O treinamento físico aeróbico regular e de longo prazo conduziu à melhora significativa nesses parâmetros.⁶⁹ Estes resultados foram corroborados pelos achados de Yoshida et al.,⁷⁰ que revelaram um aumento de 51% na adiponectina após quatro meses de exercício moderado em pacientes dislipidêmicos e eutróficos.

Os efeitos do exercício, de forma isolada, sobre a concentração de adiponectina ainda são inconsistentes. Diversos estudos não encontraram alteração nos níveis de adiponectina com treinamento físico. Entre estes, o tempo de medição da adiponectina foi descrito como sendo 24h após o último exercício em alguns, ao passo que não foi mencionado em outros. Portanto, não se pode descartar a possibilidade de que este fato tenha contribuído para a inconsistência dos resultados.

CONCLUSÃO

Baseado nos estudos analisados, ainda não há um consenso estabelecido entre o melhor tipo de treinamento físico, redução ou não do peso corporal e os níveis circulantes de adiponectina. Dessa forma, estudos mais robustos são necessários para uma resposta mais fidedigna. Entretanto, sabe-se que as pessoas com sobrepeso ou obesidade estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças crônicas e inflamatórias, e que o exercício físico é o melhor tratamento não farmacológico – e também preventivo – contra essas enfermidades.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. FF e MTM participaram ativamente de todo processo do presente trabalho. MTM, FF. Contribuição substancial na concepção ou desenho do trabalho e aprovação final da versão do manuscrito a ser publicado.

REFERÊNCIAS

1. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013; 9(2):191–200.
2. Giralt M, Cereijo R, Villarroya F. Adipokines and the Endocrine Role of Adipose Tissues. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;233:265–82.
3. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Horm Metab Res*. 2017;49(3):164–173.
4. Yamamoto S, Matsushita Y, Nakagawa T, Hayashi T, Noda M, Mizoue T. Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutr Diabetes*. 2014; 4 e130.
5. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes*. 2015; 6(1): 151–66.
6. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 658913.
7. Kim JA, Nuñez M, Briggs DB, Laskowski BL, Chhun JJ, Eleid JK, et al. Extracellular conversion of adiponectin hexamers into trimers. *Biosci Rep*. 2012; 32(6): 641–52.
8. Chen HT, Tsou HK, Chen JC, Shih JM, Chen YJ, Tang CH. Adiponectin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes monocyte adhesion in human synovial fibroblasts. *PLoS One*. 2014;9(3):e92741.
9. Liu M, Liu F. Regulation of Adiponectin Multimerization, Signaling and Function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(1): 25–31.
10. Maia-Fernandes T, Roncon-Albuquerque R Jr, Leite-Moreira AF. Cardiovascular actions of adiponectin: pathophysiological implications. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(11):1431–49.
11. Hong SB, Lee JJ, Kim SH, Suh YJ, Han JY, Kim YS, et al. The effects of adiponectin and inflammatory cytokines on diabetic vascular complications in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;111:58–65.
12. Lee SH, Hong HR, Han TK, Kang HS. Aerobic training increases the expression of adiponectin receptor genes in the peripheral blood mononuclear cells of young men. *Biol Sport*. 2015;32(3):181–6.
13. Lian K, Guo X, Huang Q, Tan Z, Xia C, Wang R, et al. Reduction Levels and the Effects of High-Molecular-Weight Adiponectin via AMPK/eNOS in Chinese Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(9):541–7.
14. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–8.
15. Reschen ME, Lin D, Chalisey A, Soilleux EJ, O'Callaghan CA. Genetic and environmental risk factors for atherosclerosis regulate transcription of phosphatase and actin regulating gene PHACTR1. *Atherosclerosis*. 2016;250:95–105.
16. Lusis AJ. Genetics of Atherosclerosis. *Trends Genet*. 2012;28(6):267–75.
17. Sheweita SA, Baghdadi H, Allam AR. Role of Genetic Changes in the Progression of Cardiovascular Diseases. *Int J Biomed Sci*. 2011;7(4): 238–48.
18. Choi KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(1):1–6.
19. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. Effects of Metabolic Risk Factors on Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Adiponectin by Adipocytes. *Circ J*. 2008;72:844–46.
20. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):263–9.
21. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013;417:80–4.
22. Davis SK, Gebreab SY, Xu R, Riestra P, Khan RJ, Sumner AE, et al. Association of adiponectin with type 2 diabetes and hypertension in African American men and women: the Jackson Heart Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:13.
23. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):85–9.
24. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:55–70.
25. Okamoto Y, Ishii S, Croce K, Katsumata H, Fukushima M, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):373–7.
26. 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.
27. Perrini S, Leonardini A, Laviola L, Giorgino F. Biological specificity of visceral adipose tissue and therapeutic intervention. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):277–86.
28. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(3):1084–9.
29. Wang Y, Wang H, Hegde V, Dubuisson O, Gao Z, Dhurandhar NV, et al. Interplay of pro- and anti-inflammatory cytokines to determine lipid accretion in adipocytes. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1490–8.
30. 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.
31. Sarvottam K, Yadav RK. Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res*. 2014;139(6):822–34.
32. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Nakamura Y, Hosaka T, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 2015;520(7547):312–6.
33. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1–2):1–12.
34. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Novartis Found Symp*. 2007;286:164–76; discussion 176–82, 200–3.
35. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):101–9.
36. 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.
37. Martinez Cantarin MP, Keith SW, DeLoach S, Huan Y, Falkner B. Relationship of adipokines with insulin sensitivity in African Americans. *Am J Med Sci*. 2011;342(3):192–7.
38. 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.
39. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem*. 2005;280(18):18341-7.
 40. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):531-8.
 41. 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.
 42. Furukawa K, Hori M, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa, 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.
 43. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):263-70.
 44. Ganguly R, Schram K, Fang X, Kim M, Rodrigues B, Thong FS, et al. Adiponectin increases LPL activity via RhoA/ROCK-mediated actin remodelling in adult rat cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2011;152(1):247-54.
 45. Tamang HK, Timilsina U, Singh KP, Shrestha S, Pandey B, Basnet S, et al. Assessment of adiponectin level in obese and lean Nepalese population and its possible correlation with lipid profile: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(Suppl 1):S349-54.
 46. Bradley H, Shaw CS, Bendtsen C, Worthington PL, Wilson OJ, Strauss JA, et al. Visualization and quantitation of GLUT4 translocation in human skeletal muscle following glucose ingestion and exercise. *Physiol Rep*. 2015;3(5). pii: e12375.
 47. De Glisezinski I, Crampes F, Harant I, Berlan M, Hejnova J, Langin D, et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am J Physiol*. 1998;275(6 Pt 1):E951-6.
 48. Hong HR, Jeong JO, Kong JY, Lee SH, Yang SH, Ha CD, et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014; 18(3): 277–85.
 49. Blüher M, Bullen JW, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating Adiponectin and Expression of Adiponectin Receptors in Human Skeletal Muscle: Associations with Metabolic Parameters and Insulin Resistance and Regulation by Physical Training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2310-6.
 50. Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros IG, Kouretas D, et al. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol*. 2006;97(1):122-6.
 51. Numao S, Katayama Y, Hayashi Y, Matsuo T, Tanaka K. Influence of acute aerobic exercise on adiponectin oligomer concentrations in middle-aged abdominally obese men. *Metabolism*. 2011;60(2):186-94.
 52. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Phillips SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(3):456-62.
 53. Punyadeera C, Zorenc AH, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, et al. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):427-36.
 54. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Després JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012;2012:148729.
 55. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*. 2004;27(2):629-30.
 56. Mente A, Razak F, Blankenberg S, Vuksan V, Davis AD, Miller R, et al. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1629-34.
 57. Huang H, Iida KT, Sone H, Yokoo T, Yamada N, Ajisaka R. The effect of exercise training on adiponectin receptor expression in KKAY obese/diabetic mice. *J Endocrinol*. 2006;189:643-53.
 58. Cho J, Kim S, Lee S, Kang H. Effect of Training Intensity on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(8):1624-34.
 59. Racil G, Ben Ounis O, Hammouda O, Kallel A, Zouhal H, Chammari K, et al. Effects of high vs. moderate exercise intensity during interval training on lipids and adiponectin levels in obese young females. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(10):2531-40.
 60. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005;54(11):1472-9.
 61. Damirchi A, Mehdizade R, Ansari MM, Soltani B, Babaei P. Effects of aerobic exercise training on visceral fat and serum adiponectin concentration in ovariectomized rats. *Climacteric*. 2010;13(2):171-8.
 62. Wang X, You T, Murphy K, Lyles MF, Nicklas BJ. Addition of Exercise Increases Plasma Adiponectin and Release from Adipose Tissue. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(11):2450-5.
 63. Moghadasi M, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S, Noroozi H, Pirooznia N. High-intensity endurance training improves adiponectin mRNA and plasma concentrations. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(4):1207-14.
 64. Lee KY, Kang HS, Shin YA. Exercise Improves Adiponectin Concentrations Irrespective of the Adiponectin Gene Polymorphisms SNP45 and the SNP276 in Obese Korean Women. *Gene*. 2013;516(2):271-6.
 65. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*. 2006;53(2):189-95.
 66. Kishida K, Kim KK, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kang HC, Shimomura I. Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(7):592-5.
 67. Kelly KR, Navaneethan SD, Solomon TP, Haus JM, Cook M, Barkoukis H, et al. Lifestyle-induced decrease in fat mass improves adiponectin secretion in obese adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(5):920-6.
 68. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014;63(3):431-40.
 69. Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biol Sport*. 2013;30(1):21-7.
 70. Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, et al. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(11):1160-6.