

Efectos metabólicos de las adipocinas en la diabetes

Erick Damián García González¹, Jazmín Guadalupe González Ruiz², Citlaly Martínez Banda³, Leticia Gabriela Marmolejo Murillo⁴, Elizabeth Sánchez Duarte⁵.

¹Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato.

ed.garciagonzalez@ugto.mx ¹

²Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad Autónoma Benito Juárez del Estado de Oaxaca.

j.gonzalezfv431@f-idiomas.edu.mx ²

³Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato.

c.martinezbanda@ugto.mx ³

⁴Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato.

lg.marmolejo@ugto.mx ⁴

⁵Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Universidad de Guanajuato.

elizabeth.sanchez@ugto.mx ⁵

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, que representa un problema de salud pública en todo el mundo. La resistencia a la insulina es un fenómeno metabólico muy importante en la fisiopatogénesis de la DM, ésta se define como la incapacidad de los tejidos de captar la glucosa para su adecuado aprovechamiento y puede aparecer por diversos factores. El estudio del tejido adiposo en el desarrollo de la DM ha tomado mucha importancia en los últimos años, pues anteriormente sólo se consideraba un reservorio energético, posteriormente se descubrió su capacidad de sintetizar una amplia gama de moléculas biológicamente activas, colectivamente llamadas "adipocinas". A estas moléculas se les han asignado múltiples funciones en las respuestas metabólicas e inflamatorias. Sin embargo, en condiciones patológicas, como en la DM, algunas adipocinas se han reconocido como biomarcadores que pueden ser perjudiciales o beneficiosos en el organismo y que desempeñan sus efectos actuando a través de vías endocrinas, paracrinas y autocrinas. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es presentar una descripción general de las principales adipocinas que contribuyen a alteraciones metabólicas tales como el desarrollo de resistencia a la insulina y la DM.

Palabras clave: adipocinas; diabetes; metabolismo; tejido adiposo; resistencia a la insulina.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente, ocasionada por un defecto en la producción de insulina, una resistencia a la acción de esta y más comúnmente una combinación de estos factores. Actualmente representa un gran problema para la salud pública en nuestro país y en todo el mundo, debido a su alta incidencia y a las complicaciones asociadas a esta patología (Petersmann et al., 2019).

En los últimos años el estudio del tejido adiposo ha tomado gran relevancia, puesto que ya no se considera simplemente como un reservorio energético del cuerpo, sino que se han descrito otras funciones como la regulación de la temperatura corporal o incluso en el aspecto inmunológico y endocrino con la secreción de hormonas llamadas "adipocinas". Se ha descubierto que las adipocinas regulan el apetito, el gasto energético, la distribución de lípidos, la inflamación, y la secreción y sensibilidad a la insulina (Zorena et al., 2020). A lo largo de este artículo se describirán las alteraciones metabólicas causadas por la liberación de adipocinas como mecanismo básico en el desarrollo de la enfermedad.

Fenómenos metabólicos en la diabetes

La diabetes se divide en varios tipos según el mecanismo causante: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que es una enfermedad autoinmune, en la cual el sistema inmunitario ataca a las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, siendo causada esta por factores genéticos y ambientales (Powers et al., 2018).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la más frecuente y tiene su origen en la combinación de factores genéticos y ambientales como una dieta desbalanceada, el sedentarismo y la obesidad (Skyler et al., 2017). Otro tipo de DM, es la diabetes mellitus gestacional (DMG), que puede presentarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, caracterizada por una disminución en la sensibilidad a la insulina debido a los niveles altos de hormonas placentarias y no placentarias. Como resultado de la disminución en la sensibilidad a insulina, la producción de dicha hormona aumenta por parte de las células β pancreáticas. (Alfadhli, 2015).

Diabetes Mellitus Tipo 1

El proceso autoinmune de la DM1 es multifactorial. En primer lugar, existe una susceptibilidad genética importante por múltiples genes del complejo mayor de histocompatibilidad, la DM1 suele afectar a personas jóvenes frecuentemente antes de los 20 años, y se cree puede desencadenarse por infecciones, cambios hormonales o ciertos factores ambientales (DiMeglio et al., 2018). Los islotes pancreáticos son infiltrados por células inmunes denominadas linfocitos T, estos liberan citocinas inflamatorias que son tóxicas para las células β , las cuales son las únicas que son destruidas. Una vez que no quedan más de estas células, el proceso inflamatorio cede y los islotes quedan atróficos. Esto ocasiona que no se produzca más insulina, indispensable para la captación de la glucosa en muchos tejidos (Powers et al., 2018).

Diabetes Mellitus Tipo 2

La DM2 se caracteriza por dos fenómenos principales: la resistencia a la insulina (RI) y la disfunción de las células β pancreáticas (Banday et al., 2020). La RI se define como una incapacidad de esta hormona de estimular la captación de la glucosa circulante en los tejidos, en especial en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético. En el hígado esto provoca la incapacidad de formar glucógeno y la elevada producción de nueva glucosa, provocando un estado hiperglucémico, especialmente durante la fase temprana de la evolución de la DM2; el músculo representa el 70% de la captación total de glucosa del cuerpo, al no poderse llevar a cabo esta acción no se aprovecha adecuadamente la glucosa y tampoco se forma glucógeno. En el tejido adiposo un aumento de la lipólisis, con un consecuente aumento de ácidos grasos y colesterol en la sangre, lo que exacerba la RI, especialmente en el tejido adiposo visceral, se relaciona directamente con la secreción inadecuada de adipocinas y causa un estado inflamatorio crónico (**Figura 1**) (Freeman & Pennings, 2021).

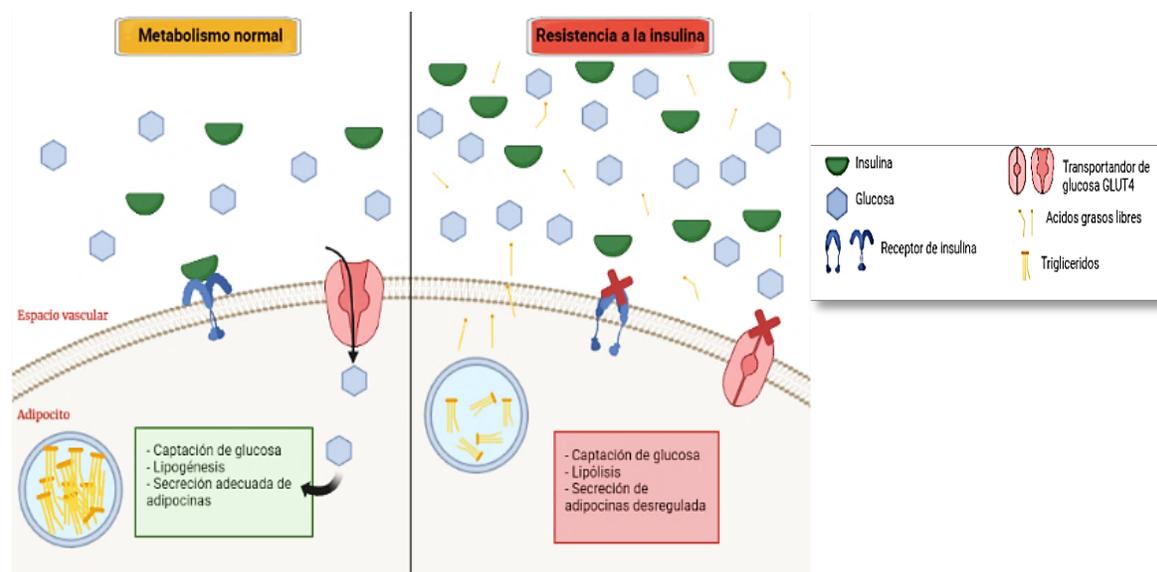


Figura 1. Representación de los efectos de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo; puede observarse como la insulina no se acopla a sus receptores, causando que la glucosa no sea captada por los adipocitos a través de los transportadores GLUT4, y causando alteraciones en el metabolismo.

En un intento por mantener niveles normales de glucosa en la sangre, las células β pancreáticas liberarán una mayor cantidad de insulina causando un estado de hiperinsulinemia, la persistencia de esta, en conjunto con el exceso de ácidos grasos libres, el estado inflamatorio provocado por la RI y la secreción inadecuada de adipocinas desencadenan la muerte de una cantidad importante de éstas células y las restantes se vuelven

incapaces de regular la glucosa en sangre produciendo la hiperglucemia característica de la DM2 (Samuel & Shulman, 2016).

Diabetes Mellitus Gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se ha definido como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo (Alfadhli et al., 2015). En el contexto del metabolismo de la glucosa, estas adaptaciones ocurren para asegurar una derivación correcta de la glucosa y así promover el desarrollo fetal mientras se mantiene una nutrición materna adecuada. Este equilibrio en la regulación de la glucosa es fundamental para la salud materno-fetal durante todos los trimestres de gestación. Primero, durante el embarazo los niveles de glucosa en sangre en ayunas disminuyen, esto parcialmente se debe a los efectos de dilución a medida que se incrementa el volumen de sangre de la madre, luego se mantienen constantes en el segundo trimestre y finalmente se reducen aún más durante el tercer trimestre. El aumento de la utilización de glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria durante el embarazo, eliminando la glucosa de la circulación materna, también contribuye a la disminución de los niveles de glicemia en ayunas. Durante este periodo de aumento de la utilización de glucosa por la unidad fetoplacentaria, la sensibilidad a la insulina materna disminuye (Santoro et al., 2016). Las adipocinas secretadas por el tejido adiposo, el lactógeno placentario y la hormona del crecimiento placentario se han propuesto como posibles causas de RI en el embarazo; de igual forma el aumento de progesterona, estrógeno y cortisol durante el embarazo contribuye a la alteración del equilibrio de la glucosa y la insulina (Alfadhli, 2015).

Resistencia a la insulina

La insulina, secretada por las células β ubicadas en los islotes pancreáticos, es una hormona anabólica que promueve la síntesis de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. La función principal de esta hormona es reducir los niveles de glucosa a través de su absorción en músculo y tejido adiposo, además, estimula la oxidación de la glucosa y la glucogenogénesis e inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis (Kojta et al., 2020).

La resistencia a la insulina (RI), tal como la define la *American Diabetes Association* (ADA), es una afección en la que la respuesta de las células a la insulina se ve afectada con respecto a los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre (Santoro et al., 2021). La insulina tiene un amplio espectro de efectos sobre los procesos metabólicos en los adipocitos; por lo tanto, se considera la hormona más importante que regula los procesos anti-lipolíticos. Sin embargo, el deterioro de la sensibilidad celular a esta hormona o el deterioro de la vía de la insulina pueden afectar el metabolismo anivel sistémico (Lebovitz et al., 2016).

Varios estudios respaldan la hipótesis de que los adipocitos detectan la homeostasis de la glucosa en el organismo (Lebovitz et al., 2016). Aunque se consideraba que los adipocitos solo funcionaban como depósitos almacenadores de energía, se ha demostrado que estos son reguladores del equilibrio energético e influyen en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa e insulina (Santoro et al., 2021).

Para definir la contribución de la disfunción del tejido adiposo a la RI, se ha prestado mucha atención al fenómeno conocido como "inflamación del tejido adiposo". Esto se define como la infiltración de células inmunitarias y la activación de macrófagos a un estado proinflamatorio que da como resultado la secreción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo. Sin embargo, otros mecanismos también podrían vincular la disfunción del tejido adiposo y la RI en todo el cuerpo en la obesidad, incluida la liberación alterada de adipocinas (Zorena et al., 2020).

Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo tiene diversas funciones en las que se incluyen el almacenamiento de energía, el aislamiento térmico, así como una función inmune y endocrina (Zorena et al., 2020). Este tejido se puede dividir en: blanco, marrón, beige y rosa (**Figura 2**) (Dilworth et al., 2021; Zorena et al., 2020).

El tejido adiposo predominante en los seres humanos es el tejido adiposo blanco (Dilworth et al., 2021), está compuesto por adipocitos grandes y con menos mitocondrias en comparación con el tejido adiposo marrón.

Esta morfología le confiere la capacidad de almacenamiento de energía y homeostasis en respuesta a las demandas nutricionales del cuerpo (Reyes-Farias et al., 2021). Se puede clasificar en 2 tipos según su distribución: el tejido adiposo subcutáneo, que se encuentra debajo de la piel, y el tejido adiposo visceral, que se encuentra en el interior del abdomen y alrededor de los órganos internos (Reyes-Farias et al., 2021).

El tejido adiposo subcutáneo se caracteriza por un mayor número de adipocitos pequeños y una mayor sensibilidad a la insulina. Este tejido tiene una mayor expresión del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) así como una mayor capacidad para activarlo. Por esta razón, el efecto anti lipolítico de la insulina es más fuerte en el tejido graso subcutáneo. En cambio, el tejido adiposo visceral se caracteriza por un mayor número de adipocitos grandes, la actividad lipolítica de este tejido está aumentada y, por lo tanto, también se eleva la cantidad de ácidos grasos libres circulantes. Un aumento de tejido adiposo visceral también eleva el riesgo de RI, mientras que el aumento de la masa del tejido adiposo subcutáneo reduce este riesgo (Kojta et al., 2020).

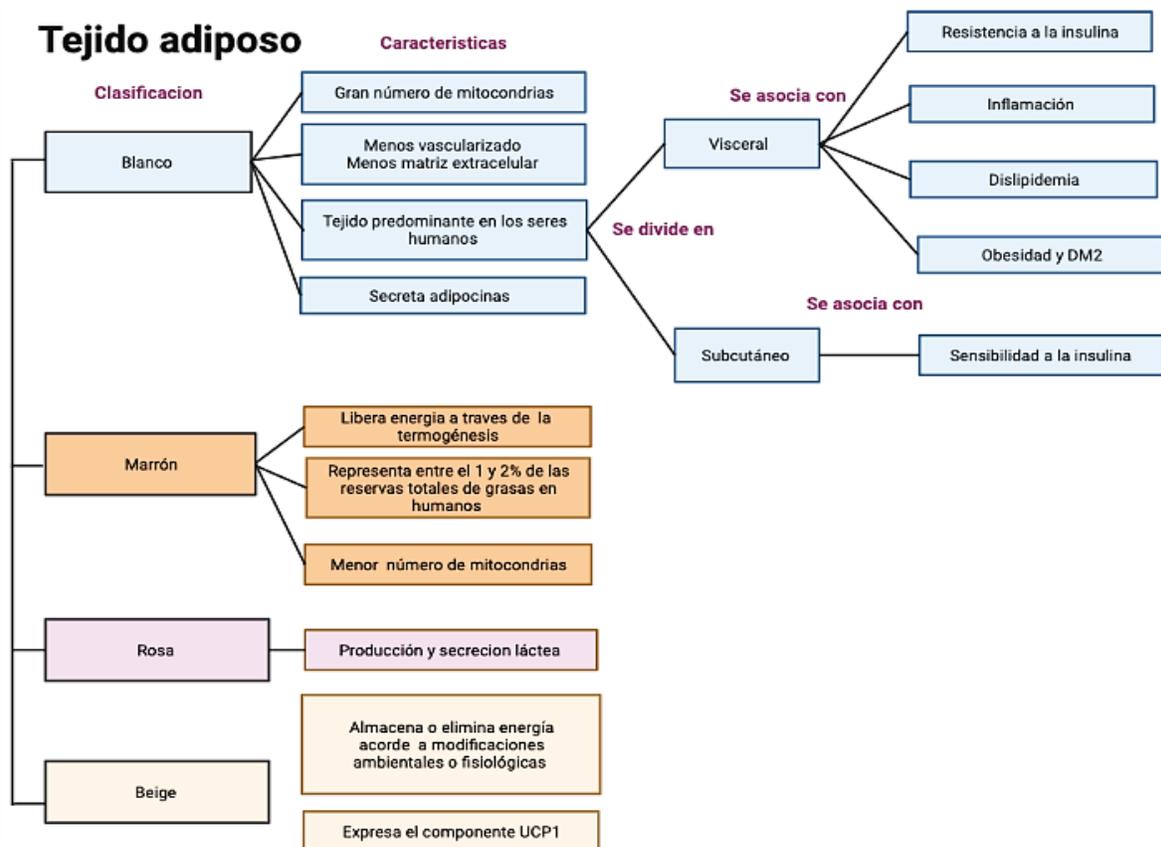


Figura 2. Clasificación y funciones del tejido adiposo.

El tejido adiposo blanco es un órgano sensible a la insulina que además de almacenar lípidos, produce y secreta hormonas endocrinas específicas de los adipocitos: las adipocinas, encargadas de regular el equilibrio energético en otros tejidos periféricos (Oh et al., 2017); entre ellas se incluyen leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6), resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), apelina, entre muchas otras (Dilworth et al., 2021). Aunque la colección completa de adipocinas humanas aún no está totalmente caracterizada, ha quedado claro que el tejido adiposo es una fuente de más de 600 proteínas potencialmente secretoras (Fasshauer & Blüher, 2015).

Algunos estudios han demostrado que una alta cantidad de tejido adiposo blanco visceral se asocia con desregulación metabólica, promoviendo la intolerancia a la glucosa y la RI (Reyes-Farias et al., 2021). Por esta razón se siguen realizando investigaciones que nos permitirán dilucidar las dudas que aún quedan sobre el tejido adiposo, ya que un exceso de éste, así como su disfunción, están asociados con enfermedades metabólicas como la DM y la obesidad (Stephens, 2012).

En cambio, el tejido adiposo marrón presenta un gran número de mitocondrias que le dan una apariencia marrón característica (Chait & den Hartigh, 2020; Reyes-Farias et al., 2021) y contiene múltiples gotas de lípidos (multilocular) (Vega-Robledo & Rico-Rosillo, 2019). Representa entre el 1 y el 2% de las reservas totales de grasa en humanos y se localiza principalmente en las regiones cervical, axilar y paraespinal (Chait & den Hartigh, 2020). Tiene como propósito liberar energía en un proceso de producción de calor llamado termogénesis (Stephens, 2012), a través de la proteína desacoplante 1 (UCP1) (Luo & Liu, 2016) que modifica la fosforilación oxidativa; dicha modificación le permite disminuir la producción de ATP y aumentar la cantidad de energía que se disipa en forma de calor (Vega-Robledo & Rico-Rosillo, 2019). Capta los ácidos grasos circulantes y mitiga el almacenamiento de lípidos ectópicos; también contribuye al aclaramiento de glucosa al absorber cantidades relativamente grandes de glucosa de la circulación, reduciendo así la secreción de insulina por las células β pancreáticas (Chait & den Hartigh, 2020). Debido a que tiene características termogénicas, ofrece una nueva forma de combatir la obesidad y otros trastornos metabólicos (Luo & Liu, 2016), y puesto que el receptor de insulina está altamente expresado en este tejido, se considera que es uno de los tejidos diana de insulina más sensibles y, por lo tanto, un órgano importante para la regulación de glucosa. Así las estrategias que activan el tejido adiposo marrón tienen la capacidad de reducir o prevenir la RI (Chait & den Hartigh, 2020).

Adipocinas en el metabolismo normal

Para mantener la homeostasis energética, los órganos se comunican y ejercen efectos complementarios entre sí. Los péptidos secretados de los órganos metabólicos facilitan la comunicación con cada órgano (Kim et al., 2019), entre estos se encuentran las adipocinas, liberadas específicamente por los adipocitos, el tipo de célula predominante presente en los depósitos adiposos, o se aplica de manera más general a los factores liberados por cualquier otro tipo de células dentro del tejido adiposo (Giralt et al., 2015; Recinella et al., 2020).

Las adipocinas son péptidos que actúan de manera autocrina en el tejido adiposo, al modular la adipogénesis, la migración de células inmunes, la regulación del metabolismo y la adecuada función de los adipocitos. De igual manera pueden ejercer efectos endocrinos sobre una variedad de procesos biológicos, incluyendo: la respuesta inmune, la inflamación, el metabolismo de la glucosa, la secreción y sensibilidad a la insulina, la presión sanguínea, la contractibilidad del miocardio, la adhesión celular, la función y crecimiento vascular, la morfogénesis del hueso, el crecimiento, la acumulación lipídica en el hígado, la regulación del apetito y la saciedad, entre otros procesos (Fasshauer & Blüher, 2015; Recinella et al., 2020). Las adipocinas se clasifican en "adipocinas proinflamatorias" y "adipocinas antiinflamatorias". El desequilibrio entre adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a cambios patológicos (Kim et al., 2019) (**Figura 3**).

Adipocinas y la diabetes

La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de muchas enfermedades como la DM2, esto se debe entre otras cosas, a la secreción inadecuada de adipocinas por parte del tejido adiposo. Ocurre debido a que la expansión del tejido adiposo influencia a los adipocitos a modificar su función y su forma desarrollando hipertrofia (aumento de tamaño) antes que hiperplasia (aumento del número de células), estos grandes adipocitos se han relacionado directamente con hipoxia y el desarrollo de un estado crónico de estrés en este tejido, lo cual altera la síntesis y secreción de adipocinas que predisponen a la RI y la inflamación (Fasshauer & Blüher, 2015) (**Figura 3**). Se ha demostrado que determinadas adipocinas y las interacciones entre ellas afectan diversos procesos metabólicos (Kojta et al., 2020), por lo que a continuación se describirán a las adipocinas mayormente estudiadas que participan en el desarrollo de la DM.

Leptina

La leptina es una hormona polipeptídica de 16 kDa sintetizada y secretada principalmente por los adipocitos blancos (Dilworth et al., 2021), considerada actualmente como la hormona de la saciedad (Zorena et al., 2020) y como adipocina proinflamatoria (Oh et al., 2017). Su expresión es más alta en el tejido adiposo blanco subcutáneo que en el visceral (Chait & den Hartigh, 2020; Kojta et al., 2020). Tiene un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos al disminuir el apetito, la modulación del gasto de energía y el aumento de la actividad nerviosa simpática (Dilworth et al., 2021; Freitas Lima et al., 2015). Suprime la ingesta de alimentos inhibiendo la expresión de los neuropéptidos orexigénicos como la proteína relacionado con el agutí (AgRP) y el neuropéptido y (Npy), y estimula la expresión de neuropéptidos anorexigénicos como la

propiomelanocortina (POMC) (Heyde et al., 2021). En el metabolismo, disminuye la lipogénesis y estimula la lipólisis, así como la oxidación de los ácidos grasos en tejidos periféricos como el músculo y el hígado (Kocot et al., 2017; Heyde et al., 2021).

Esta adipocina ejerce un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa, independientemente de sus acciones sobre la ingesta de alimentos o el peso corporal. Las células β pancreáticas expresan receptores de leptina y ésta inhibe la biosíntesis y secreción de insulina (Dunmore & Brown, 2013; Freitas Lima et al., 2015). Existe un circuito de retroalimentación donde la insulina estimula la secreción de leptina del tejido adiposo y la leptina disminuye ante bajos niveles de insulina. En este sentido, se ha demostrado que la resistencia a la insulina se asocia con niveles elevados de leptina en plasma (Freitas Lima et al., 2015). En personas con obesidad se desarrolla hiperleptinemia, lo que lleva a una respuesta debilitada a la leptina. La aparición de este fenómeno sugiere que la obesidad está asociada con la resistencia a la leptina. De igual forma, en sujetos obesos con DM2 se demostró que independientemente del sexo, existe una concentración de leptina mucho más alta (Kojta et al., 2020). Además, existen estudios donde demuestran que los seres humanos que carecen de leptina o del receptor de leptina (LEPR) son extremadamente obesos, que también presentan hiperglucemia y elevada resistencia a la insulina (Chait & den Hartigh, 2020). Por lo tanto, los hallazgos de estudios previos han sugerido que la leptina puede representar un predictor de obesidad y de DM2; sin embargo, la concentración sérica de leptina en pacientes con DM2 y sus asociaciones con otros parámetros clínicos (por ejemplo, índice de masa corporal [IMC], concentración de insulina y circunferencia de la cintura) siguen siendo un tema de debate (Liu et al., 2020).

La leptina actúa como un sensor en el proceso de almacenamiento de nutrientes y se encuentra aumentada en el último trimestre del embarazo. En una mujer en gestación, la prolactina es capaz de conducir a una resistencia a la leptina y ésta se relaciona directamente con la ingesta de alimentos, lo cual contribuye al aumento de peso corporal, que puede hacer propensa a la gestante a desarrollar obesidad y eventualmente detonar la DMG (Alfadhli et al., 2015).

Adiponectina

La adiponectina es una adipocina de 30 kDa que ejerce múltiples efectos beneficiosos, entre estos, un efecto sensibilizante a la insulina, un efecto antiinflamatorio (Luo & Liu, 2016) y aumenta la producción de insulina (Fasshauer & Blüher, 2015). Su expresión y niveles circulantes son inversamente proporcionales a los niveles de adiposidad (Chait & den Hartigh, 2020), y se ha propuesto que los niveles bajos de adiponectina podrían predecir el desarrollo de DM (Freitas Lima et al., 2015). Los niveles de expresión de adiponectina varían entre depósitos de tejido adiposo, con mayor expresión en tejido adiposo blanco subcutáneo en comparación con el visceral (Chait & den Hartigh, 2020). La adiponectina ejerce sus efectos al unirse a dos receptores: el receptor AdipoR1 (expresado ubicuamente y en un alto nivel en el músculo esquelético) y el receptor AdipoR2 (expresado predominantemente en el hígado) (Freitas Lima et al., 2015; Luo & Liu, 2016). La unión de la adiponectina con sus receptores conduce a la activación de varias vías de señalización. La activación de IRS-1/2 está involucrada principalmente en los efectos sensibilizadores a la insulina en los tejidos sensibles a ésta (Recinella et al., 2020). Los receptores de adiponectina están altamente expresados en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (Chait & den Hartigh, 2020). También, mejora la sensibilidad a la insulina indirectamente al aumentar la expresión del sustrato 1 del receptor de insulina hepática (IRS-1). Así mismo, se ha encontrado que la adiponectina reduce la producción de TNF- α , una citoquina que se cree que media la RI (Kocot et al., 2017).

La producción de adiponectina está determinada principalmente por el tamaño de los adipocitos y la sensibilidad a la insulina. En este sentido, los adipocitos más grandes y resistentes a la insulina producen menos adiponectina (Freitas Lima et al., 2015). Se ha demostrado que los niveles circulantes de esta adipocina están inversamente asociados con la gravedad de la RI en pacientes con DM2 y se sugiere que se asocia con el estado de IMC en estos mismos pacientes (Liu et al., 2020; Recinella et al., 2020). Por esta razón, la medición de esta adipocina ha sido propuesta como una herramienta diagnóstica prometedora para determinar prediabetes (Kojta et al., 2020).

Resistina

La resistina es un polipéptido de 12 kDa secretado por adipocitos del tejido adiposo visceral y células del sistema inmunológico, tales como monocitos y macrófagos (Kojta et al., 2020; Zorena et al., 2020). La presencia de resistina también se ha demostrado en la médula ósea, los pulmones, la placenta y las células de los islotes pancreáticos (Zorena et al., 2020). Las concentraciones elevadas de esta adipocina se

relacionan con el desarrollo de RI en los tejidos insulino dependientes, siendo a partir de este hecho su nombre (Kojta et al., 2020).

Esta adipocina también funciona como un biomarcador proinflamatorio (Oh et al., 2017), ya que participa en la propagación de respuestas inflamatorias regulando al alza citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 en monocitos y macrófagos, y se asocia positivamente con marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C reactiva (PCR) (Chait & den Hartigh, 2020). A su vez, el TNF- α y la IL-6 mejoran la expresión de la resistina (Heyde et al., 2021).

La evidencia sugiere que la grasa visceral es el mayor contribuyente a los niveles circulantes de resistina, lo que respalda el caso de una asociación entre la resistina y RI (Chait & den Hartigh, 2020). Esto crea un vínculo entre el alto riesgo de DM2 en personas con obesidad abdominal/central (Dilworth et al., 2021). Por otra parte, en la DM2 y en individuos obesos, los niveles de resistina se correlacionan positivamente con RI en personas con hiperresistinemia, pero no en aquellos con niveles normales de resistina circulante (Su et al., 2019). En este contexto, la resistina se ha hipotetizado como una nueva diana terapéutica para la prevención y el tratamiento de la DM (Recinella et al., 2020), pero debido a que el papel de la resistina en la patogénesis de la RI y la DM2 no se ha dilucidado por completo, parece ser necesaria una mayor investigación en esta área (Kojta et al., 2020).

Factor de Necrosis Tumoral – α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria producida por macrófagos, monocitos, músculo esquelético y tejido adiposo (Kojta et al., 2020; Oh et al., 2017). Al actuar de manera autocrina o paracrina, afecta la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y está involucrado en la inducción de RI (Kojta et al., 2020). La interacción entre TNF- α y sus receptores, TNFR1 y TNFR2, media la apoptosis, la RI, la lipólisis, la inhibición del transporte de glucosa estimulado por insulina y la inhibición de la fosforilación del receptor de insulina (Freitas Lima et al., 2015).

En los adipocitos, reduce la secreción de adiponectina e inhibe la actividad de las enzimas relacionadas con el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa (Kojta et al., 2020). Se observó que la concentración de TNF- α se correlaciona con el grado de inactivación de IRS-1 en tejido adiposo de pacientes obesos. Tal IRS-1 alterado se convierte en un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de insulina y afecta la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática, reduciendo así el transporte de glucosa dependiente de insulina en el tejido adiposo y el músculo (Kojta et al., 2020; Oh et al., 2017).

Otros efectos metabólicos de esta adipocina son: el aumento en la absorción de ácidos grasos hepáticos y la acumulación de grasa, y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el hígado (Oh et al., 2017); también favorece la lipólisis, aumentando los ácidos grasos libres séricos (Zorena et al., 2020). A su vez los ácidos grasos libres estimulan fuertemente la producción de TNF- α en macrófagos; este ciclo de ácidos grasos libres-citocinas sugiere que la inflamación metabólica, una vez iniciada, puede utilizar este mecanismo de autopropagación para promover sus efectos inhibitorios sobre la señalización de la insulina y el metabolismo energético (Cao, 2014).

El aumento de la producción de TNF- α en los adipocitos se correlaciona positivamente con la obesidad, los niveles de insulina y la RI (Kojta et al., 2020). Dos metaanálisis recientes indicaron que tanto los pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 tienen niveles significativamente elevados de TNF- α que mostraron una correlación positiva con RI (Alzamil, 2020).

En un estudio se encontró que en pacientes con DM2, cuanto mayor es el nivel de TNF- α , mayor es su valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), lo que significa que los niveles de esta adipocina se pueden usar para predecir el control glucémico en pacientes con DM obesos (Alzamil, 2020).

La investigación sobre el papel del TNF- α en la obesidad y la DM aún no se ha resuelto y sigue siendo un tema de trabajo de investigación activo. De esta manera, se debe investigar al TNF- α como una herramienta para monitorear la efectividad del control de la diabetes, particularmente en individuos con obesidad (Alzamil, 2020).

Apelina

La apelina, ligando del receptor APJ (Li et al., 2022), es un péptido que se expresa ampliamente en varios órganos y tejidos como el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado, el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal y el cerebro (Kojta et al., 2020). Es producida y secretada por los adipocitos; por lo tanto, se

considera adipocina (Li et al., 2022). Esta adipocina contribuye al proceso de regulación de la glucosa, la lipólisis, la ingesta de alimentos, la presión arterial, la homeostasis cardiovascular y de líquidos, la proliferación celular y la angiogénesis (Fasshauer & Blüher, 2015; Kojta et al., 2020). La insulina se considera el principal regulador de la apelina, ya que estimula su síntesis y liberación (Li et al., 2022).

Como parte de sus funciones ayuda a regular el metabolismo de la glucosa, y se ha demostrado que el sistema apelina-APJ está relacionado con la DM y sus complicaciones (Li et al., 2022). Dentro de las funciones en el metabolismo, estimula la absorción de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina y regula la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos (Li et al., 2022).

En un estudio se determinó que los pacientes obesos con DM2 tienen un nivel de apelina significativamente más alto que los pacientes obesos no diabéticos; estos resultados indican que el aumento del nivel de apelina está directamente asociado con la DM y no con la obesidad en sí (Li et al., 2022).

Datos recientes también han demostrado que las concentraciones de apelina fueron significativamente más altas en pacientes con DM1 que en sujetos sanos e incluso más altas que en pacientes con DM2. El aumento de las concentraciones de apelina en la DM1 podría ser un intento de compensar la falta de insulina y superar la RI. Además, estudios en pacientes con DM1 que no son obesos, sugieren que la obesidad probablemente no sea el principal determinante del aumento de los niveles de apelina (Bertrand et al., 2015).

A pesar de numerosos estudios clínicos y experimentales que apoyan claramente los roles fisiológicos y fisiopatológicos de la apelina en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, el papel de ésta aún no está completamente dilucidado (Li et al., 2022), por lo tanto, se requiere más investigación en esta área.

Visfatina

La visfatina es un péptido de 52 kDa (Zorena et al., 2020), también conocida como factor potenciador de colonias de células pre-B (PBEF) o nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) (Radzicka et al., 2018). Es sintetizada principalmente por adipocitos y macrófagos del tejido adiposo y en menor medida por hepatocitos y neutrófilos (Zorena et al., 2020). Su producción está regulada por numerosos factores, siendo el papel más importante desempeñado por TNF- α (Zorena et al., 2020). La visfatina se expresa en la placenta, las membranas fetales y el miometrio. También se ha observado en el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado, los músculos, la médula ósea, el bazo, el páncreas y el cerebro (Ruszała et al., 2021).

Dos isoformas de la visfatina/NAMPT se distinguen en la literatura: intracelular (iNAMPT) y extracelular (eNAMPT) (Ruszała et al., 2021). Se cree que la forma iNAMPT es responsable de la regulación de los niveles intracelulares de nicotinamida adenina dinucleótido-oxidada (NAD⁺) y tiene un papel enzimático. La forma eNAMPT, por otro lado, parece tener un papel similar a las citocinas y puede ser responsable de la inflamación y el estrés celular (Ruszała et al., 2021).

Esta adipocina muestra acciones proinflamatorias al inducir la expresión de moléculas adhesivas como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, y a su vez, éstas afectan las vías de señalización de la insulina (Zorena et al., 2020). En consecuencia, se cree que la visfatina desempeña un papel importante en el inicio de la respuesta inflamatoria, la cual contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad (Ruszała et al., 2021). Además, causa disfunción de las células β pancreáticas en etapas posteriores (Recinella et al., 2020).

Ejerce un efecto similar a la insulina al unirse al receptor de insulina-1 (Radzicka et al., 2018) en hepatocitos, miocitos y adipocitos (Dakroub et al., 2020). Así la visfatina causa hipoglucemia a través de un mecanismo combinado que implica la reducción de la glucogenólisis en los hepatocitos y la estimulación de la utilización de glucosa en los adipocitos y los miocitos (Radzicka et al., 2018). Y al igual que la insulina, mejora la lipogénesis (Dakroub et al., 2020).

Las concentraciones circulantes de esta adipocina se incrementan en pacientes con IMC superior a 30 y con DM2, síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular (Radzicka et al., 2018). También se ha demostrado que los niveles elevados de glucosa en sangre resultaron en un aumento de visfatina en plasma (Dakroub et al., 2020).

En un estudio se observó un aumento de los niveles de visfatina durante el primer trimestre en mujeres que más tarde desarrollaron DMG. Por lo cual estimaron la sensibilidad de la visfatina como un marcador predictivo potencial de DMG en un 87,1% y la especificidad en un 70% (Ruszała et al., 2021).

Factor de crecimiento de fibroblastos 21

El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es una proteína secretada principalmente por el hígado (Ruszała et al., 2021), aunque también por otros tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, pero, independientemente del tejido del que se secreta, afecta positivamente la homeostasis de lípidos y glucosa, tiene propiedades antiinflamatorias (Kojta et al., 2020) y regula la sensibilidad a la insulina (BonDurant et al., 2017).

En los seres humanos, la exposición al frío aumenta los niveles circulantes de FGF21, lo que resulta en la activación de los adipocitos marrones y el pardeamiento del tejido adiposo blanco (Oh et al., 2017), aumentando así la termogénesis (Kojta et al., 2020) y regulando el equilibrio entre la temperatura corporal y la energía (Lin et al., 2021).

El FGF21 desempeña funciones de regulación metabólica, como promover la absorción de glucosa, la gluconeogénesis, aumentar la oxidación de los ácidos grasos libres, promover la cetogénesis, y aumentar la producción y utilización de energía. También, ejerce un efecto hipoglucémico similar a la insulina para controlar el equilibrio de la glucosa en sangre. Mejora la absorción de glucosa y reduce la concentración de ésta mediante la inducción de la expresión de GLUT1 o promoviendo la migración de GLUT4 del citoplasma a la membrana celular (Lin et al., 2021).

También puede inhibir las células α de los islotes pancreáticos para reducir la secreción de glucagón, inhibiendo la toxicidad sinérgica de la apoptosis de células β inducida por glicolípidos y citocinas, reduciendo el daño de las células β y mejorando su función; a su vez, disminuyendo el nivel de glucosa en la sangre (Lin et al., 2021).

Este factor es uno de los sensibilizadores de insulina aguda más potentes jamás identificados. En términos farmacológicos, una sola inyección de FGF21 puede disminuir los niveles de glucosa plasmática en más del 50% en modelos animales con obesidad. Esta disminución de los niveles plasmáticos de glucosa se produce principalmente a través del aumento de la eliminación periférica de ésta, aunque también se han observado disminuciones en la producción hepática de glucosa (Flippo & Potthoff, 2021). En un ensayo clínico sobre los efectos de una variante de FGF21 en pacientes obesos con DM2, se demostró que este compuesto mejoró significativamente el peso corporal, los niveles de insulina en ayunas y de adiponectina; existió una disminución de LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos, así como un aumento del HDL (lipoproteína de alta densidad) (Kojta et al., 2020).

Estudios previos demostraron que esta adipocina puede mejorar la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos de pacientes con DM2, lo que lleva a una disminución de los niveles de glucosa independientemente de la insulina. Esto plantea la sospecha de que también puede estar involucrado en la fisiopatología de la DMG (Ruszała et al., 2021).

FGF21 mantiene el equilibrio energético del cuerpo a través de la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos (Lin et al., 2021). Aunque la comprensión del papel de FGF21 en la DM2 ha aumentado en la última década, su papel en la fisiopatología de la DMG y la DM1 sigue sin estar claro (Ruszała et al., 2021).

Interleucina-6

La interleucina 6 (IL-6) es una adipocina con efectos proinflamatorios, producida por células endoteliales, macrófagos y fibroblastos (Kojta et al., 2020; Oh et al., 2017). En los tejidos periféricos, la IL-6 impide la señalización de la insulina y disminuye la absorción de glucosa dependiente de insulina al inhibir la expresión de los receptores de insulina; también reduce la adipogénesis y el nivel de adiponectina (Kojta et al., 2020; Oh et al., 2017).

Un tercio del nivel circulante de IL-6 deriva del tejido adiposo, específicamente del tejido adiposo visceral y está relacionada con el nivel de obesidad (Oh et al., 2017). En la obesidad, la mayor producción de IL-6 y otros mediadores proinflamatorios se asocia con resistencia a la insulina y con un mayor riesgo de DM2 (Bowker et al., 2020).

También es secretada por la placenta durante el embarazo, lo que puede conducir a un proceso inflamatorio crónico en el tejido adiposo y ayudar aún más al desarrollo de resistencia a la insulina inducida por el embarazo (Amirian et al., 2020). En la DMG, similar a la DM2, la resistencia a la insulina está implicada en la fisiopatología (Bowker et al., 2020; Amirian et al., 2020). La DM2 se considera una enfermedad inflamatoria crónica y la IL-6 es un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (Amirian et al., 2020). Desafortunadamente no existe mucha información sobre los procesos moleculares que vinculan la vía inflamatoria de IL-6 con el metabolismo de la glucosa y permanecen solo parcialmente comprendidos (Bowker

et al., 2020). Aunque debido a mecanismos similares que subyacen a la aparición de la DMG y la DM2, la IL-6 podría actuar como un marcador efectivo en la predicción de la DMG (Amirian et al., 2020).

En relación con la DM1, en algunos estudios se demostró un aumento de la concentración de IL-6 en este tipo de diabetes, mientras que en otros no se encontró diferencia en las concentraciones de IL-6 entre los pacientes con DM1 y los pacientes sanos. En este sentido, el papel de esta adipocina en la patogénesis de la DM1 parece todavía muy disperso (Siewko et al., 2019). Sin embargo, Siewko et al. demostraron que las concentraciones de esta citocina fueron significativamente más altas en los pacientes con DM1 recién diagnosticada y sus parientes sanos de primer grado en comparación con los controles sanos, lo que podría apoyar un papel de esta adipocina proinflamatoria en la patogénesis de la DM1 en humanos (Siewko et al., 2019).

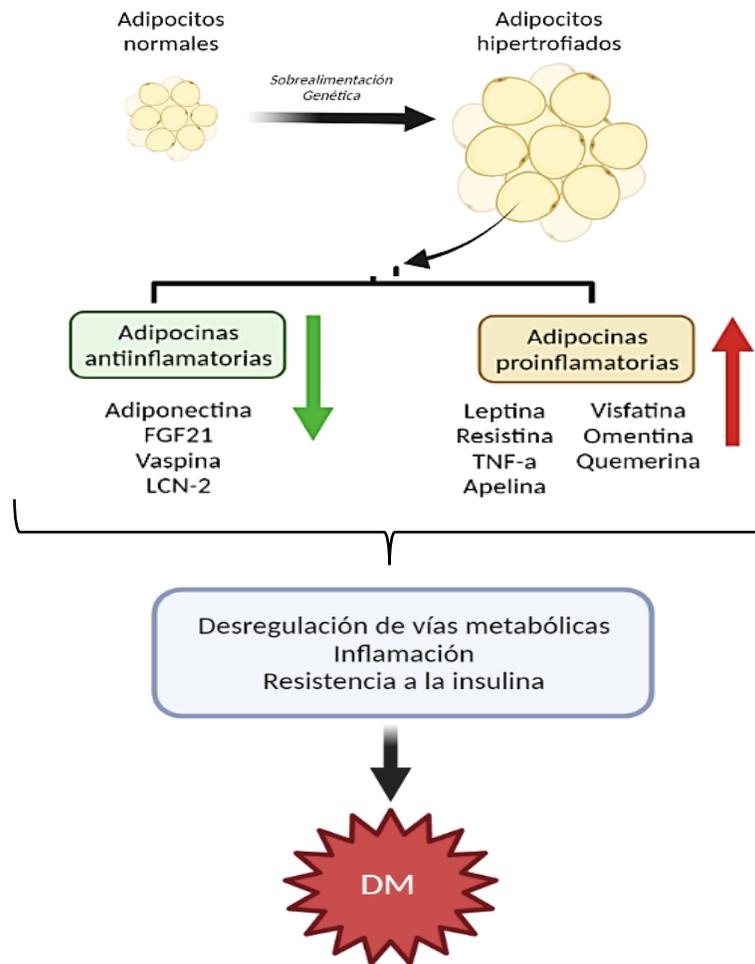


Figura 3. Los adipocitos hipertrofiados conducen a la secreción desregulada de adipocinas. Las adipocinas proinflamatorias llegan a los tejidos metabólicos, incluidos el músculo esquelético y el hígado, y modifican las respuestas inflamatorias, así como el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Por otro lado, la producción adiposa de adipocinas sensibilizantes a la insulina con propiedades antiinflamatorias, como la adiponectina y el FGF21, disminuyen en estado de obesidad. Las flechas rojas indican respuestas aumentadas (cuando se apunta hacia arriba) o disminuidas (cuando se apunta hacia abajo). Este desequilibrio entre adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias encamina a una desregulación de las vías metabólicas, inflamación crónica y resistencia a la insulina, que posteriormente participan en el desarrollo de la DM. FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; TNF-a, factor de necrosis tumoral alfa; DM, diabetes mellitus.

Otras adipocinas relacionadas con la diabetes

Omentina-1. Es una proteína descubierta en el tejido adiposo visceral y en menos concentración en el subcutáneo. Existen 2 isoformas, la primera es la que se encuentra circulante en la sangre. Tiene un efecto

vasodilatador, inhibe la diferenciación de los osteoblastos y la calcificación del músculo liso, mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en los tejidos periféricos (Zorena et al., 2020). Sin embargo, se ha observado que en personas con DM y obesidad existe un decremento de sus concentraciones séricas. Los bajos niveles en sujetos con obesidad visceral se ha relacionado con una mayor progresión en la calcificación arterial, con un consecuente riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (Zorena et al., 2020). De igual forma la hipo-omentinemia se relaciona con un estado inflamatorio crónico y enfermedades reumatológicas (Recinella et al., 2020).

Vaspina. Se trata de una proteína que se expresa sobre todo en el tejido adiposo visceral, y en menor medida en el subcutáneo y el músculo esquelético. Existe una mayor concentración sanguínea de vaspina en los pacientes con obesidad y DM. Tiene efectos mejorando la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, también reduce la expresión de los genes de leptina, TNF- α , y resistina, y estimula a la adiponectina. Los niveles disminuidos de vaspina se asocian con la severidad de enfermedades cardiovasculares (Recinella et al., 2020).

Quemerina. También conocida como tazaroteno, es una nueva adipocina recientemente descrita que juega un papel esencial en la diferenciación de los adipocitos. Es secretada como una proteína de 163 aminoácidos en su forma inactiva, llamada proquemerina. La quemerina y su receptor CMKLR se expresan y se secretan en gran medida en el tejido adiposo blanco. Desempeñan un papel importante en la inflamación y las complicaciones metabólicas (Fontes V et al., 2019).

En pacientes con DMG se registran altos niveles de quemerina, así como en pacientes con DM2. De la misma manera, los niveles de quemerina fueron significativamente más altos en el plasma del cordón umbilical (Dakroub et al., 2020). Estudios recientes demostraron un aumento en los niveles de quemerina durante el tercer trimestre del embarazo, sugiriendo que esto podría estar relacionado con condiciones proinflamatorias, debido al alto perfil de mediadores inflamatorios como: TNF- α , resistina e IL-6 (Alfadhli, 2015).

Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Es un importante regulador del proceso fibrinolítico. Los niveles de esta proteína están elevados en la diabetes (particularmente en DM2) y en los estados resistentes a la insulina (Altalhi et al., 2021; Schneider & Sobel, 2012); por consiguiente, tanto la combinación de niveles elevados de insulina, como de triglicéridos, inducen un aumento sinérgico en la producción de PAI-1 (Altalhi et al., 2021). También considerada un biomarcador cardiometabólico y se ha demostrado que el aumento de esta adipocina es característico en el perfil de las mujeres con DMG reciente y puede relacionarse con un riesgo futuro de DM2 (Mehmood et al., 2018).

Proteína de unión al retinol 4 (RBP4). Es el principal portador de retinol en el plasma humano. Estudios recientes indican que en la DM2 se presentan niveles elevados de RBP4 en el plasma (Pullakhandam et al., 2012), lo que sugiere una relación de esta enfermedad con el nivel de adiposidad, la resistencia a la insulina y RBP4 (Recinella et al., 2020). Por el contrario, se observaron niveles reducidos de RBP4 en la DM1 (Pullakhandam et al., 2012). En cambio, en un estudio experimental con ratones se observó que RBP4 induce la gluconeogénesis en el hígado y, por lo tanto, contribuye al aumento de los niveles de glucosa en sangre. Sobre la base de este estudio, se sugirió que la disminución de los transportadores GLUT4 o la reducción de la absorción de glucosa en el tejido adiposo induce la síntesis y secreción de RBP4 del tejido adiposo, lo que a su vez causa resistencia a la insulina en el músculo y el hígado. Sin embargo, el mecanismo molecular exacto que conduce al aumento de las concentraciones plasmáticas de RBP4 durante la resistencia a la insulina y la fuente del aumento del RBP4 plasmático durante la obesidad y/o la resistencia a la insulina aún no se ha entendido por completo (Pullakhandam et al., 2012).

Grelina. Es un péptido, también conocido como la hormona del hambre. Tiene una función importante en la regulación de la glucosa al alterar la secreción de insulina y también está involucrada tanto en la glucogenólisis como en la glucogénesis (Alfadhli, 2015). Los niveles altos de grelina en el parto se consideran factores de riesgo significativos para el desarrollo de DM2 en mujeres con DMG previa (Radzicka et al., 2018) y se considera que la grelina en un futuro podría ser un biomarcador potencial en la DM2 en pacientes con antecedentes de DMG (Radzicka et al., 2018).

Lipocalina 2 (LCN-2). También conocida como lipocalina, asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) (Recinella et al., 2020), es una glicoproteína que se expresa en varios tejidos, incluido el tejido adiposo y el hígado (Kojta et al., 2020). Varios estudios indican que la concentración plasmática elevada de LCN-2 se asocia con la inflamación, como se observa en la obesidad y la resistencia a la insulina. También se encontró que la expresión de esta proteína aumenta en ratones diabéticos obesos y en tejido adiposo visceral de personas obesas. En modelos animales de DM2, el aumento de la expresión de LCN-2 promueve la inflamación mediante el reclutamiento de células inflamatorias como los neutrófilos y la inducción de citocinas proinflamatorias (Kojta et al., 2020).

Tabla 1. Función de las principales adipocinas relacionadas con la diabetes.

ADIPOCINAS	
Nombre	Función
Leptina	Regula la ingesta de alimentos al disminuir el apetito, modula el gasto de energía, y aumenta la actividad nerviosa simpática (Dilworth et al., 2021; Freitas Lima et al., 2015).
Adiponectina	Tiene efectos sensibilizantes a la insulina y antiinflamatorios (Luo & Liu, 2016), permite aumentar la secreción de insulina al estimular la expresión del gen de insulina (Fasshauer & Blüher, 2015). Su expresión y niveles circulantes son inversamente proporcionales a los niveles de adiposidad (Chait & den Hartigh, 2020).
Resistina	Funciona como un biomarcador proinflamatorio (Oh et al., 2017), propaga la respuesta inflamatoria regulando al alza citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 en monocitos y macrófagos, se asocia positivamente con marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C reactiva (PCR) (Chait & den Hartigh, 2020). A su vez, la expresión de esta adipocina es estimulada por TNF- α y la IL-6 (Heyde et al., 2021).
TNF - α	Tiene un potente efecto proinflamatorio y reduce la secreción de adiponectina e inhibe la actividad de las enzimas relacionadas con el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa (Kojta et al., 2020).
Apelina	Ayuda a regular el metabolismo de la glucosa. Estimula la absorción de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina, además regula la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos (Li et al., 2022). Se ha demostrado que el sistema apelina-APJ está relacionado con complicaciones de la DM (Li et al., 2022).
Visfatina	Tiene acción proinflamatoria al inducir la expresión de moléculas adhesivas como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, a su vez, de esta forma afecta a las vías de señalización de la insulina (Zorena et al., 2020).
Factor de crecimiento de fibroblastos 21	Promueve la absorción de glucosa, la gluconeogénesis, aumenta la oxidación de los ácidos grasos libres, promueve la cetogénesis, y aumenta la producción y utilización de energía (Lin et al., 2021).
Omentina-1	Tiene un efecto vasodilatador, inhibe la diferenciación de los osteoblastos y la calcificación del músculo liso, también mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa (Zorena et al., 2020).
Vaspina	Aumenta la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, reduce la expresión de los genes de leptina, TNF- α , y resistina, y estimula la de adiponectina, además tiene un efecto anorexigénico (Recinella et al., 2020)
Quemerina	Desempeña un papel importante en la inflamación y las complicaciones metabólicas (Fontes V et al., 2019). Un aumento en los niveles de esta adipocina podría estar relacionado con condiciones proinflamatorias, debido al alto perfil de mediadores inflamatorios como: TNF- α , resistina e IL-6 (Alfadhli, 2015).
PAI-1	Proteína antifibrinolítica que se encuentra elevada en DM2 y en condiciones de resistencia a la insulina (Altalhi et al., 2021; Schneider & Sobel, 2012). También es considerada un biomarcador cardiometabólico en el perfil de las mujeres con DMG (Mehmood et al., 2018).
RBP4	Induce la gluconeogénesis en el hígado. La disminución de los transportadores GLUT4 o la reducción de la absorción de glucosa en el tejido adiposo induce un incremento de la síntesis y secreción de RBP4 del tejido adiposo, lo que a su vez provoca resistencia a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado (Pullakhandam et al., 2012).

Grelina	Tiene una función importante en la regulación de la glucosa al alterar la secreción de insulina y también está involucrada tanto en la glucogenólisis como en la glucogénesis (Alfadhli, 2015).
Lipocalina 2	Un incremento de la concentración plasmática de esta adipocina se asocia con la inflamación en la obesidad y la resistencia a la insulina. En DM2, promueve la inflamación mediante el reclutamiento de células inflamatorias y la inducción de citocinas proinflamatorias (Kojta et al., 2020).

Conclusión

La función secretora de los adipocitos ha sido la pauta para dejar de considerar al tejido adiposo como un simple reservorio de energía y reconocerlo como órgano endocrino que desempeña un rol importante en la homeostasis metabólica del cuerpo humano por medio de diversas moléculas conocidas como adipocinas. En condiciones saludables, las adipocinas son moduladores importantes del apetito y la saciedad, el gasto de energía, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la sensibilidad a la insulina y la función de los adipocitos. Sin embargo, en enfermedades metabólicas e inflamatorias, como lo es la DM la secreción de adipocinas puede cambiar, lo que puede conducir a una hipertrofia de los adipocitos y a la disfunción del tejido adiposo. En sí, es el desequilibrio entre adipocinas proinflamatorias (leptina, resistina, TNF- α , apelina, visfatina, omentina, quemerina, LCN-2) y antiinflamatorias (adiponectina, FGF21, vaspina) lo que puede provocar alteraciones metabólicas que participan en el desarrollo de la DM y sus complicaciones. No obstante, en los últimos años, se han descubierto muchas adipocinas nuevas, pero aún se tiene como objetivo dilucidar sus papeles en el metabolismo del cuerpo y su conexión con esta enfermedad. Las investigaciones futuras podrían impulsarse mediante la caracterización del modo de acción de las adipocinas y la identificación de las dianas moleculares de estas hormonas. Por consiguiente, la comprensión del modo de acción de las adipocinas que resultan alteradas en los diferentes tipos de DM puede facilitar su uso clínico futuro y así poder utilizarse en el diagnóstico, la predicción, el pronóstico y el tratamiento de la DM.

Referencias

- Alfadhli, E. M. (2015). Gestational Diabetes mellitus. *SAID MEDICAL JOURNAL*, 4(36), 399-406. 10307
- Altalhi, R., Pechlivani, N., & Ajjan, R. A. (2021). Pai-1 in diabetes: Pathophysiology and role as a therapeutic target. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 6, pp. 1–15). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22063170>
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5076858>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Bertrand, C., Valet, P., & Castan-Laurell, I. (2015). Apelin and energy metabolism. *Frontiers in Physiology*, 6(MAR). <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00115>
- BonDurant, L. D., Ameka, M., Naber, M. C., Markan, K. R., Idiga, S. O., Acevedo, M. R., Walsh, S. A., Ornitz, D. M., & Potthoff, M. J. (2017). FGF21 Regulates Metabolism Through Adipose-Dependent and -Independent Mechanisms. *Cell Metabolism*, 25(4), 935-944.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.005>
- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 220, Issue 2). <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>
- Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 7). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Dakroub, A., A Nasser, S., Younis, N., Bhagani, H., Al-Dhaheri, Y., Pintus, G., Eid, A. A., El-Yazbi, A. F., & Eid, A. H. (2020). Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. In *Cells* (Vol. 9, Issue 11). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/cells9112444>
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes mellitus and its metabolic complications: The role of adipose tissues. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 14). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22147644>

- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- Dunmore, S. J., & Brown, J. E. P. (2013). The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 216, Issue 1). <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0278>
- Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015a). Adipokines in health and disease. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 36, Issue 7, pp. 461–470). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- Flippo, K. H., & Potthoff, M. J. (2021). Metabolic Messengers: FGF21. In *Nature Metabolism* (Vol. 3, Issue 3, pp. 309–317). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00354-2>
- Freeman, A. M., & Pennings, N. (2021). *Insulin Resistance*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Freitas Lima, L. C., Braga, V. de A., do Socorro de França Silva, M., Cruz, J. de C., Sousa Santos, S. H., de Oliveira Monteiro, M. M., & Balarini, C. de M. (2015). Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 6, Issue NOV). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00304>
- Giralt, M., Cereijo, R., & Villarroya, F. (2015). Adipokines and the Endocrine Role of Adipose Tissues. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 233, pp. 265–282). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/164_2015_6
- Heyde, I., Begemann, K., & Oster, H. (2021). Contributions of White and Brown Adipose Tissues to the Circadian Regulation of Energy Metabolism. In *Endocrinology (United States)* (Vol. 162, Issue 3). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/endo.2021-00909>
- Jung, U. J., & Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 4, pp. 6184–6223). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>
- Kim, W. K., Bae, K. H., Lee, S. C., & Oh, K. J. (2019). The latest insights into adipokines in diabetes. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 8, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm8111874>
- Kocot, J., Dziemidok, P., Kielczykowska, M., Hordyjewska, A., Szcześniak, G., & Musik, I. (2017). Adipokine profile in patients with type 2 diabetes depends on degree of obesity. *Medical Science Monitor*, 23, 4995–5004. <https://doi.org/10.12659/MSM.904318>
- Kojta, I., Chacińska, M., & Blachnio-Zabielska, A. (2020). Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Lebovitz, H. E. (2016). Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109 Suppl 2(Suppl 2), S135-48. doi:10.1055/s-2001-18576 <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2001-18576>
- Li, C., Cheng, H., Adhikari, B. K., Wang, S., Yang, N., Liu, W., Sun, J., & Wang, Y. (2022). The Role of Apelin-APJ System in Diabetes and Obesity. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820002>
- Lin, W., Zhang, T., Zhou, Y., Zheng, J., & Lin, Z. (2021). Advances in biological functions and clinical studies of fgf21. In *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (Vol. 14, pp. 3281–3290). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S317096>
- Liu, W., Zhou, X., Li, Y., Zhang, S., Cai, X., Zhang, R., Gong, S., Han, X., & Ji, L. (2020). Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (United States)*, 99(6). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019052>
- Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 231, Issue 3, pp. R77–R99). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>
- Mehmood, S., Ye, C., Connelly, P. W., Hanley, A. J., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2018). Rising plasminogen activator inhibitor-1 and hypoadiponectinemia characterize the cardiometabolic biomarker profile of women with recent gestational diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0776-y>
- Oh, K. J., Lee, D. S., Kim, W. K., Han, B. S., Lee, S. C., & Bae, K. H. (2017). Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: Myokines, adipokines and hepatokines. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
- Pullakhandam, R., Palika, R., Ghosh, S., & Reddy, G. B. (2012). Contrasting effects of type 2 and type 1 diabetes on plasma RBP4 levels: The significance of transthyretin. In *IUBMB Life* (Vol. 64, Issue 12, pp. 975–982). <https://doi.org/10.1002/iub.1096>

- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Powers, A. C., Niswender, K. D., & Evans-Molina, C. (2018). Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20e. McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162000861>
- Radzicka, S., Pietryga, M., Iciek, R., & Brazert, J. (2018). The role of visfatin in the pathogenesis of gestational diabetes (GDM). *Ginekologia Polska*, 89(9), 518–521. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0088>
- Recinella, L., Orlando, G., Ferrante, C., Chiavaroli, A., Brunetti, L., & Leone, S. (2020). Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
- Reyes-Farias, M., Fos-Domenech, J., Serra, D., Herrero, L., & Sánchez-Infantes, D. (2021). White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 192). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
- Ruszała, M., Niebrzydowska, M., Pilszyk, A., Kimber-Trojnar, Ż., Trojnar, M., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2021). Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 21). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222111578>
- Schneider, D. J., & Sobel, B. E. (2012). PAI-1 and diabetes: A journey from the bench to the bedside. In *Diabetes Care* (Vol. 35, Issue 10, pp. 1961–1967). <https://doi.org/10.2337/dc12-0638>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- Santoro, A., McGraw, T. E., & Kahn, B. B. (2021). Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metabolism*, 33(4), 748–757. doi:10.1016/j.cmet.2021.03.019
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P.-H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Stephens, J. M. (2012). The Fat Controller: Adipocyte Development. *PLoS Biology*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001436>
- Su, K. Z., Li, Y. R., Zhang, D., Yuan, J. H., Zhang, C. S., Liu, Y., Song, L. M., Lin, Q., Li, M. W., & Dong, J. (2019). Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01399>
- Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Adipose tissue: Immune function and alterations caused by obesity. *Revista Alergia Mexico*, 66(3), 340–353. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.589>
- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020b). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>