

*Editores*

**Valmore Bermúdez-Pirela**

**Yaneth Herazo-Beltrán**

# Aspectos Básicos en Obesidad

## Aspectos básicos en obesidad

### Autores:

©Paola Valero  
©Aida Souki  
©Naillet Josefina Arráiz Rodríguez  
©Carem Prieto Fuenmayor  
©Climaco Cano-Ponce  
©Julio Acosta Martínez  
©Mervin Chávez Castillo  
©María Elena Sánchez  
©Hazel Ester Anderson Vásquez  
©William Plua Marcillo  
©Luisandra González Inciarte  
©Johanna Alcivar Alcivar  
©Hazel Barboza Zambrano  
©Valmore Bermúdez-Pirela  
©Marilyn García Peña  
©Edna Aldana-Rivera  
©Carmen Carrero  
©María Alejandra Orostegui-Santander  
©Yaneth Herazo-Beltrán  
©Yisel Pinillos-Patiño  
©Lilibeth Sánchez-Guette  
©Maricela Torres-Anaya  
©Luisa Galeano Muñoz

Aspectos básicos en obesidad / editores Valmore Bermúdez-Pirela, Yaneth Herazo-Beltrán; Paola Valero [y otros 22] -- Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar, 2018.

186 páginas; figuras, cuadros; 16 x 24 cm

ISBN: 978-958-5430-77-8

1. Obesidad 2. Obesidad -- Aspectos psicológicos 3. Trastornos depresivos 4. Trastornos del metabolismo I. Bermúdez-Pirela, Valmore, editor-autor II. Herazo-Beltrán, Yaneth, editor-autor III. Valero, Paola IV. Souki, Aida V. Arráiz Rodríguez, Naillet Josefina VI. Prieto Fuenmayor, Carem VII. Cano Ponce, Climaco VIII. Acosta Martínez, Julio IX. Chávez Castillo, Mervin X. Sánchez, María Elena XI. Anderson Vásquez, Hazel Ester XII. Plua Marcillo, William XIII. González Inciarte, Luisandra XIV. Alcivar Alcivar, Johanna XV. Barboza Zambrano, Hazel XVI. García Peña, Marilyn XVII. Aldana-Rivera, Edna XVIII. Carrero, Carmen XIX. Orostegui-Santander, María Alejandra XX. Pinillos-Patiño, Yisel XXI. Sánchez-Guette, Lilibeth XXII. Torres-Anaya, Maricela XXIII. Galeano Muñoz, Luisa XXIV. Tit.

616.398 A838 2018 Sistema de Clasificación Decimal Dewey 21ª edición

Universidad Simón Bolívar – Sistema de Bibliotecas

## Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Colombia.

### Grupos e Institutos de investigación:

Altos Estudios de Frontera (ALEF), Universidad Simón Bolívar, Colombia. Muévete Caribe, Universidad Simón Bolívar, Colombia.  
Grupo de Investigación en genética, Universidad Simón Bolívar, Colombia  
Instituto de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Universidad del Zulia, Venezuela.  
Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad del Zulia, Venezuela.  
Hospital Psiquiátrico de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

ISBN: 978-958-5430-77-8

Impreso en Barranquilla, Colombia. Depósito legal según el Decreto 460 de 1995. El Fondo Editorial Ediciones Universidad Simón Bolívar se adhiere a la filosofía del acceso abierto y permite libremente la consulta, descarga, reproducción o enlace para uso de sus contenidos, bajo una licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

©Ediciones Universidad Simón Bolívar Carrera 54 No. 59-102

<http://publicaciones.unisimonbolivar.edu.co/edicionesUSB/dptopublicaciones@unisimonbolivar.edu.co>  
Barranquilla y Cúcuta

### Producción Editorial

Conocimiento Digital Accesible. Mary Barroso, Lisa Esobar.

Municipio Santa Rita del Estado Zulia- Venezuela. Apartado postal 4020. Correo electrónico: marybarroso27@gmail.com, conocimiento.digital.a@gmail.com

Junio del 2018  
Barranquilla



Made in Colombia

## Como citar el libro

### APA

Aida-Souki, Arráiz-Rodríguez, N.J., Prieto-Fuenmayor, C.,...Cano-Ponce, C. (2018). *Aspectos básicos en obesidad*. Barranquilla, Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar.

### VANCOUVER

Aida-Souki, Arráiz-Rodríguez N.J., Prieto-Fuenmayor C.,...Cano-Ponce, C. *Aspectos básicos en obesidad*. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar. 2018. p 186.

# 1

## RESISTINA Y OTRAS ADIPOQUINAS: PAPEL EN LA OBESIDAD, DIABETES E INSULINORESISTENCIA

**Paola Valero<sup>1</sup>, Aida Souki<sup>2</sup>, Nailet Josefina Arráiz Rodríguez<sup>3</sup>,  
Carem Prieto Fuenmayor<sup>4</sup> y Clímaco Cano-Ponce<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Licenciada en Biología por la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Magister Scientiarum en Metabolismo Humano por la Universidad del Zulia, Venezuela. Docente de la Cátedra de Bioquímica y de la Maestría en Metabolismo Humano en la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6552>. e-mail: paolavalero@gmail.com.

<sup>2</sup>Licenciada en Biología por la Universidad del Zulia, Venezuela. Magister Scientiarum, en Gerencia de Proyectos de Investigación y Desarrollo por la Universidad Rafael Belloso Chacín, Venezuela. Doctorado en Nutrición y Metabolismo por la Universidad de Córdoba, España. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4929-8800>. e-mail: soukaida@gmail.com

<sup>3</sup>Licenciada en Bioanálisis por la Universidad del Zulia, Venezuela. Doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad Simón Bolívar, Venezuela. Doctora en Ciencias de la Salud por la Universidad del Zulia, Venezuela. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9263-5665>. e-mail: Narrtiz1@yahoo.com.

<sup>4</sup>Licenciada en Bioanálisis por la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Magister Scientiarum en Metabolismo Humano por la Universidad del Zulia, Venezuela. Doctora en Ciencias de la Salud por la Universidad del Zulia, Venezuela. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6756-8360>. e-mail: caremprieto@gmail.com.

<sup>5</sup>Licenciado en Química Farmacéutica por la Universidad de Cartagena, Colombia. Licenciado en Farmacia Mención Toxicología por la Universidad de los Andes, Venezuela. Especialista en Farmacología por la Universidad de Cartagena, Colombia. Doctor en Farmacia por la Universidad de Cartagena, Colombia. Doctor en Metabolismo Humano por la Universidad del Zulia, Venezuela. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8103-3714>. e-mail: climacoc@botmail.com.

### Palabras clave

Obesidad, resistina, insulinoresistencia, adipocinas, diabetes

### Resumen

La obesidad, es la patología que actualmente azota la población mundial, hasta el punto de ser considerada una pandemia. Ésta se caracteriza por un balance energético positivo debido a un aumento de la ingesta calórica y una disminución del gasto energético; favoreciendo el almacenamiento de la energía en forma de triacilglicéridos dentro del tejido adiposo, aumentando el número y tamaño de los adipocitos. Este tejido funciona a su vez como un órgano endocrino liberando hormonas conocidas como adipocinas que contribuyen con la regulación de la homeostasis metabólica. La obesidad altera la expresión de estas hormonas aumentando la producción de adipocinas con efectos proinflamatorios. Entre ellas la resistina actúa de forma perjudicial en la ruta de señalización de la insulina contribuyendo con la insulinoresistencia, particularidad resaltante del paciente obeso. Aunque los trabajos que han estudiado sus acciones en relación a la resistencia a la insulina son bastante contradictorios, los últimos reportes de análisis genéticos muestran que diversos polimorfismos del gen de la resistina se han asociado con alteraciones metabólicas; por tal motivo esta revisión describirá los aspectos moleculares de la resistina, su mecanismo de acción, sus polimorfismos y su relevancia en el desarrollo de patologías como síndrome metabólico y la diabetes.

## *RESISTIN AND OTHERS ADIPOKINES: ROLE IN OBESITY, DIABETES AND INSULIN RESISTANCE*

### **Key words**

Obesity, Resitin, Insulinresistance, adipokines, diabetes.

### **Abstrac**

Obesity is the disease currently plaguing the world's population, to the point of being considered a pandemic. . This is characterized by a positive energy balance, due to an increased caloric intake and decreased energy expenditure, favoring the energy storage as triacylglycerol in adipose tissue, increasing the number and size of adipocytes cells. This tissue in turn works as an endocrine organ releasing hormones known as adipokines that contribute to regulation of metabolic homeostasis. Obesity alters the expression of these hormones increasing the production of adipokines with proinflammatory effects. Among these hormones, resistin acts detrimentally in the signaling pathway of insulin contributing to insulin resistance particularity highlight of the obese patient. Although the studies that have addressed their actions in relation to insulin resistance are quite contradictory, recent reports of genetic analyzes show that different polymorphisms of the resistin gene have been associated with metabolic disorders. Therefore this review will describe the molecular aspects of resistin, its mechanism of action, its polymorphisms and their relevance in the development of diseases such as metabolic syndrome and diabetes.

## **INTRODUCCIÓN**

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial, que se caracteriza por acumulación excesiva de ácidos grasos o hipertrofia general del tejido adiposo (TA) (Ogden, Carroll, Kit, y Flegal, 2014). Esta patología es consecuencia de un balance energético positivo, causado ya sea por un incremento en el consumo de energía, un bajo gasto de energía o ambos (Hill, Wyatt, y Peters, 2012) Estudios actuales sugieren que en la sociedad moderna la principal causa de la obesidad es el bajo gasto calórico debido al acceso a nuevas tecnologías que permiten evitar el trabajo muscular ya sea durante las horas de trabajo o de recreación (Guyenet y Schwartz, 2012).

Actualmente la obesidad es considerada una pandemia que está ocasionando un estrés económico en gran parte del mundo al desviar los recursos de la nación en el tratamiento de la diabetes y la enfermedad cardiovascular patologías etiológicamente asociadas a la obesidad (Hebert, Allison, Archer, Lavie, y Blair, 2013). Para el 2016 más de 1.9 billones (39%) de adultos sufrían mal nutrición por exceso, de estos 650 millones (13%) fueron diagnosticados como obesos. Esta enfermedad se ha extendido también en menores de edad hasta tal punto que para el 2016, más de 41 millones de niños menores de cinco años presentaban sobrepeso, y más de 340 millones de adolescentes entre 5 y 19 años de edad fueron diagnosticados con sobrepeso u obesidad (OMS, 2018).

Existen diferentes formas de clasificar la obesidad, una de las más importantes es la distribución corporal del TA (J. J. Lee, Beretvas, y Freeland-Graves, 2014). clasificándola en obesidad androide y ginecoide. La primera de ellas característica del género masculino, la cual muestra acumulación de este tejido predominantemente en la región visceral y torácica del cuerpo; mientras que la obesidad ginecoide propias del género femenino se localiza en la parte inferior principalmente en caderas y muslos, redistribuida al compartimiento subcutáneo (Shuster, Patlas, Pinthus, y Mourtzakis, 2014). La obesidad androide presenta una clara asociación con una gran variedad de patologías, entre ellas enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, diabetes y cáncer (J. J. Lee y col., 2014; Shuster y col., 2014).

En principio el TA cumple un papel crucial como órgano de almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos; por lo que tiene un papel muy importante como amortiguador del flujo de ácidos grasos en la circulación durante el periodo postprandial; un papel análogo al del tejido hepático y músculo esquelético en el control de la glicemia postprandial. El adipocito capta los ácidos grasos, liberados por acción de la lipoproteína lipasa sobre los triacilglicéridos transportados por las lipoproteínas (Quilomicron y VLDL), contribuyendo con la eliminación de estos en la circulación (Ebbert y Jensen, 2013). Al presentar este tejido defectos en su función, el cuerpo promueve la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros (hiperplasia) para amortiguar el excesivo flujo de ácidos grasos en la circulación. Cuando el TA ha alcanzado su máxima capacidad de almacenamiento (hipertrofia), el adipocito se hace resistente a la insulina, por lo que las moléculas

de triacilglicéridos permanecerán mayor tiempo en sangre permitiendo que otros tejidos diferentes al adiposo queden expuestos a este flujo de lípidos favoreciendo la aparición de la insulino resistencia (IR) en hígado, músculo esquelético y páncreas (Eriksson-Hogling y col., 2015).

Los individuos con IR generalmente presentan hipertensión arterial, niveles disminuidos de HDL colesterol y niveles elevados de LDL colesterol y triacilglicéridos (dislipidemia) (Kop, Elte, y Cabezas, 2013). La IR ha mostrado una asociación cercana con el desarrollo y mantenimiento de la dislipidemia, la obesidad y la hipertensión (Ronco y De Stéfani, 2012), afecciones que sumadas con la intolerancia a la glucosa, constituyen los principales componentes del síndrome metabólico o síndrome de insulinoresistencia, el cual converge en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes (Klop y coll., 2013; Ronco y De Stéfani, 2012).

La IR se refleja en alteraciones de los niveles de glucosa, esto es el estímulo para una mayor secreción de insulina por parte de la células beta pancreáticas para regularizar la glicemia, por tal motivo en esta etapa hay un estado euglicémico a expensas de una hiperinsulinemia compensatoria, el cual ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria (Klop y col, 2013). En una etapa más avanzada, la resistencia a la insulina se agudiza, alterando los valores de glucosa plasmática (100-125 mg/dl) acompañado del hiperinsulinismo, que no compensa las necesidades metabólicas, presentándose un estado de intolerancia a la glucosa en los pacientes (J. Ye, 2013).

En un panorama de IR e inflamación, los órganos blancos de la insulina (músculo esquelético y TA), tienen una respuesta casi nula a la acción de dicha hormona por una regulación negativa de la señalización de la misma (Samuel y Shulman, 2012), esto genera un aumento de la actividad de la lipasa sensible a la hormona en el tejido adipocito, aumentando aún más el flujo de ácidos grasos a tejidos periféricos, originando de este modo una localización ectópica de los mismos en músculo e hígado; las células beta del páncreas no escapan a esta sobreoferta de ácidos grasos, desencadenando los fenómenos de agotamiento, desensibilización y apoptosis en dichas células (Eriksson-

Hogling y col., 2015; Girousse y col., 2013), atenuando así la producción y secreción de insulina, instaurándose de este modo la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Anteriormente se creía que el TA era un órgano que cumplía únicamente funciones de almacenamiento de energía, pero ahora es reconocido como un participante activo en la homeostasis energética así como en la regulación de otras funciones fisiológicas como la inmunidad y la inflamación. Los macrófagos son componentes que participan eficazmente en estas actividades. Las macromoléculas liberadas por el TA se conocen como adipoquinas y muchas de ellas contribuyen con la insulinoresistencia, entre las cuales se encuentran: leptina, resistina y visfatina, así como también algunas citoquinas y quimioquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6 y la proteína quimio-atrayente de monocitos (Hugo y Ben-Jonathan, 2016; Jung y Choi, 2014; Pessin y Kwon, 2013).

La liberación elevada de estas adipoquinas al torrente sanguíneo ya sea por el adipocito o los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo, promueven un estado sub-inflamatorio crónico que juega un papel central en el desarrollo de la IR (Jung y Choi, 2014). Un cambio en el perfil de secreción de adipoquinas es característico en pacientes obesos y con síndrome metabólico (Hugo y Ben-Jonathan, 2016).

El efecto, mecanismo de acción e impacto de las adipoquinas en el mantenimiento de la IR ha sido objeto de investigación en las últimas décadas. La resistina es un adipoquina, asociado con la obesidad y la inflamación. Su papel exacto en la resistencia a la insulina y la diabetes en la población general es aún controversial, en parte debido al escaso conocimiento que se tiene acerca de dicha hormona. Desde el descubrimiento de la resistina y otras adipoquinas ha habido cientos de publicaciones que han permitido analizar sus funciones; debido a lo contradictorio de los resultados obtenidos, se ha creado gran polémica sobre la función de algunas de ellas sobre todo de la resistina; por tal motivo el objetivo del presente capítulo es describir los aspectos moleculares de la resistina, su mecanismo de acción y su relevancia en el desarrollo de patologías como síndrome metabólico y la DM2.

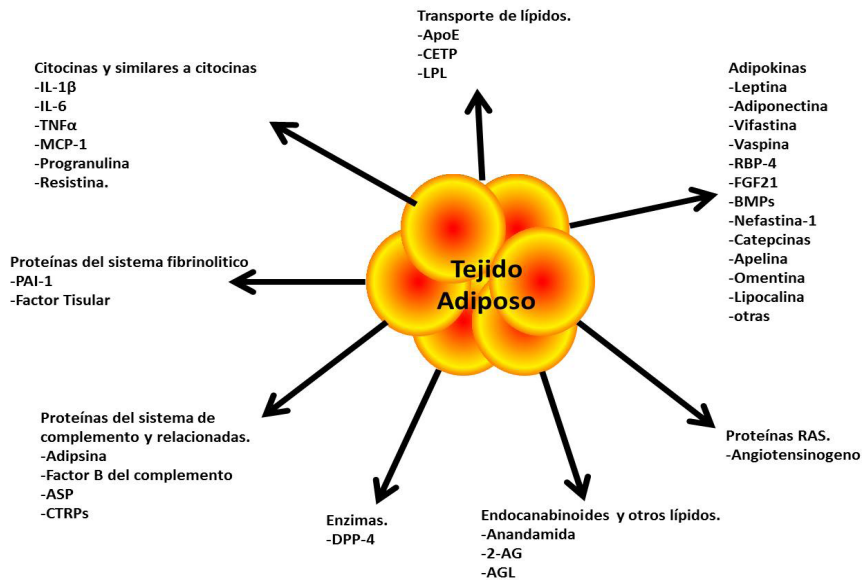
## 1. Adipoquinas

Como se ha mencionado anteriormente, el TA libera una gran cantidad de factores hormonales denominados adipoquinas o adipocitoquinas, que no solo contribuyen con mantener las funciones fisiológicas, sino que además desencadenan un conjunto de señales metabólicas que afectan su funcionamiento así como el de otros tejidos cuando hay un desbalance.

Un balance energético positivo que conlleva a una acumulación de ácidos grasos en el TA, genera una serie de cambios estructurales y funcionales que son desencadenados por las adipoquinas. Estos cambios en el número, distribución, tamaño y función de los adipocitos altera el patrón de secreción de estos factores a su vez, favoreciendo la expresión de adipoquinas que tienen efectos deletéreos en la señalización de la insulina y benefician un estado proinflamatorio que permite el desarrollo de patologías como la DM2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Fasshauer y Blüher, 2015). Se han descrito cientos de estas moléculas en la actualidad, en la figura 1 se describen las principales. Una discusión al detalle de cada una de ellas está más allá de los objetivos de este capítulo por lo solo describiremos las adipoquinas similares a citoquinas y aquellas que actualmente están siendo utilizadas como blancos terapéuticos; al final nos enfocaremos en la resistina que es una de las más controversiales.

A.- Leptina: es una proteína de 16kDa, sintetizada por el TA que está involucrada en la regulación del apetito, la homeostasis de energía y se encuentra localizada en el cromosoma 7 en el gen *Ob*. Su receptor (OBR) utiliza la vía de señalización JAK2/STAT3, ejerciendo predominantemente una función neuroendocrina a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo (Urrego, Vásquez, y Gómez-Puerta, 2016). La leptina controla la saciedad, como se ha demostrado en estudios experimentales, donde ratones deficientes (*ob/ob*) para esta hormona, presentan hiperfagia (Fischer y col., 2016). A pesar de esto, en personas obesas y en pacientes con DM2 los niveles de esta hormona se encuentran elevados, fenómeno consecuencia de la resistencia a la leptina en estos pacientes (Nar y Gedik, 2009). Una amplia revisión sobre los efectos de esta hormona y su asociación con el hígado graso no alcohólico





**Figura 1. Factores secretados por el TA y células asociadas (adipocito, células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales, entre otras).**

IL: Interleucinas; TNF: Factor de necrosis tumoral alfa; MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos y macrófagos 1; PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno 1; ASP: Proteína estimulante de acilación; CTRPs: proteínas relacionadas a C1q/TNF; DPP-4: Dipeptidil peptidasa 4; 2-AG: 2-araquidonilglicerol; AGL: ácidos grasos libres; RBP-4: Proteína 4 de unión al retinol; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; BMPs: proteínas morfogenética del hueso; Apo E: apoproteína E; CEPT: proteína transferidora de ésteres de colesterol; LPL: lipoprotein lipasa

fue realizada por Polyzos y col en el 2015, su lectura es de gran ayuda para entender mas sobre esta importante adipoquina (Polyzos, Kountouras, y Mantzoros, 2015).

B. Adiponectina: es una proteína de 30kDa sintetizada exclusivamente por el TA, su síntesis se incrementa por acción de la insulina, es reconocida por su efectos en la señalización de la insulina como insulinosensibilizante,

y su niveles sanguíneos disminuyen en pacientes obesos. El receptor de esta hormona (AdipoR), presenta 2 isoformas la tipo 1, que se expresa en músculo esquelético, y el tipo 2, que se expresa principalmente en el hígado. El AdipoR utiliza en su vía de señalización la AMPK (proteína cinasa dependiente de AMP), la p38 MAPK (proteín-quinasa activada por mitógeno p38) y el PPAR (receptor activador de los peroxisomas alfa) (Urrego y col., 2016), ambos AdipoR son reconocidos mediadores del metabolismo de los carbohidratos y lípidos (Du y col., 2015). Yamauchi y col (Yamauchi, Iwabu, Okada-Iwabu, y Kadowaki, 2014) publican un revisión detallada sobre los efectos, estructura y función de estos receptores; si se busca una información más detallada de esta hormona, es necesario analizar sus conclusiones.

C. Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21): es una proteína de 23kDa producida por el TA, hígado y músculo esquelético. Este factor presenta efectos termogénicos probablemente al promover la formación de TA brite or beige (conversión de TA blanco en marrón); sin embargo, no se tiene del todo claro el mecanismo de acción de su receptor. Se ha reportado disminución en los niveles de lípidos y glucosa en estudios animales usando una FGF21 recombinante, lo que permite deducir que tiene efectos metabólicos positivos. Al igual que la adiponectina tiene efectos insulino-sencibilizantes y se encuentra elevada en pacientes obesos e insulinoresistentes, por lo que se sugiere el desarrollo de una resistencia al FGF21 en estos pacientes (Fasshauer y Blüher, 2015).

D. Proteína morfogenetica del hueso (BMP)-4 y 7: el BMP-4 es una proteína de 46kDa y el BMP-7 de 49kDa, ambos circulan unidos a albúmina y otras proteínas; son secretados por una gran variedad de tejidos entre los que se encuentran TA, placenta, tiroides, piel y tracto digestivo (Hugo y Ben-Jonathan, 2016). Su receptor es de 2 tipos BMPR1 y 2, que tienen actividad serín/treonin cinasa y utiliza la vía de señalización Smads (“small” worm phenotype) (Rajesh y col., 2018). BMP7, en particular aumenta el gasto calórico y disminuye la ingesta en estudios in vivo. BMP-4 por otra parte, aumenta la expresión de PPAR, la secreción del inhibidor de grelina 1, favorece la formación y diferenciación del TA blanco, así como también la formación de TA beige. Ambos tienen efectos benéficos en el organismo al

reducir la ingesta, aumentar el gasto calórico y la adipogénesis. En pacientes obesos hipertróficos los niveles de estas hormonas están disminuidas debido a un aumento en la expresión de su inhibidor (Gustafson y col., 2015).

E. Vaspina: es una proteína de 47kDa, secretada por el TA, piel y estómago; su secreción aumenta en presencia de obesidad (Feng y col., 2014). Esta hormona aumenta la resistencia a la insulina y disminuye la tolerancia a la glucosa. La vaspina inhibe la Calicreína 7, una proteasa que degrada la insulina, por lo que podría tener efectos benéficos en el organismo (Ulbricht y col., 2015) a pesar de favorecer la resistencia a la insulina.

F. Apelina: es un péptido de 1,5 kDa, es además el ligando endógeno de un receptor acoplado a proteína G denominado APLNR, esta adipoquina es expresada en TA, sistema nervioso central, musculo esquelético, cardíaco, y estómago (Hugo y Ben-Jonathan, 2016). Estimula la captación de glucosa (Attané y col., 2011), reduce la lipólisis (Yue y col., 2011) y aumenta la dilatación de los vasos sanguíneos reduciendo la presión arterial (Smith, Schlenz, Schatz, Maitra, y Sweitzer, 2015). Los niveles de esta hormona aumentan con la obesidad y está asociado a la IR (Briana y Malamitsi-Puchner, 2016). La apelina además está siendo activamente estudiado por su efecto cardioprotector mediado por la activación del factor de transcripción FoxO3 (por sus siglas en inglés Forkhead box 'Other) en respuesta a una lesión cardíaca (Boal y col., 2015).

G. Dipeptidil Peptidasa (DPP) -4: es una enzima de 88kDa secretada por el TA, glándulas salivales, vesícula seminal, próstata, endometrio, túbulos renales e intestino delgado (Fasshauer y Blüher, 2015). Los niveles circulantes de esta adipoquina se encuentran elevados en pacientes con obesidad visceral y la DM2 (Tanaka, Kanazawa, Notsu, y Sugimoto, 2016) por lo que en principio fue considerada una incretina, pero actualmente ha sido reclasificada como una adipoquina (Lamers y col., 2011). Se ha reportado que el DPP-4 reduce el almacenamiento de glucógeno al disminuir la señalización de la insulina, aumenta la producción de glucosa al elevar los niveles de glucosa-6-fosfatasa y aumenta la acumulación de lípidos (Rufinatscha y col., 2017). Muchas investigaciones se han dirigido a inhibir la actividad de DPP-4, reportándose

una supresión de la proliferación de las células del músculo liso vascular, de la reacción inflamatoria de los monocitos así como una atenuación de la aterosclerosis (Ervinna y col., 2013), por lo que es un blanco terapéutico bastante prometedor en el control de patologías asociadas a la IR.

H. Interleucina (IL) 1: es una citoquina proinflamatoria de 17kDa que es secretada por las células del sistema inmune y el TA. Es transportada en la sangre unida a la albúmina y es ligando de 2 tipos de receptores (IL-1R1 e IL-1R2), al igual que la mayoría de las ILs su receptor utiliza la vía de señalización Jak/STAT (Fasshauer y Blüher, 2015). Esta adipoquina aumenta su expresión en pacientes obesos y en pacientes con DM2, y está asociada a complicaciones cardiovasculares (Herder, Dalmas, Böni-Schnetzler, y Donath, 2015). También se ha descrito su asociación con la dislipidemia al aumentar la lipogénesis y esteatosis hepática en modelos animales (Negrin y col., 2014).

I. Interleucina (IL)-6: es una citosina proinflamatoria de 26kDa que es secretada por el TA, tejido muscular y las células del sistema inmune; las concentraciones en suero de esta citoquina están altamente relacionadas con el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y la grasa visceral (H. S. Park, Park, y Yu, 2005). Su receptor IL-6R trabaja con la vía de señalización Jak/STAT y a nivel del sistema inmune favorece la maduración de las células B a células productoras de inmunoglobulina (Barr y col., 2012). A nivel hepático disminuye la producción de glucosa hepática (Timper y col., 2017), a nivel del músculo esquelético promueve la glucogenólisis y la lipólisis aumentando la disponibilidad de nutrientes para este tejido, ejerciendo aparentemente efectos benéficos. Los efectos de esta adipoquina y su versatilidad han sido detalladamente descritos en la revisión realizada por Mauer y col (Mauer, Denson, y Brüning, 2015), y está siendo actualmente estudiada por sus efectos a nivel muscular al ser clasificada además como una miokina (factor hormonal liberado por el tejido muscular) (Covington y col., 2016; Muñoz-Cánoves, Scheele, Pedersen, y Serrano, 2013).

j. Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF): es una adipoquina proinflamatoria de 25kDa, que se expresa en monocitos y macrófagos que se

infiltran en el TA. La expresión de este factor aumenta con la obesidad visceral y es reconocido por sus efectos al aumentar la resistencia a la insulina (Hugo y Ben-Jonathan, 2016). Se han descritos dos receptores para esta adipocina, TNFR1 y 2, y sus efectos en la insulinoresistencia han sido descrito desde hace mucho tiempo; una de las revisiones más completas al respecto es la realizada por Hotamisligil y Spiegelman en 1994 (Hotamisligil y Spiegelman, 1994); revisiones más actuales sobre la IR y la inflamación resaltan el papel de esta adipocina en ambas condiciones (L. Chen, Chen, Wang, y Liang, 2015).

K. MCP-1: esta proteína de 14kDa producida principalmente por células endoteliales y macrófagos, es un potente factor quimioatrayente de monocitos, clasificado como quimioquina. MCP-1 es considerado un factor proinflamatorio que contribuye con la formación y progresión de la lesión aterosclerótica, al promover la migración de los monocitos al espacio subendotelial y posterior conversión en células espumosas (Niu y Kolattukudy, 2009). La secreción de esta proteína aumenta en pacientes obesos y tiene efectos deletéreos en la señalización de la insulina (Kanda y col, 2006). MCP-1 se une al receptor CCR2 (receptor de quimioquinas 2), una proteína transmembrana con 7 pasos a modo de hélice alfa, que está acoplado a una proteína G (Niu y Kolattukudy, 2009). En modelos *in vitro* se ha reportado que una sobreexpresión de esta proteína disminuye la captación de glucosa estimulada por la insulina y la expresión de genes adipogénicos como LPL, adipocina, Glut-4 (transportador de glucosa 4),  $\alpha$ 2, receptor adrenérgico 3 y PPAR, contribuyendo de esta manera con la diferenciación del adiposito y la insulinoresistencia (Sartipy y Loskutoff, 2003).

L. Progranulina: también conocida como precursor epitelial granulino, factor de crecimiento derivado de las células PC, proepitelina y acrogranina es una proteína de 88kDa (NCBI, 2008). Es producido por las células del sistema inmune y el TA; es un factor de crecimiento involucrado en la tumorigénesis y el desarrollo. La progranulina incrementa la acumulación de neutrófilos, macrófagos, vasos sanguíneos y fibroblastos tras recibir una herida, por lo que se ha sugerido que es un mediador a la respuesta de este tipo de lesiones (He, Ong, Halper, y Bateman, 2003). El receptor de progranulina (PGRN) es un factor neurotrófico de crecimiento (Prudencio y col., 2012) también se ha

reportado que EphA2 un miembro de la gran familia de receptores Efrina con actividad tirosin-cinasa se une a la progranulina (Neill y col., 2016, p. 2). Este factor se une al TNFR1 y 2 y actúa como un antagonista fisiológico del TNF (Tang et al., 2011). En obesidad, Se aumenta la secreción de esta adipoquina (Alissa, Sutaih, Kamfar, Alagha, y Marzouki, 2017). La progranulina contribuye a la resistencia a la insulina, y por lo tanto puede estar asociada con el desarrollo de microangiopatía diabética, enfermedad del hígado graso y cáncer en sujetos con síndrome metabólico. Por otro lado, aumenta la vasodilatación, inhibe la reacción inflamatoria, es neuroprotectora y reduce la lesión por isquemia-reperfusión (Korolczuk, 2017). La progranulina tiene efectos perjudiciales y beneficiosos que es necesario esclarecer para entender su papel en la obesidad.

## **2. Resistina. Aspectos generales**

La resistina es un polipéptido señalizador identificado al mismo tiempo por diferentes equipos de investigación; fue encontrado por Holcomb y colaboradores en la zona inflamatoria (inflammatory Zone FIZZ) al evaluar la expresión de genes durante el asma experimental y los llamaron FIZZ1-3 (Holcomb y col., 2000). Otros dos grupos de investigación encontraron que esta molécula se aumenta su expresión durante la diferenciación del adipocito del ratón y lo denominaron “factor secretor específico de adipocito” (ADSF) (Kim, Lee, Moon, y Sul, 2001). En posteriores estudios se encontró que este polipéptido se sobreexpresa en modelos experimentales de ratones obesos e insulinoresistentes y su expresión disminuye bajo el tratamiento con fármacos sensibilizantes como la rosiglitazona, sugiriendo que la hormona resistina sirve como vínculo entre la obesidad y la diabetes, contribuyendo notablemente con la insulinoresistencia (Steppan y col., 2001) y convirtiendo esta molécula en un tópico de interés en los estudios de la diabetes.

## **3. Estructura de la proteína**

La resistina es polipéptido de 92 aminoácidos (aa), secretado como un homodímero unido por enlaces disulfuro, con un peso molecular de 11,3 kDa; es sintetizado como un pre-polipéptido de 108aa, que posee un péptido señal de 16 aa en la región N-terminal, 11 residuos de cisteína en la región central y una región rica

en cisteína que forma la secuencia: CX11CX8CXCX3CX10CXCXCX9CCX3-6 (C representa la cisteína y X cualquier otro aa) en el área carboxilo terminal (Holcomb y col., 2000). Los 11 residuos de cisteína de la región central participan en 5 enlaces intramoleculares que definen la estructura de una sola molécula de resistina (Raghu y col., 2004).

Mediante estudios cristalográficos de rayos X se encontró que la resistina está constituida por una cabeza en forma de láminas y una cola en forma de hélices (Raghu y col., 2004), formando además oligómeros de distinto peso molecular en el plasma humano con tamaños que oscilan entre 55 y 660 KDa (H. K. Park y Ahima, 2013). Esta molécula circula en dos distintos estados de ensamblaje uno hexamérico de alto peso molecular poco activo y un complejo de bajo peso molecular biológicamente más activo (Suragani y col., 2013).

#### **4. El gen de la resistina**

La resistina es el miembro principal de una familia de 6 genes denominada moléculas similares a resistina (RELM) cuyos miembros son: RETN, RETNLB, en humanos y Retn, Retnla, Retnlb, Retnlg en ratones (Kunnari, 2008). La resistina esta codificada por el gen RETN localizado en el brazo corto del cromosoma 19 en la región 13.3 (19p13.3) (Yang y col., 2003). Está constituido por 4 exones y 3 intrones y el ARN mensajero maduro está constituido por 478 nucleótidos. La traducción de la proteína comienza a partir del exón II y termina a la mitad del exón IV llevando a un producto de 108 aa (Kunnari, 2008).

##### **a. Patrón de expresión de la resistina**

La expresión de la resistina fue primeramente descrita como una de las proteínas sintetizadas y liberadas del TA; y se ha detectado en TA blanco, pre-adipocitos y adipocitos de ratones (Kusminski, Mcternan, y Kumar, 2005). Debido al patrón de expresión de esta adipocitoquina, el papel fisiológico de la resistina ha sido sujeto a mucha controversia respecto a su participación en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (Kunnari, 2008).

En muestras de TA humano se ha detectado resistina (Kunnari, 2008), sin embargo, otros investigadores solo han encontrado una expresión mínima o indetectable (Janke, Engeli, Gorzelniak, Luft, y Sharma, 2002). Por otra parte nuevos estudios han encontrado resistina en el TA pero no en el adipocito (H. K. Park y Ahima, 2013) indicando que otro tipo de células en este tejido están produciendo efectivamente la resistina. Más adelante se reportó expresión de la misma en células mononucleares de sangre periférica (S. Lee y col., 2014; Patel y col., 2003; Tsiotra, Boutati, Dimitriadis, y Raptis, 2012), razón por la cual, otros investigadores han atribuido la presencia de resistina en TA a los macrófagos y/o otras células sanguíneas como los leucocitos que se localizan en dicho tejido (N. Chen y col., 2014). Por otra parte se ha reportado además una mayor producción de esta adipoquina en monocitos y macrófagos, en comparación con el TA humano (Patel y col., 2003).

La resistina ha sido detectada en muchos otros tejidos como glándulas adrenales, médula ósea, mama, cerebro, hígado, pulmón, bazo, corazón, riñón, páncreas, placenta, próstata, músculo esquelético, colon, intestino delgado, estómago, testículos, timo, glándula tiroidea, y útero (Kusminski y col., 2005). Otras investigaciones refutan estos hallazgos reportando una ausencia de la expresión en hígado, músculo esquelético o células endoteliales, por lo que detección de la misma podría deberse a la presencia de leucocitos o macrófagos en estos tejidos (Kunari, 2008; Aroca, M.G., 2017).

## **b. Niveles plasmáticos**

Hasta la fecha no existe un consenso que permita establecer los niveles normales de resistina en el plasma; sin embargo, tras varios estudios experimentales se han realizado diversos reportes de valores sanguíneos para esta adipoquina, en la tabla 1 se resumen los valores reportados para sujetos normopeso:



**Tabla 1. Valores de resistina reportados por diferentes investigadores**

Nación	Muestra (n)	Edades Media±DS	Resultados Mediana (rango) ng/mL	Referencias
España	40 (20F, 20M)	*11 (8–13)	*14.1 (11.9–14.6)	Codoñer y col, 2014(72)
Irán	60 (28F, 32M)	+37.27±14.71	*5.38 (1.21-24.26)	Robati y col, 2014(73)
Japón	146 (124F, 22M)	+45.6±13.8	*M= 3.7 (3.4-5.0), *F= 3.6 (3.1-4.5)	Yochino y col, 2011(74)
Estados Unidos	2497F	*57 (49 to 61)	*14.2 (8.1-24.9)	Zhang y col, 2010(75)
Polonia	46 (19M, 27F)	+11.7 ± 3.7	+3.82 ± 0.05 +F: 3.46 ± 0.04 +M: 4.07 ± 0.04	Machura y col, 2013(76)
Polonia	48	+48.0 ± 10.1	+15.34 ± 4.68	Owecki y col, 2011(77)
Finlandia	46 M	+43±9.9	+13.7±0.5	Vuolteenaho y col, 2014(78)
Finlandia	70 (48F, 22M)	+54.20±9.20	+10.58±6.45	Lehto y col, 2010(79)
Venezuela	162 (89F,73M)	Ω12,0(1,5)	Ω3,9(5,0)	Souki y col, 2017(80)

\*Resultados mostrados en mediana (Rango); +Resultados mostrados en Media± Desviación estándar; Ω Resultados mostrados en mediana (Error probable). M= Masculino, F= Femenino.

Como se puede observar por la diversidad en la que se presentan los resultados es muy difícil y engorroso compararlos, a grandes rasgos se puede ver (en el caso de los estudios que utilizan el mismo parámetro para mostrar los resultados), que los niveles de resistina en algunos reporte parecen disminuir con edad, como es el caso de los dos estudios realizados en Finlandia; mientras que en otros casos aumentan con la edad como es el caso de los dos estudios realizados en Polonia. La diferencia entre estos resultados

parece ser consecuencia de los rangos de edad, en Polonia fue de población pediátrica a adultos; pero en Finlandia pasamos de adultos a población geriátrica.

Con respecto al dimorfismo sexual en Japón no se encontraron diferencias significativas mientras que en Polonia los hombres presentan mayores niveles de resistina. En estas investigaciones las diferencias en niveles de resistina puede deberse al sistema de detección que emplearon, que provenía de distintas casas comerciales. Siendo tan variado es muy difícil establecer niveles normales en la población, por lo que es necesario establecer un método de diagnóstico estándar y al mismo tiempo realizar estudios de gran envergadura que permitan establecer niveles normales y puntos de corte para esta adipocina en la población.

## 5. El receptor y su mecanismo de acción

A pesar de los efectos en la resistencia a la insulina y la inflamación vascular, el receptor de esta molécula así como los mecanismos de señalización involucrados en su actividad aún no han sido clarificados. Se ha encontrado que la resistina induce la actividad de NF B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), resultando en la traslocación de las subunidades p65 y p50 al núcleo; este efecto puede deberse a una inactivación de la proteína inhibitoria I B. Esta Adipocina activa proteínas de la vía de las MAPKs (Proteínas kinasa activadas por mitógenos) como Erk (quinasas reguladas por la señal extracelular) o p38 y PKB (Proteína kinasa B)/Akt, un sustrato de la proteína PI3K (phosphoinositide-3-kinase). Esta hormona también ha sido asociada a un incremento de calcio tras la activación de la PLC (fosfolipasa C) que conlleva a una liberación de calcio del almacén intracelular (como el retículo endoplasmático) y a través de la entrada de calcio extracelular (Filková, Haluzík, Gay, y Šenolt, 2009). Sin embargo hay pocos reportes sobre el receptor de este polipéptido.

Daquinag y colaboradores en el 2011 mediante estudios de inmunoprecipitación encontraron en células estromales adiposas (un progenitor mesenquimático de TA blanco), que una isoforma de Decorin (un proteoglicano rico en leucina) de 40 KDa que no posee sitios de glicosilación, actúa como receptor de la resistina y regula los procesos de proliferación, migración y adipogénesis por un mecanismo de acción desconocido (Daquinag, Zhang, Amaya-Manzanares, Simmons, y Kolonin, 2011).

Seguidamente Lee y colaboradores en el 2012, identificaron la proteína 1 asociada a la adenilato ciclasa (CAP1) como un receptor funcional de la resistina humana en monocitos. Tras la unión de resistina con el dominio SH3 rico en prolina de CAP1, aumentan los niveles intracelulares de cAMP (AMP cíclico), la actividad de PKA (proteína cinasa activada por cAMP) y la transcripción de citoquinas inflamatorias como IL-1b, IL-6 y TNF las cuales son objetivos transcripcionales del factor de transcripción NF B (ver figura 1) (S. Lee y col., 2012). Estos resultados permiten deducir que la resistina tiene varias isoformas del receptor y cumplen funciones específicas dependiendo del tejido objetivo.

Para células endoteliales, epiteliales e hipotálamo, la resistina de une al TLR4 (receptor tipo tol-4), activando de esta manera NFk y MAPK desencadenando respuestas proinflamatorias. Una variante de la proteína decorina en células adiposas progenitoras, un receptor huérfano tipo tirosin-cinasa ha sido propuesto como receptor en murinos. Es evidente que aún queda mucho por clarificar en cuanto al receptor de esta adipoquina y su mecanismo de acción, analizando la posibilidad de que este factor ejerza sus funciones a través de diferentes receptores, segundos mensajeros e isoformas (Codoñer-Franch y Alonso-Iglesias, 2015).

## **a. Resistina y obesidad**

El papel que cumple la resistina en la obesidad esta sujeto a intensos debates en la actualidad; se han reportado en estudios humanos una mayor expresión de la resistina en TA sobre todo en los depósitos abdominales (Kusminski y col., 2005); encontrándose una fuerte correlación entre los niveles plasmáticos de esta adipoquina y el porcentaje de grasa corporal (Ortega y col., 2013). En estudios de expresión genética se ha reportado que el TA abdominal muestra un 418% de incremento en la expresión del ARN mensajero de resistina en comparación con el musculo esquelético (McTernan y col., 2002), por lo que es fácil deducir que a mayor TA mayores niveles de esta hormona.

Varios reportes indican elevados niveles plasmáticos de resistina en el suero de pacientes obesos en comparación con sujetos control (Codoñer-Franch y col., 2014; Degawa-Yamauchi y col, 2003; Nieva-Vazquez, Pérez-Fuentes, Torres-Rasgado, López-López, y Romero, 2014). Tomando en cuenta que la resistina es

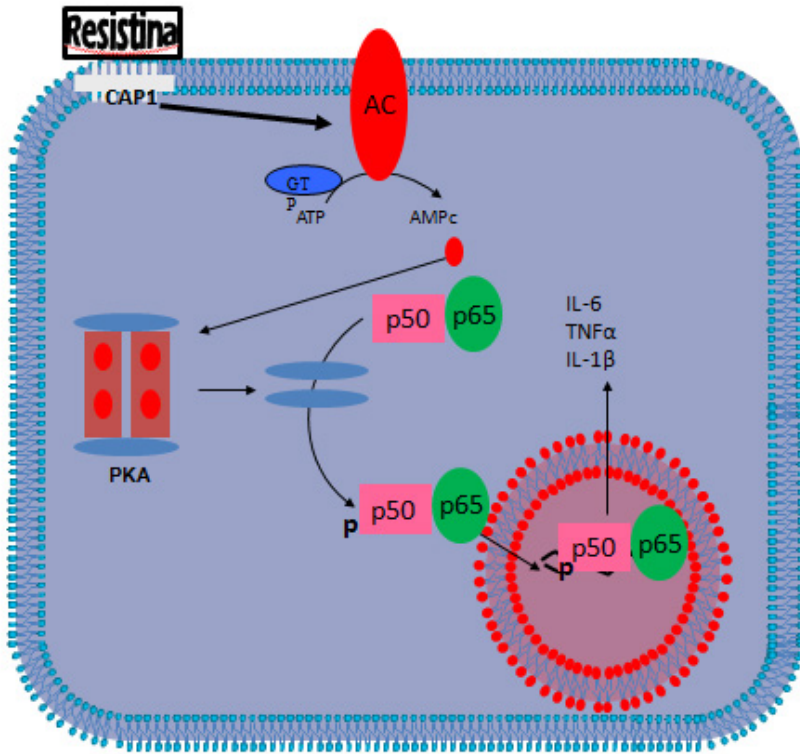


Figura 1.

Mecanismo de acción del CAP1. Tras la unión de la resistina a su receptor, se activa la adenilato ciclasa, aumentando los niveles de cAMP, la cual a su vez activa la proteína PKA que fosforila y activa al factor de transcripción NF B induciendo la expresión de IL-6, IL-1b.

expresada por el TA (Kusminski y col., 2005), y por adipocitos aislados, además del hecho de que los niveles de este polipéptido aumentan con el porcentaje de grasa corporal, y disminuye con la reducción del peso tal como se ha encontrado en estudios de seguimiento tras la pérdida de peso moderado (Schäffler y col., 2004) o tras la operación de bypass gástrico (Vendrell y col., 2004), se ha sugerido que la resistina podría ser sujeto al porcentaje de grasa corporal.

Por el contrario, muchos estudios recientes no han conseguido diferencias significativas en los niveles plasmáticos de esta adipocina entre sujetos obesos y delgados, utilizando la misma proporción de sujetos de ambos sexos, comparando solo entre sujetos del mismo género y con un rango de edades similares (B. H. Chen y col., 2009; Gul y col., 2015; J. H. Lee y col., 2003). Entre estas publicaciones destaca un estudio realizado en 61 mujeres y 54 hombres jóvenes de Grecia, en los cuales no se encontraron diferencias significativas en los niveles de resistina con la ingesta de macronutrientes o de calorías totales (Yannakoulia y col., 2003) desestimando de esta manera un posible control nutricional de esta adipocina. Por otra parte en ratones obesos db/db la expresión y secreción de la resistina en el TA del epididimo fue baja en comparación con ratones control; mientras que el tratamiento con rosiglitazona un insulino- sensibilizante en estos ratones incrementaba su producción (H. Ye, Zhang, Xu, y Hoo, 2013); estos resultados no apoyan el posible papel de la resistina como el lazo etiológico entre la obesidad y la diabetes.

Este alto grado de discrepancia puede deberse en gran parte a los métodos utilizados para determinar los niveles de resistina en plasma, que los Sujetos evaluados, en algunos casos presentan variaciones importantes en cuanto a la edad dentro del mismo grupo de estudio y al IMC. Estas limitaciones metodológicas pueden resultar en variaciones entre las concentraciones del suero, ARN mensajero y niveles de proteínas, lo que dificulta en sobremanera determinar el papel fisiopatológico de la resistina en la obesidad.

## **b. Resistina e inflamación**

Actualmente la obesidad es considerada una patología con un grado bajo de inflamación crónica, debido a las características endocrinas del TA, ya que libera factores proinflamatorios que tienen un efecto importante en el sistema metabólico (Zagotta y col., 2015). Cuando hay un aumento en el tamaño de los adipocitos por acumulación excesiva de grasa, el perfil de secreción de adipocinas cambia, expresándose marcadores de superficie que a su vez favorecen la infiltración de monocitos y su subsiguiente diferenciación en macrófagos, que contribuyen con la secreción de citosinas que agudizan el ambiente inflamatorio (Sakamoto y col., 2016).

Los macrófagos que se acumulan en el TA, producen ON (óxido nítrico), TNF, IL-6 especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN), que en conjunto con el TA y otras células del sistema inmune crean un ambiente vicioso que perpetúa el estado proinflamatorio, favoreciendo la secreción de resistina (Wensveen, Valenti, Šestan, Wensveen, y Poli, 2015).

La resistina cumple una papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio característico de la obesidad al estimular la producción de ERO y ERN favoreciendo el estrés oxidativo (Laurikka y col., 2014). Aparte de esto, esta citosina induce la producción de otras proteínas del sistema inmune, ya sea a través del TLR-4 o de otras células del sistema inmune como los monocitos, regulando la activación del NF-B en el adipocito, condición que indudablemente perpetúa el estado inflamatorio en obesidad (Codoñer-Franch y Alonso-Iglesias, 2015).

En estudios poblacionales se ha reportado además que la resistina está asociada con muchos marcadores inflamatorios. en sujetos con signos clínicos de inflamación severa los niveles de esta citosina fueron superiores en comparación con la población control (Stejskal, Adamovská, Bartek, Juráková, y Proskova, 2003). En pacientes con apnea obstructiva del sueño, se encontró una correlación positiva con IL-6 y la molécula-1 de adhesión celular intercelular (ICAM-1) (Harsch y col., 2004). Más recientemente, se ha reportado que los marcadores inflamatorios mostraron una asociación independiente con los niveles de resistina circulante como es el caso de la proteína C reactiva, que se correlacionó positivamente con los niveles de resistina en niños y adolescentes (Souki y col., 2017).

### **c. Resistina, insulinoresistencia y diabetes**

La obesidad central es uno de los factores desencadenantes del síndrome de insulinoresistencia y consecuentemente de la DM2 (Esser, Legrand-Poels, Piette, Scheen, y Paquot, 2014; Scheen, 2014). Tomando el cuenta que la resistina es una adipoquina de reciente descubrimiento muchos estudios se han realizado para tratar de establecer tanto sus funciones fisiológicas como su contribución en el desarrollo de estas patologías.

Se ha sugerido a la hormona resistina como el punto de unión entre la obesidad y la diabetes al modular las vías de señalización de la insulina y la insulinoresistencia en varios modelos animales y líneas celulares (Sentinelli y col., 2002). La exposición de roedores o de sus células a la resistina induce indudablemente la insulinoresistencia efecto que ha sido demostrado en una gran variedad de estudios (Asensio, Cettour-Rose, Theander-Carrillo, Rohner-Jeanrenaud, y Muzzin, 2004; J. H. Lee, Bullen, Stoyneva, y Mantzoros, 2005; Rajala y col., 2004).

En consonancia con esto, se ha encontrado que en células humanas de hígado HepG2, la resistina estimula la expresión de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), fosfoenolpiruvato carboxikinasa (PEPCK), y del supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3), al mismo tiempo reprime la expresión del sustrato del receptor de la insulina 2 (IRS-2) y del transportador de glucosa 2 (GLUT2). Además de lo anterior, la resistina inhibe la fosforilación de la proteína Akt inducida por insulina (Luo y col., 2009).

El aumento en los niveles de SOCS-3, y disminución en la concentración de IRS-2 y PI3K por parte de la resistina se ha reportado como consecuencia de la activación del factor de transcripción STAT 3 (signal transducer and activator of transcription) en células endoteliales humanas (Pirvulescu y col., 2012). Indicando que una elevada expresión de resistina en la circulación conlleva a intolerancia a la glucosa, señalización defectuosa de la insulina en hígado y TA y por tanto insulinoresistencia; esta resistencia a la insulina parece deberse a la unión de la resistina con el receptor TLR-4 (Toll-Like Receptor 4) permitiendo activación de rutas metabólicas proinflamatorias (Benomar y col., 2013) que afectan el metabolismo del glucógeno (Song y col., 2013) y aumentando la síntesis de glucosa, favoreciendo así el desarrollo de DM2.

En los seres humanos, la resistina parece estar involucrada en el reclutamiento de células inmunes y la secreción de factores proinflamatorios e interferir con la señalización de la insulina al estimular la expresión de la fosfatasa homóloga de tensina (PTEN), que desfosforila al fosfatidilinositol-3-fosfato (PIP3) (Barnes y Miner, 2009). La función fisiológica de esta hormona

en los seres humanos todavía permanece en controversia (Jamaluddin, Weakley, Yao, y Chen, 2012). En pacientes diabéticos los niveles de resistina pueden llegar a los 50 ng/ml, afectando la insulinoresistencia y el metabolismo de los carbohidratos en dichos pacientes (Banerjee y col., 2004).

Por el contrario, en varios estudios se ha encontrado que la concentración de resistina no fue significativamente diferente entre sujetos obesos y obesos con DM2 con respecto a sujetos delgados (Heilbronn y col., 2004; Nagaev y Smith, 2001). Tampoco se logró establecer una relación entre los niveles de resistina con la disponibilidad de glucosa en sangre durante el ensayo de clamp hiperinsulinemia-glucosa (Heilbronn y col., 2004). Sin embargo, se logró establecer que la resistina está inversamente relacionada con la sensibilidad a la insulina en sujetos no obesos sanos (Nieva-Vazquez y col., 2014); el tratamiento de pacientes DM2 con pioglitazona un insulino sensibilizante, disminuye significativamente la concentración de resistina en plasma efecto que esta correlacionado con la disminución de la grasa hepática y el aumento de la sensibilidad a la insulina (Bajaj, Suraamornkul, Hardies, Pratipanawat, y DeFronzo, 2004).

## **6. Estudios de asociación genética**

Una gran variedad de enfermedades como la DM2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares son patologías que tienen un gran impacto en la salud pública de la nación, pero son el resultado de un complejo conjunto de haplotipos susceptibles de varios genes, factores ambientales y sus diferentes interacciones. Realizar estudios genéticos en este tipo de enfermedad no es prometedor debido a que más de un alelo puede estar comprometido y es difícil determinar el efecto de una mutación en el desarrollo de estas patologías; pero debido a que estas enfermedades representan un problema de para nuestro país, es importante evaluar todos aquellos factores que predisponen a su desarrollo, por lo cual, la investigación de factores genéticos, es una estrategia de prevención primaria de gran valor que permite detectar personas que potencialmente podría desarrollar cualquiera de estas enfermedades en el futuro, y en consecuencia, estas personas tienen la posibilidad de recibir orientación nutricional y terapéutica de manera oportuna (van Aalst-Cohen y col., 2006).



Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) son un tipo de variación consecuencia de un cambio en un solo nucleótido; dicha mutación es denominada polimorfismo cuando la variante se encuentra en la población con una frecuencia superior al 1% (Brookes, 1999). Se ha estimado que los SNPs es una variación en la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido del genoma y por lo tanto intensamente utilizados en los estudios de asociación genética (Wang y Moulton, 2001). La mayoría de los estudios genéticos en resistina están basados en SNPs del gen *RETN*. Se han descrito una gran variedad de polimorfismos la mayoría de estos en regiones no codificantes del gen (Kusminski y col., 2005). Pero actualmente han surgido polimorfismos de éste asociados a la inflamación, la DM2 y las enfermedades cardiovasculares.

## **7. Polimorfismos de la resistina y su asociación con la obesidad, la dislipidemia y la diabetes tipo 2**

Con respecto a las variantes polimórficas de la resistina, la más ampliamente estudiada es la SNP-420G>C, esta variante está localizada en el nucleótido 420 corriente arriba desde el punto de inicio de la traducción en el exón 2. El alelo con el residuo de guanina se ha reportado más activo y en el caso de pacientes homocigotos va acompañado de niveles elevados de resistina en plasma (Amal, Pasha, y Rashad, 2013), este polimorfismo ha sido asociado significativamente con la obesidad en 45 pacientes egipcios (Amal y col., 2013) y Tunecinos (169 pacientes no obesos y 160 pacientes obesos) (Boumaiza y col., 2012), también ha sido asociado alta prevalencia de infartos en pacientes con diabetes, de acuerdo a lo reportado en un estudio realizado en 89 pacientes japoneses DM2 con historia clínica de enfermedades coronarias y con 174 controles donde los pacientes con la versión homocigota del polimorfismo y elevados niveles de resistina mostraban el mayor odds ratio (5.69) lo que aumentaba la muestra una mayor probabilidad de desarrollar DM2 en los pacientes con el polimorfismo (Nakashima y col., 2010).

Contrario a estos resultados, no se ha encontrado relación entre el SNP-420G>C y la obesidad o la diabetes, en una gran variedad de estudios entre los cuales destacan: un metanálisis realizado por Wen y colaboradores

en el 2013 con 5935 casos y 5959 controles donde no encontró una asociación positiva entre este polimorfismo y el riesgo a padecer DM2 (Wen, Lu, y Dai, 2013). Este resultado es respaldado por Hishida y col, quienes reportan que el genotipo -420G/G está asociado a un menor índice de masa corporal disminuyendo el riesgo a padecer diabetes (Hishida y col., 2013). Este polimorfismo a su vez esta correlacionado con niveles elevados de triacilgliéridos, glucosa, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, índice cintura/cadera e índice de masa corporal parámetros reconocidos como factores de riesgo cardiovascular (Montiel-Tellez y Nieva-Vazquez, 2016; Kumar y col., 2014). El SNPs -420C/G y 44G/A han sido relacionados a la obesidad y síndrome metabólico (Boumaiza y col., 2012).

Aparte del SNP-420G>C se han realizado varios estudios analizando otros SNPs, entre estos podemos mencionar el 3'UTR (3 región 3'no traducida) +62G>A del gen RETN que en un grupo de 218 venezolanos clasificados en 3 grupos, control con 77 individuos, grupo con una alteración metabólica aislada (94 individuos) y sujetos diagnosticados con síndrome metabólico (47 individuos), se reportó una asociación positiva de este polimorfismo con valores elevados de presión arterial sistólica, hiperglucemia y obesidad central (Arráiz y col., 2013). Otras investigaciones han reportado además que el SNP RETN +62G>A que está asociado con bajos HbA1c (hemoglobina glucocilada A1c), y niveles elevados de colesterol en mujeres obesas; mientras que mujeres con anorexia nerviosa portadoras del SNP RETN-180C>G presentan mayor índice de masa corporal. De acuerdo a estos datos estos dos polimorfismos contribuyen al fenotipo de síndrome metabólico en mujeres obesas con anorexia nerviosa (Krizova y col., 2008). También se ha reportado que el SNP RETN +299G>A está asociado a la obesidad (Amal y col., 2013); y en pacientes diabéticos está asociado con un riesgo incrementado a desarrollar hígado graso no alcohólico (L.-Y. Zhang y col., 2013).

Cuatro variantes de SNP (rs1477341, rs4804765, rs1423096, y rs10401670) de la región 3' de RETN, estudiadas en 2531 participantes del estudio Framingham Offspring se encontró una fuerte asociación con los niveles plasmáticos elevados de resistina pero solo la variante rs10401670

está relacionada con los niveles elevados de glucosa en ayuno (Hivert y col., 2009). En otra investigación con 259 pacientes y 359 controles se demostró que los SNPs rs34861192 y rs1862513 de la región promotora de RETN no están asociados con el riesgo a padecer DM2 a pesar de que rs34861192 está directamente relacionado con niveles elevados de resistina en plasma (B. H. Chen y col., 2010). En la población pediátrica por otra parte se ha reportado que los SNPs rs1862513 (c.-216C>G) y rs3219177 (c.118+39C>T) están asociados a elevados niveles de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) así como con bajos niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (Nascimento y col., 2016), resultados similares han sido reportados en pacientes portadores de la variantes rs10401670 ubicada en la región 3' UTR (Ortega y col., 2014). Por otra parte los polimorfismos rs1862513 (c.-216C>G), y rs3219177 (c.118+39C>T) están asociados con elevados niveles de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (Nascimento y col., 2016). Aunado a esto se ha reportado que en pacientes con obesidad mórbida, hipertensión e hiperlipidemia, portadores de las variantes rs10401670 y rs1862513 del gen de resistina, presentan menor evolución tras 12 meses de tratamiento médico (Antonio de Luis, Izaola, Primo, Aller, y Pacheco, s/f).

Las variantes del gen RETN rs1862513, rs3745367 y rs3745369 están asociadas con la obesidad (Beckers y col., 2012); por otra parte mediante análisis genéticos se ha reportado que los SNPs de la región promotora del gen RETN rs34861192 y rs3219175 pueden afectar los niveles circulantes de resistina al disminuir la metilación del ADN (Nakatochi y col., 2015)

## CONCLUSIÓN

La patogénesis de la diabetes tipo 2 es compleja y multifactorial y tanto los adipocitos como los factores hormonales liberados por el TA han sido implicados. En los últimos 10 años muchas incógnitas han surgido sobre las funciones fisiológicas y patológicas de la resistina. Estudios recientes indican que el rol de esta adipoquina en humanos es distinto a la que desempeña en roedores. Tanto en estudios animales como in vivo la resistina cumple un papel crucial en la patología de enfermedades como la obesidad, la

insulinorresistencia y la diabetes, sin embargo, los estudios clínicos y genéticos en humanos revelan que su función en estas enfermedades no es consistente con los encontrados en estudios animales, por el contrario en muchos casos la asociación entre los niveles de resistina con estas patologías es inexistente o muy débil indicando que sus efectos en la sensibilidad a la insulina pueden ser colaterales. Estudios recientes muestran una asociación entre los niveles plasmáticos de resistina así como de las variantes polimórficas del gen RETN que favorecen la expresión de dicho gen, con un perfil lipídico alterado y la hipertensión arterial; razón por la cual muchos más estudios son necesarios para establecer el papel de la resistina en el desarrollo del síndrome metabólico y por consiguiente de la diabetes en los seres humanos.

#### Cómo citar este capítulo

##### APA

Valero, P., Souki, A., Arraiz, N., Prieto, C y Cano, C. (2018). Resistina y otras adipoquinas: papel en la obesidad, diabetes e insulinorresistencia. En Bermúdez- Pirela, V, y Herazo-Beltrán, Y (Ed.), *Aspectos básicos en obesidad* (pp. 19-59). Barranquilla, Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar.

##### VANCOUVER

Valero P, Souki A, Arraiz N, Prieto C, Cano C. Resistina y otras adipoquinas: papel en la obesidad, diabetes e insulinorresistencia. En: Bermúdez- Pirela, V, Herazo-Beltrán, Y. (Editores.), *Aspectos básicos en obesidad*. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2018. Pp. 19-59.

## REFERENCIAS

- Alissa, E. M., Sutailh, R. H., Kamfar, H. Z., Alagha, A. E., y Marzouki, Z. M. (2017). Serum progranulin levels in relation to insulin resistance in childhood obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(12), 1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0321> (Original work published)
- Amal, S., Pasha, H. F., y Rashad, N. M. (2013). Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. *Gene*, 515(1), 233–238. (Original work published)
- Antonio de Luis, D., Izaola, O., Primo, D., Aller, R., y Pacheco, D. (s/f). Effect of two polymorphisms of the resistin gene (rs10401670 and rs1862513) on resistin levels and biochemical parameters in morbidly obese patients 1 year after a biliopancreatic diversion surgery. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.005> (Original work published)

- Aroca, M.G. (2017). Propuesta de un modelo de gestión de salud de la nefritis lúpica basado en la problemática clínica y su impacto sociosanitario en la región Caribe colombiana. Barranquilla, Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar.
- Arráiz, N., Escalona, C., Prieto, C., Bermúdez, V., Mújica, E., Sánchez, M. P., y Mújica, A. (2013). Polimorfismo 3'UTR+ 62G> A del gen RETN codificante de resistina y asociación con componentes del síndrome metabólico. *Medicina Clínica*, 141(8), 325–331. (Original work published)
- Asensio, C., Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Rohner-Jeanrenaud, F., y Muzzin, P. (2004). Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology*, 145(5), 2206–2213. (Original work published)
- Attané, C., Daviaud, D., Dray, C., Dusaulcy, R., Masseboeuf, M., Prévot, D., y Valet, P. (2011). Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. *Journal of molecular endocrinology*, 46(1), 21–28. (Original work published)
- Bajaj, M., Suraamornkul, S., Hardies, L. J., Pratipanawatr, T., y DeFronzo, R. A. (2004). Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *International journal of obesity*, 28(6), 783–789. (Original work published)
- Banerjee, R. R., Rangwala, S. M., Shapiro, J. S., Rich, A. S., Rhoades, B., Qi, Y., y otros. (2004). Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*, 303(5661), 1195–1198. (Original work published)
- Barnes, K. M., y Miner, J. L. (2009). Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Current Protein and Peptide Science*, 10(1), 96–107. (Original work published)
- Barr, T. A., Shen, P., Brown, S., Lampropoulou, V., Roch, T., Lawrie, S., y Bar-Or, A. (2012). B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 209(5), 1001–1010. (Original work published)
- Beckers, S., Zegers, D., Camp, J. K. V., Boudin, E., Nielsen, T. L., Brixen, K., y Hul, W. V. (2012). Resistin polymorphisms show associations with obesity, but not with bone parameters in men: results from the Odense Androgen Study. *Molecular Biology Reports*, 40(3), 2467–2472. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2327-z> (Original work published)

- 
- Benomar, Y., Gertler, A., De Lacy, P., Crépin, D., Hamouda, H. O., Riffault, L., y Taouis, M. (2013). Central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4. *Diabetes*, 62(1), 102–114. (Original work published)
- Boal, F., Roumegoux, J., Alfarano, C., Timotin, A., Calise, D., Anesia, R., ... Roncalli, J. (2015). Apelin regulates FoxO3 translocation to mediate cardioprotective responses to myocardial injury and obesity. *Scientific reports*, 5, 16104. (Original work published)
- Boumaiza, I., Omezzine, A., Rejeb, J., Rebhi, L., Ben Rejeb, N., Nabli, N., ... Bouslama, A. (2012). Association between four resistin polymorphisms, obesity, and metabolic syndrome parameters in Tunisian volunteers. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 16(12), 1356–1362. (Original work published)
- Briana, D. D., y Malamitsi-Puchner, A. (2016). Apelin as an Adipokine. *Adipokines*, 45. (Original work published)
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234(2), 177–186. (Original work published)
- Chen, B. H., Song, Y., Ding, E. L., Manson, J. E., Roberts, C. K., Rifai, N., ... Liu, S. (2010). Association of resistin promoter polymorphisms with plasma resistin levels and type 2 diabetes in women and men. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 1(3), 167. (Original work published)
- Chen, B. H., Song, Y., Ding, E. L., Roberts, C. K., Manson, J. E., Rifai, N., ... Liu, S. (2009). Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care*, 32(2), 329–334. (Original work published)
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., y Liang, F. (2015). Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International journal of endocrinology*, 2015. (Original work published)
- Chen, N., Zhou, L., Zhang, Z., Xu, J., Wan, Z., y Qin, L. (2014). Resistin induces lipolysis and suppresses adiponectin secretion in cultured human visceral adipose tissue. *Regulatory peptides*, 194, 49–54. (Original work published)
- Codoñer-Franch, P., y Alonso-Iglesias, E. (2015). Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clínica chimica acta*, 438, 46–54. (Original work published)
- Codoñer-Franch, P., Tavárez-Alonso, S., Porcar-Almela, M., Navarro-Solera, M., Arilla-Codoñer, Á., y Alonso-Iglesias, E. (2014). Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative

- stress in obese youths. *Clinical biochemistry*, 47(1), 44–48. (Original work published)
- Covington, J. D., Tam, C. S., Bajpeyi, S., Galgani, J. E., Noland, R. C., Smith, S. R., ... Ravussin, E. (2016). Myokine Expression in Muscle and Myotubes in Response to Exercise Stimulation. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(3), 384–390. (Original work published)
- Daquinag, A. C., Zhang, Y., Amaya-Manzanares, F., Simmons, P. J., y Kolonin, M. G. (2011). An isoform of decorin is a resistin receptor on the surface of adipose progenitor cells. *Cell stem cell*, 9(1), 74–86. (Original work published)
- Degawa-Yamauchi, M., Bovenkerk, J. E., Juliar, B. E., Watson, W., Kerr, K., Jones, R., ... Considine, R. V. (2003). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5452–5455. (Original work published)
- Du, H., Du, H., Fu, Z., Fu, Z., He, G., He, G., ... Zhang, T. (2015). MicroRNA-218 targets adiponectin receptor 2 to regulate adiponectin signaling. *Molecular Medicine Reports*, 11(6), 4701–4705. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3282> (Original work published)
- Ebbert, J. O., y Jensen, M. D. (2013). Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*, 5(2), 498–508. (Original work published)
- Eriksson-Hogling, D., Andersson, D. P., Bäckdahl, J., Hoffstedt, J., Rössner, S., Thorell, A., ... Rydén, M. (2015). Adipose tissue morphology predicts improved insulin sensitivity following moderate or pronounced weight loss. *International Journal of Obesity*, 39(6), 893–898. (Original work published)
- Ervinna, N., Mita, T., Yasunari, E., Azuma, K., Tanaka, R., Fujimura, S., ... Watada, H. (2013). Anagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Suppresses Proliferation of Vascular Smooth Muscles and Monocyte Inflammatory Reaction and Attenuates Atherosclerosis in Male apo E-Deficient Mice. *Endocrinology*, 154(3), 1260–1270. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1855> (Original work published)
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., y Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141–150. (Original work published)
- Fasshauer, M., y Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014> (Original work published)



- Feng, R., Li, Y., Wang, C., Luo, C., Liu, L., Chuo, F., ... Sun, C. (2014). Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 106(1), 88–94. (Original work published)
- Filková, M., Haluzík, M., Gay, S., y Šenolt, L. (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical immunology*, 133(2), 157–170. (Original work published)
- Fischer, A. W., Hoefig, C. S., Abreu-Vieira, G., de Jong, J. M., Petrovic, N., Mittag, J., ... Nedergaard, J. (2016). Leptin raises defended body temperature without activating thermogenesis. *Cell reports*, 14(7), 1621–1631. (Original work published)
- Girousse, A., Tavernier, G., Valle, C., Moro, C., Mejhert, N., Dinel, A.-L., ... y otros. (2013). Partial inhibition of adipose tissue lipolysis improves glucose metabolism and insulin sensitivity without alteration of fat mass. *PLoS Biol*, 11(2), e1001485. (Original work published)
- Gul, O. O., Cander, S., Gul, B., Açıkgöz, E., Sarandol, E., y Ersoy, C. (2015). Evaluation of insulin resistance and plasma levels for visfatin and resistin in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *European cytokine network*, 26(4), 73–78. (Original work published)
- Gustafson, B., Hammarstedt, A., Hedjazifar, S., Hoffmann, J. M., Svensson, P.-A., Grimsby, J., ... Smith, U. (2015). BMP4 and BMP Antagonists Regulate Human White and Beige Adipogenesis. *Diabetes*, 64(5), 1670–1681. <https://doi.org/10.2337/db14-1127> (Original work published)
- Guyenet, S. J., y Schwartz, M. W. (2012). Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 745–755. (Original work published)
- Harsch, I. A., Koebnick, C., Wallaschofski, H., Schahin, S. P., Hahn, E. G., Ficker, J. H., ... Konturek, P. C. (2004). Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome—the link to subclinical inflammation? *Medical Science Monitor*, 10(9), CR510–CR515. (Original work published)
- He, Z., Ong, C. H. P., Halper, J., y Bateman, A. (2003). Progranulin is a mediator of the wound response. *Nature Medicine*, 9(2), 225–229. <https://doi.org/10.1038/nm816> (Original work published)
- Hebert, J. R., Allison, D. B., Archer, E., Lavie, C. J., y Blair, S. N. (2013). Scientific decision making, policy decisions, and the obesity pandemic. En *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 88, pp. 593–604). Elsevier. Recuperado de <http://>



- [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619613002656](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619613002656) (Original work published)
- Heilbronn, L. K., Rood, J., Janderova, L., Albu, J. B., Kelley, D. E., Ravussin, E., y Smith, S. R. (2004). Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), 1844–1848. (Original work published)
- Herder, C., Dalmás, E., Böni-Schnetzler, M., y Donath, M. Y. (2015). The IL-1 Pathway in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(10), 551–563. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.08.001> (Original work published)
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., y Peters, J. C. (2012). Energy balance and obesity. *Circulation*, 126(1), 126–132. (Original work published)
- Hishida, A., Wakai, K., Okada, R., Morita, E., Hamajima, N., Hosono, S., ... others. (2013). Significant interaction between RETN-420 G/G genotype and lower BMI on decreased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Japanese—the J-MICC Study [Rapid Communication]. *Endocrine journal*, 60(2), 237–243. (Original work published)
- Hivert, M.-F., Manning, A. K., McAteer, J. B., Dupuis, J., Fox, C. S., Cupples, L. A., ... Florez, J. C. (2009). Association of variants in RETN with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 58(3), 750–756. (Original work published)
- Holcomb, I. N., Kabakoff, R. C., Chan, B., Baker, T. W., Gurney, A., Henzel, W., ... otros. (2000). FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *The EMBO journal*, 19(15), 4046–4055. (Original work published)
- Hotamisligil, G. S., y Spiegelman, B. M. (1994). Tumor Necrosis Factor : A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes*, 43(11), 1271–1278. <https://doi.org/10.2337/diab.43.11.1271> (Original work published)
- Hugo, E. R., y Ben-Jonathan, N. (2016). . Endocrine Disruptors, Adipokines and the Metabolic Syndrome. *Adipokines*, 228. (Original work published)
- Jamaluddin, M. S., Weakley, S. M., Yao, Q., y Chen, C. (2012). Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*, 165(3), 622–632. (Original work published)
- Janke, J., Engeli, S., Gorzelniak, K., Luft, F. C., y Sharma, A. M. (2002). Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obesity research*, 10(1), 1–5. (Original work published)

- Jung, U. J., y 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. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 6184–6223. (Original work published)
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., ... Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(6), 1494–1505. <https://doi.org/10.1172/JCI26498> (Original work published)
- Kim, K.-H., Lee, K., Moon, Y. S., y Sul, H. S. (2001). A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(14), 11252–11256. (Original work published)
- Klop, B., Elte, J. W. F., y Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218–1240. (Original work published)
- Korolczuk, A. (2017). Progranulin, a new adipokine at the crossroads of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and hypertension. *Current pharmaceutical design*, 23(10), 1533–1539. (Original work published)
- Krizova, J., Dolinková, M., Lacinová, Z., Sulek, S., Dolezalova, R., Housová, J., ... others. (2008). Adiponectin and resistin gene polymorphisms in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. *Physiological Research*, 57(4), 539. (Original work published)
- Kumar, S., Gupta, V., Srivastava, N., Gupta, V., Mishra, S., Mishra, S., ... Negi, M. P. S. (2014). Resistin 420C/G gene polymorphism on circulating resistin, metabolic risk factors and insulin resistance in adult women. *Immunology letters*, 162(2), 287–291. (Original work published)
- Kunnari, A. (2008). Genetic, Epidemiological and Cell Culture Studies on Human Resistin. University of Oulu. Recuperado de <http://jultika.oulu.fi/files/isbn9789514289477.pdf> (Original work published)
- Kusminski, C. M., McEternan, P. G., y Kumar, S. (2005). Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical science*, 109(3), 243–256. (Original work published)
- Lamers, D., Famulla, S., Wronkowitz, N., Hartwig, S., Lehr, S., Ouwens, D. M., ... Müller, S. (2011). Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*, 60(7), 1917–1925. (Original work published)
- Laurikka, A., Vuolteenaho, K., Toikkanen, V., Rinne, T., Leppänen, T., Tarkka,

- M., ... Moilanen, E. (2014). Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46(4), 729–736. (Original work published)
- Lee, J. H., Bullen, J. W., Stoyneva, V. L., y Mantzoros, C. S. (2005). Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(3), E625–E632. (Original work published)
- Lee, J. H., Chan, J. L., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Estrada, E., Seip, R., ... Mantzoros, C. S. (2003). Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4848–4856. (Original work published)
- Lee, J. J., Beretvas, S. N., y Freeland-Graves, J. H. (2014). Abdominal adiposity distribution in diabetic/prediabetic and nondiabetic populations: a meta-analysis. *Journal of obesity*, 2014. Recuperado de <http://www.hindawi.com/journals/job/2014/697264/abs/> (Original work published)
- Lee, S., Lee, H.-C., Kwon, Y.-W., Cho, Y., Lee, S. E., Yang, H.-M., ... others. (2012). Identification of a Human Resistin Receptor That Mediates Inflammatory Actions. *Circulation*, 126(Suppl 21), A13041–A13041. (Original work published)
- Lee, S., Lee, H.-C., Kwon, Y.-W., Lee, S. E., Cho, Y., Kim, J., ... otros. (2014). Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell metabolism*, 19(3), 484–497. (Original work published)
- Lehto, S. M., Huotari, A., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa Honkanen, H., Honkalampi, K., ... Hintikka, J. (2010). Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(3), 209–215. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x> (Original work published)
- Luo, Z., Zhang, Y., Li, F., He, J., Ding, H., Yan, L., y Cheng, H. (2009). Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells. *Endocrine*, 36(1), 60–69. (Original work published)

- 
- Machura, E., Szczepanska, M., Ziora, K., Ziora, D., Swietochowska, E., Barc-Czarnecka, M., y Kasperska-Zajac, A. (2013). Evaluation of Adipokines: Apelin, Visfatin, and Resistin in Children with Atopic Dermatitis [Research article]. <https://doi.org/10.1155/2013/760691> (Original work published)
- Mauer, J., Denson, J. L., y Brüning, J. C. (2015). Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends in Immunology*, 36(2), 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008> (Original work published)
- McTernan, C. L., McTernan, P. G., Harte, A. L., Levick, P. L., Barnett, A. H., y Kumar, S. (2002). Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *The Lancet*, 359(9300), 46–47. (Original work published)
- Montiel-Tellez, P. y Nieva-Vazquez, A., (2016). c.+62G>A and g.-420C>G RETN Polymorphisms and the Risk of Developing Type 2 Diabetes and Obesity: Original Research on a Mexican Population and Meta-analysis. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 05(02). <https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000228> (Original work published)
- Muñoz-Cánoves, P., Scheele, C., Pedersen, B. K., y Serrano, A. L. (2013). Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *The FEBS journal*, 280(17), 4131–4148. (Original work published)
- Nagaev, I., y Smith, U. (2001). Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 285(2), 561–564. (Original work published)
- Nakashima, E., Watarai, A., Tsukahara, T., Hamada, Y., Naruse, K., Kamiya, H., ... otros. (2010). Association of resistin polymorphism, its serum levels and prevalence of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes investigation*, 1(4), 154–158. (Original work published)
- Nakatochi, M., Ichihara, S., Yamamoto, K., Ohnaka, K., Kato, Y., Yokota, S., ... Yokota, M. (2015). Epigenome-wide association study suggests that SNPs in the promoter region of RETN influence plasma resistin level via effects on DNA methylation at neighbouring sites. *Diabetologia*, 58(12), 2781–2790. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3763-9> (Original work published)
- Nar, A., y Gedik, O. (2009). The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta diabetologica*, 46(2), 113–118. (Original work published)
- Nascimento, H., Vieira, E., Coimbra, S., Catarino, C., Costa, E., Bronze-da-Rocha, E., ... otros. (2016). Adipokine Gene Single-Nucleotide

- Polymorphisms in Portuguese Obese Adolescents: Associations with Plasma Concentrations of Adiponectin, Resistin, IL-6, IL-1, and TNF- $\alpha$ . Childhood Obesity. Recuperado de <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/chi.2015.0235> (Original work published)
- NCBI. (2008). GRN granulin precursor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Gene bank]. Recuperado el 27 de junio de 2018, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2896> (Original work published)
- Negrin, K. A., Flach, R. J. R., DiStefano, M. T., Matevossian, A., Friedline, R. H., Jung, D., ... Czech, M. P. (2014). IL-1 Signaling in Obesity-Induced Hepatic Lipogenesis and Steatosis. *PLOS ONE*, 9(9), e107265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107265> (Original work published)
- Neill, T., Buraschi, S., Goyal, A., Sharpe, C., Natkanski, E., Schaefer, L., ... Iozzo, R. V. (2016). EphA2 is a functional receptor for the growth factor progranulin. *J Cell Biol*, 215(5), 687–703. (Original work published)
- Nieva-Vazquez, A., Pérez-Fuentes, R., Torres-Rasgado, E., López-López, J. G., y Romero, J. R. (2014). Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese Hispanic subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 12(2), 143–148. (Original work published)
- Niu, J., y Kolattukudy, P. E. (2009). Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clinical Science*, 117(3), 95–109. <https://doi.org/10.1042/CS20080581> (Original work published)
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., y Flegal, K. M. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *Jama*, 311(8), 806–814. (Original work published)
- Organización Mundial de la Salud (2018). Obesity and overweight. Recuperado el 24 de junio de 2018, de <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Original work published)
- Ortega, L., Navarro, P., Riestra, P., Gavela-Pérez, T., Soriano-Guillén, L., y Garcés, C. (2014). Association of resistin polymorphisms with resistin levels and lipid profile in children. *Molecular Biology Reports*, 41(11), 7659–7664. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3658-8> (Original work published)
- Ortega, L., Riestra, P., Navarro, P., Gavela-Pérez, T., Soriano-Guillén, L., y Garcés, C. (2013). Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides*, 49, 49–52. (Original work published)
- Owecki, M., Miczke, A., Nikisch, E., Pupek-Musialik, D., y Sowi ski, J. (2011). Serum Resistin Concentrations are Higher in Human

- 
- Obesity but Independent from Insulin Resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 119(2), 117–121. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263111> (Original work published)
- Park, H. K., y Ahima, R. S. (2013). Resistin in rodents and humans. *Diabetes & metabolism journal*, 37(6), 404–414. (Original work published)
- Park, H. S., Park, J. Y., y Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*, 69(1), 29–35. (Original work published)
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Hollbrook, J. D., Plumpton, C., ... Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR activators. *Biochemical and biophysical research communications*, 300(2), 472–476. (Original work published)
- Pessin, J. E., y Kwon, H. (2013). Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 71. (Original work published)
- Pirvulescu, M., Manduteanu, I., Gan, A. M., Stan, D., Simion, V., Butoi, E., ... Simionescu, M. (2012). A novel pro-inflammatory mechanism of action of resistin in human endothelial cells: up-regulation of SOCS3 expression through STAT3 activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 422(2), 321–326. (Original work published)
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., y Mantzoros, C. S. (2015). Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 64(1), 60–78. (Original work published)
- Prudencio, M., Jansen-West, K. R., Lee, W. C., Gendron, T. F., Zhang, Y.-J., Xu, Y.-F., ... Petrucelli, L. (2012). Misregulation of human sortilin splicing leads to the generation of a nonfunctional progranulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201211577. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211577110> (Original work published)
- Raghu, P., Ghosh, S., Soundarya, K., Haseeb, A., Aruna, B., y Ehtesham, N. Z. (2004). Dimerization of human recombinant resistin involves covalent and noncovalent interactions. *Biochemical and biophysical research communications*, 313(3), 642–646. (Original work published)
- Rajala, M. W., Qi, Y., Patel, H. R., Takahashi, N., Banerjee, R., Pajvani, U. B., ... Ahima, R. S. (2004). Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*, 53(7), 1671–1679. (Original work published)
- Rajesh, G., Mishra, S. R., Paul, A., Punetha, M., Vidyalakshmi, G. M., Narayanan,



- K., ... Sarkar, M. (2018). Transcriptional and translational abundance of Bone morphogenetic protein (BMP) 2, 4, 6, 7 and their receptors BMPR1A, 1B and BMPR2 in buffalo ovarian follicle and the role of BMP4 and BMP7 on estrogen production and survival of cultured granulosa cells. *Research in Veterinary Science*, 118, 371–388. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.04.002> (Original work published)
- Robati, R. M., Partovi-Kia, M., Haghhighatkah, H. R., Younespour, S., y Abdollahimajd, F. (2014). Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: Is psoriasis associated with atherosclerosis? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.006> (Original work published)
- Ronco, A. L., y De Stéfani, E. (2012). Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. En *Nutritional Epidemiology of Breast Cancer* (pp. 99–108). Springer. Recuperado de [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-2397-9\\_9](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-2397-9_9) (Original work published)
- Rufinatscha, K., Radlinger, B., Dobner, J., Folie, S., Bon, C., Profanter, E., ... Tilg, H. (2017). Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 485(2), 366–371. (Original work published)
- Sakamoto, T., Nitta, T., Maruno, K., Yeh, Y.-S., Kuwata, H., Tomita, K., ... Kawada, T. (2016). Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 310(8), E676–E687. (Original work published)
- Samuel, V. T., y Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852–871. (Original work published)
- Sartipy, P., y Loskutoff, D. J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 7265–7270. <https://doi.org/10.1073/pnas.1133870100> (Original work published)
- Schäffler, A., Büchler, C., Müller-Ladner, U., Herfarth, H., Ehling, A., Paul, G., ... Zietz, B. (2004). Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Hormone and metabolic research*, 36(10), 702–707. (Original work published)
- Scheen, A. J. (2014). Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clinica Belgica*. Recuperado de <http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/>

---

acb.2003.58.6.001 (Original work published)

- Sentinelli, F., Romeo, S., Arca, M., Filippi, E., Leonetti, F., Banchieri, M., ... Baroni, M. G. (2002). Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes mutation analysis and population study. *Diabetes*, 51(3), 860–862. (Original work published)
- Shuster, A., Patlas, M., Pinthus, J. H., y Mourtzakis, M. (2014). The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British journal of radiology*. Recuperado de <http://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr/38447238> (Original work published)
- Smith, T. P., Schlenz, A. M., Schatz, J. C., Maitra, R., y Sweitzer, S. M. (2015). Modulation of pain in pediatric sickle cell disease: understanding the balance between endothelin mediated vasoconstriction and apelin mediated vasodilation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 54(2), 155–159. (Original work published)
- Song, R., Wang, X., Mao, Y., Li, H., Li, Z., Xu, W., ... otros. (2013). Resistin disrupts glycogen synthesis under high insulin and high glucose levels by down-regulating the hepatic levels of GSK3 . *Gene*, 529(1), 50–56. (Original work published)
- Souki, A., Prieto, C., Garcia, D., Pérez-Jiménez, F., Valero, P., Arráiz, N., ... Cano, C. (2017). La resistina se asocia con la proteína C reactiva y marcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 51(1), 17–27. (Original work published)
- Stejskal, D., Adamovská, S., Bartek, J., Juráková, R., y Proskova, J. (2003). Resistin-concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 147(1), 63–69. (Original work published)
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307–312. (Original work published)
- Suragani, M., Aadinarayana, V. D., Pinjari, A. B., Tanneeru, K., Guruprasad, L., Banerjee, S., ... Ehtesham, N. Z. (2013). Human resistin, a proinflammatory cytokine, shows chaperone-like activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(51), 20467–20472. (Original work published)
- Tanaka, S., Kanazawa, I., Notsu, M., y Sugimoto, T. (2016). Visceral fat obesity increases serum DPP-4 levels in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 116, 1–6. (Original work published)



- Tang, W., Lu, Y., Tian, Q.-Y., Zhang, Y., Guo, F.-J., Liu, G.-Y., ... Liu, C. (2011). The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice. *Science*, 332(6028), 478–484. <https://doi.org/10.1126/science.1199214> (Original work published)
- Timper, K., Denson, J. L., Steculorum, S. M., Heilinger, C., Engström-Ruud, L., Wunderlich, C. M., ... Brüning, J. C. (2017). IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Reports*, 19(2), 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.043> (Original work published)
- Tsiotra, P. C., Boutati, E., Dimitriadis, G., y Raptis, S. A. (2012). High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *BioMed research international*, 2013. Recuperado de <http://downloads.hindawi.com/journals/biomed/2013/487081.pdf> (Original work published)
- Ulbricht, D., Pippel, J., Schultz, S., Meier, R., Sträter, N., y Heiker, J. T. (2015). A unique serpin P1 glutamate and a conserved -sheet C arginine are key residues for activity, protease recognition and stability of serpinA12 (vaspin). *Biochemical Journal*, 470(3), 357–367. (Original work published)
- Urrego, T., Vásquez, G., y Gómez-Puerta, J. A. (2016). Obesidad, adipoquinas y lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 73(1), 32–39. (Original work published)
- van Aalst-Cohen, E. S., Jansen, A. C., Tanck, M. W., Defesche, J. C., Trip, M. D., Lansberg, P. J., ... Kastelein, J. J. (2006). Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *European heart journal*, 27(18), 2240–2246. (Original work published)
- Vendrell, J., Broch, M., Vilarrasa, N., Molina, A., Gómez, J. M., Gutiérrez, C., ... Richart, C. (2004). Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity research*, 12(6), 962–971. (Original work published)
- Vuolteenaho, K., Leppänen, T., Kekkonen, R., Korpela, R., y Moilanen, E. (2014). Running a Marathon Induces Changes in Adipokine Levels and in Markers of Cartilage Degradation – Novel Role for Resistin. *PLOS ONE*, 9(10), e110481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110481> (Original work published)
- Wang, Z., y Moulton, J. (2001). SNPs, protein structure, and disease. *Human mutation*, 17(4), 263–270. (Original work published)

- Wen, Y., Lu, P., y Dai, L. (2013). Association between resistin gene- 420 C/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Acta diabetologica*, 50(2), 267–272. (Original work published)
- Wensveen, F. M., Valenti, S., Šestan, M., Wensveen, T. T., y Poli, B. (2015). The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *European Journal of Immunology*, 45(9), 2446–2456. <https://doi.org/10.1002/eji.201545502> (Original work published)
- Yamauchi, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., y Kadowaki, T. (2014). Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 28(1), 15–23. (Original work published)
- Yang, R.-Z., Huang, Q., Xu, A., McLenithan, J. C., Eison, J. A., Shuldiner, A. R., ... Gong, D.-W. (2003). Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochemical and biophysical research communications*, 310(3), 927–935. (Original work published)
- Yannakoulia, M., Yannakouris, N., Blüher, S., Matalas, A.-L., Klimis-Zacas, D., y Mantzoros, C. S. (2003). Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1730–1736. (Original work published)
- Ye, H., Zhang, H. J., Xu, A., y Hoo, R. L. (2013). Resistin production from adipose tissue is decreased in db/db obese mice, and is reversed by rosiglitazone. *PloS one*, 8(6), e65543. (Original work published)
- Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*, 7(1), 14–24. (Original work published)
- Yoshino, T., Kusunoki, N., Tanaka, N., Kaneko, K., Kusunoki, Y., Endo, H., ... Kawai, S. (2011). Elevated Serum Levels of Resistin, Leptin, and Adiponectin are Associated with C-reactive Protein and also Other Clinical Conditions in Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine*, 50(4), 269–275. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4306> (Original work published)
- Yue, P., Jin, H., Xu, S., Aillaud, M., Deng, A. C., Azuma, J., ... Tsao, P. S. (2011). Apelin decreases lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-dependent mechanisms. *Endocrinology*, 152(1), 59–68. (Original work published)
- Zagotta, I., Dimova, E. Y., Debatin, K.-M., Wabitsch, M., Kietzmann, T., y Fischer-Posovszky, P. (2015). Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose

- tissue. *Frontiers in pharmacology*, 6(79), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00079> (Original work published)
- Zhang, L., Curhan, G. C., y Forman, J. P. (2010). Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(7), 1185–1191. (Original work published)
- Zhang, L.-Y., Jin, Y.-J., Jin, Q.-S., Lin, L.-Y., Zhang, D.-D., y Kong, L.-L. (2013). Association between resistin + 299A/A genotype and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Gene*, 529(2), 340–344. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.001> (Original work published)

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento de la grasa corporal expresada como una expansión del volumen del tejido adiposo por encima de los niveles considerados normales para la edad, sexo y etnicidad. Con frecuencia, la acumulación de grasa en las personas con obesidad ocurre de forma ectópica en órganos como el músculo y el hígado, lugares donde es capaz de producir alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina.

La Organización Mundial de la Salud, ha catalogado a la obesidad como un problema de salud pública en el ámbito mundial, que ha alcanzado proporciones epidémicas, reconociéndola como la enfermedad metabólica más frecuente en el ser humano. De hecho, su prevalencia se ha triplicado desde 1975 al 2016, de forma que para este último año había más de 1900 millones de personas con sobrepeso y más de 650 millones eran portadores de esta enfermedad.

Aunque anteriormente se consideraba un problema de países de altos ingresos, en la actualidad, la obesidad también es muy frecuente en muchos países de ingresos bajos y medianos. Esto ha llevado a que la OMS, diseñara la estrategia mundial para la prevención y control de las enfermedades no transmisibles, que constituye un mapa para el establecimiento de iniciativas de vigilancia, prevención y tratamiento de enfermedades como la obesidad, pero que a pesar de su claridad, no ha recibido la atención suficiente por parte de los gobiernos y la colectividad en general con el propósito de lograr un alto impacto en la prevención de la obesidad.