

Editorial

¿Debemos incluir la determinación de la resistina en la práctica clínica?

M.A. RUBIO

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

Hasta hace poco tiempo el tejido adiposo se entendía como un órgano que ejercía un papel pasivo en el metabolismo energético y actuaba meramente como un depósito de grasa. El hecho de que la obesidad sea un factor de riesgo para la aparición de una resistencia a la insulina y que la disminución de peso mejore la sensibilidad a la insulina es un fenómeno ya constatado desde hace décadas. No obstante, los mecanismos por los que la masa grasa conduce a una alteración en la acción de la insulina en órganos diana, como el músculo o el hígado, siguen siendo un enigma. La explicación basada en la liberación de ácidos grasos libres tras la lipólisis siguen teniendo sentido para dilucidar cómo éstos pueden competir con la oxidación de la glucosa en el músculo esquelético¹. Pero el tejido adiposo es un verdadero órgano endocrino^{2,3} capaz de liberar toda una variedad de proteínas que pueden también contribuir a la resistencia de la insulina en tejidos periféricos, ya sean citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-6 o bien ciertas hormonas, como la leptina, la adiposina, la adiponectina (Acrp30/AdipoQ) o la resistina³⁻⁸.

La resistina es una nueva hormona adipocitaria del ratón descrita hace algo más de un año por Steppan et al⁹, que, a criterio de las primeras investigaciones, parecía ser ese “eslabón perdido” entre la masa grasa y la resistencia a la insulina. Los autores buscaban un factor adipocitario que vislumbrara la acción de las tiazolidindionas (TZD) sobre la sensibilidad a la insulina, una acción mediada a través de la unión a receptores PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor- γ*). Describieron una proteína que se expresaba y era secretada por los adipocitos maduros y que se inhibía tras la administración de las TZD, a la que denominaron resistina⁹. La resistina murina contiene 114

aminoácidos y circula en forma de un homodímero de dos péptidos unidos por un puente disulfuro. La resistina se expresa únicamente en el tejido adiposo blanco en dos modelos de ratones (*ob/ob* y *db/db*); la neutralización de la actividad de la resistina mediante el empleo de anticuerpos antiresistina disminuía las concentraciones de glucemia y mejoraba la sensibilidad de la insulina en ratones obesos con resistencia a ésta; por último, el empleo de resistina recombinante administrada a estos ratones empeoraba la tolerancia a la glucosa e inducía resistencia a la insulina⁹. De igual manera, estos autores constataron que las TZD eran capaces de disminuir la expresión de la resistina en estudios *in vitro*, utilizando líneas celulares de adipocitos (3T3-L1)⁹. Tal como apuntan los autores de este trabajo, la supresión de la expresión de la resistina observada tras la administración de fármacos agonistas de los PPAR- γ podría explicar los efectos beneficiosos de las TZD en aquellos casos con resistencia a la insulina⁹. Estos datos tomados en su conjunto eran, por tanto, consistentes con la idea de que la resistina fuese la conexión, al menos en gran parte, entre la obesidad y la resistencia a la insulina.

Hay que conocer que la resistina (también conocida como ADSF, *adipocyte secreted factor*) se había descrito previamente en otro contexto. La resistina pertenece a una familia de proteínas caracterizadas por la presencia de un residuo terminal rico en cisteína, denominadas FIZZ (*found in inflammatory zone proteins*). La proteína FIZZ-1 se identificó en el lavado broncoalveolar de animales con una inflamación pulmonar alérgica¹⁰, mientras que la secuencia de la proteína FIZZ-3 es idéntica a la de la resistina. El mismo grupo de Steppan et al han identificado otras proteínas similares a la resistina, denominadas “*resistin-like molecules*” (RELM), tanto en roedores como en humanos¹¹. La proteína RELM- α se expresa, al igual que la resistina, principalmente en el tejido adiposo blanco, pero también se detecta en otros tejidos, como corazón, pulmón o lengua. La otra familia, RELM- β (similar a la FIZZ-2), es una proteína que se expresa en el tracto gastrointestinal, especialmente en las células

Correspondencia: Dr. M.A. Rubio.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: marubio@futurnet.es

Manuscrito recibido el 8-7-2002; aceptado para su publicación el 7-10-2002.

epiteliales del colon, y, así mismo, su expresión se encuentra aumentada en tumores del colon, lo que sugiere algún papel en la proliferación intestinal. De esta manera, el Comité Internacional para la estandarización de la nomenclatura genética en ratones ha denominado *Retn* al gen que codifica la resistina/FIZZ-3/ADSF y como *Retn 1a* al gen que codifica las moléculas RELM- α /FIZZ-1⁸.

Después de esta descripción acerca del papel potencial de la resistina como hormona que relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina o la diabetes, las expectativas se han ido enfriando considerablemente a tenor de los resultados más recientes. En primer lugar, porque, según Way et al, la expresión de la resistina disminuye en adipocitos de varios modelos animales de obesidad y diabetes (*ob/ob*, *db/db*, *tub/tub*, *KKA^y*) en comparación con modelos experimentales no obesos¹², mientras que la expresión de la resistina aumenta después del tratamiento con TZD en ratones *ob/ob* y ratas diabéticas Zucker¹². Es decir, parece existir una discrepancia en la expresión de la resistina y de la acción de las TZD en diferentes modelos animales, por tanto, los autores sugieren que los efectos sensibilizadores de las TZD no requieren necesariamente de una disminución paralela en la expresión de la resistina.

En segundo lugar, los datos de que se dispone hasta ahora en humanos son imprecisos y, hasta cierto punto, desalentadores. El gen homólogo de la resistina en el humano comparte alrededor de un 60% de identidad respecto a la resistina murina⁹, lo que sugiere un bajo grado de conservación de la secuencia proteica entre especies. La región donde se localiza el gen que codifica la resistina en el hombre, en el cromosoma 19p 13.3, es una zona que no se ha implicado en la susceptibilidad a la obesidad, resistencia a la insulina o diabetes. Autores como McTernan et al han descrito que la expresión de la resistina se encuentra significativamente aumentada en el tejido adiposo subcutáneo y omental abdominal respecto al tejido adiposo de otras áreas, como la procedente del muslo o de la grasa mamaria^{13,14}. Esta diferencia podría sugerir una relación entre un incremento en la expresión de la resistina en el tejido adiposo abdominal y un mayor riesgo de diabetes y/o enfermedad cardiovascular. Sin embargo, otros autores no han encontrado una relación entre la expresión de la resistina en el tejido adiposo en diferentes situaciones de resistencia a la insulina, en pacientes con obesidad o con diabetes tipo 2¹⁵⁻¹⁷; incluso la determinación de ARNm de la resistina fue indetectable en los adipocitos de un sujeto con resistencia a la insulina grave y portador de una mutación del receptor PPAR- γ ^{17,18}. Si bien estos estudios han analizado la expresión génica de la resistina más que la secreción de la proteína correspondiente, habitualmente suele existir una estrecha relación entre la expresión del gen y las concentraciones de proteínas secretadas por los

adipocitos¹⁶. Tampoco la búsqueda sistemática de polimorfismos del gen de la resistina que pudiese establecer alguna relación con la obesidad o la diabetes tipo 2 han ofrecido datos consistentes para todas las poblaciones analizadas¹⁹⁻²².

A la vista de estos primeros datos, poco concluyentes, parece que la asignación del nombre de resistina a esta nueva hormona adipocitaria tal vez ha sido prematura. En palabras de Steppan y Lazar, no cabe duda de que el conocimiento de la biología de la resistina está todavía en su infancia⁸. Quedan aún muchos interrogantes por analizar^{23,24}: ¿cuáles son los mecanismos moleculares que regulan la expresión adipocitaria de la resistina?, ¿cuáles son los órganos diana de esta hormona?, ¿cómo podría la resistina interferir en la acción de la insulina?, la expresión de la resistina en preadipocitos observada en algunos estudios^{14,17} ¿indica que pueda ejercer alguna función en la diferenciación adipocitaria? o, conociendo la homología de la resistina con las moléculas FIZZ, ¿tendría algún papel la resistina en la inflamación, teniendo en cuenta su interrelación con citocinas como el TNF- α y de ésta con las TZD?²⁵⁻²⁷. Esperemos que futuras investigaciones nos despejen algunas de estas incógnitas y aclaremos si la resistina puede desempeñar algún papel relevante en la fisiopatología de la obesidad y su asociación con la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1-10.
2. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
3. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
4. Shimomura L, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-6.
5. Hotamisligil GS. The role of α -TNF and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Int Med* 1999;245:621-5.
6. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese woman after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
7. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. A candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2325-8.
8. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18-23.
9. Steppan CM, Bailey S, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
10. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19:4046-55.

11. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:502-6.
12. Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, et al. Adipose tissue resistin is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists. *J Biol Chem* 2001;276:25651-3.
13. McTerman CL, McTerman PG, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46-7.
14. McTerman PG, McTerman CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2407-10.
15. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:561-4.
16. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001;50:2199-202.
17. Jürgen J, Engell S, Gorzelniak K, Luft F, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
18. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, Agostini M, Shcwave JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR- γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999;402:880-3.
19. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, et al. Human resistin gene, obesity and type 2 diabetes. Mutation analysis and population study. *Diabetes* 2002;51:860-2.
20. Osawa H, Onuna H, Murakami A, Ochi M, Nishimiya T, Kato K, et al. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in the resistin gene. The absence of evidence for the association of three identified single nucleotide polymorphisms with japanese type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:863-6.
21. Engert JC, Volh MC, Williams SM, Lepage P, Loredó-Osti JC, Faith J, et al. 5' flanking variants of resistin are associated with obesity. *Diabetes* 2002;1:1629-34.
22. Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 in caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2520-4.
23. Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002;277:19754-61.
24. Schuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance –the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
25. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Tumor necrosis factor is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1027-31.
26. Peraldi P, Xti M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor- α -induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest* 1997;100:1863-9.
27. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: a new link between obesity and insulin resistance? *Clin Endocrinol* 2001;55:437-8.