



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Resistina y Obesidad

Dña. Elena Parreño Caparrós

2014

Resistina y Obesidad

Tesis Doctoral

Autora: D^a. Elena Parreño Caparrós

Directora: Dra. Fátima Illán Gómez

Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina

Universidad de Murcia
2014



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Francisco Javier Tébar Massó, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Interna y **Director del Departamento*** de Medicina Interna, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "**RESISTINA Y OBESIDAD**", realizada por **D^a. Elena Parreño Caparrós**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. María Fátima Illán Gómez, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 28 de mayo de 2014, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 28 de mayo de 2014

Doctorando: D^a. Elena Parreño Caparrós

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Mod: T-40

*A mi marido y a mi hija Adriana
A mis padres y hermanos que tanto me han dado
A Bruno, mi fiel compañero*

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, han participado varias personas de mi entorno y todas ellas han aportado algo con sus opiniones, correcciones, con sus ánimos y con sus risas, con su paciencia.

En primer lugar quiero agradecer a la Dra. Fátima Illán Gómez su esfuerzo y paciencia conmigo, por haber confiado en mi y por la dirección de esta tesis. Sin ella, este trabajo no sería lo que es.

Al servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Morales Meseguer, con cuyos miembros me he formado durante estos años y que siempre han estado dispuestos a echarme una mano cuando lo he necesitado. Por su ayuda a la hora de iniciar este trabajo y poder hacerlo posible. Por su cariño a pesar de la distancia.

Finalmente me gustaría agradecer a mi familia y amigos el apoyo que durante todo este tiempo he recibido de ellos. A mis padres por su apoyo incondicional en mis estudios. A mis hermanos por los consejos y el ánimo brindado. A mis cuñadas por su optimismo y alegría. A mi marido por su paciencia y compañía. A mi hija Adriana por formar parte del final de esta tesis y del principio de un nuevo proyecto. A mis amigos que siempre están cuando se les necesita. Y a Bruno, una compañía muy especial.

Gracias a todos.

FINANCIACIÓN

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada gracias a la beca concedida en 2009 por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS), con objeto del proyecto de investigación con título **“Mejora del perfil de riesgo cardiovascular en obesos mórbidos tras cirugía bariátrica”** (Proyecto FFIS/EMER09/10).

PUBLICACIONES

Algunos de los resultados obtenidos en la presente tesis han sido objeto de comunicaciones en diversos congresos:

Alcaraz Tafalla MS, Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, González Ortega M, Pascual Saura H, Pascual Díaz M, Salinero González L. **Resistina y sensibilidad a la insulina en obesos mórbidos tratados con cirugía bariátrica**. 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); Santiago de Compostela, 18-20 de mayo de 2011. Publicado en la revista española Endocrinología y Nutrición. 2011; 58: 68.

Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, González Ortega M, Orea Soler I, Arjonilla Sampedro E, Tomás Fernández M. **Obesidad, inflamación y resistina, ¿es posible su relación?** 55 Congreso Nacional de la SEEN; Granada, 15-17 de mayo de 2013. Publicado en la revista española Endocrinología y Nutrición. 2013; 60: 92.

Parreño Caparrós E, Illán Gómez F, González Ortega M, Orea Soler I, Lozano Almela ML, Arjonilla Sampedro E, Alcaraz Tafalla MS. **Resistin and Obesity**. *16th International Congress of Endocrinology*; Chicago, 21-24 de junio de 2014.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1. ÍNDICE	15
1.1. ABREVIATURAS	15
1.2. ÍNDICE DE TABLAS	17
1.3. ÍNDICE DE FIGURAS	18
2. RESUMEN	21
2.1 ABSTRACT	23
3. INTRODUCCIÓN	27
3.1. OBESIDAD	27
3.1.1. Definición, diagnóstico, clasificación y etiología	27
3.1.2. Epidemiología	29
3.1.3. Clínica y complicaciones	33
3.1.4. Tratamiento médico y quirúrgico	33
3.1.5. Tejido adiposo y adipoquinas.....	37
3.1.6. Obesidad e inflamación	38
3.2. RESISTINA	41
3.2.1. Primeras descripciones de la resistina.....	41
3.2.2. Fuentes de resistina y sus niveles en plasma.....	42
3.2.3. Resistina, metabolismo glucídico y obesidad	43
3.2.3.1. En modelos animales.....	44
3.2.3.2. En humanos	46
3.2.4. Resistina e inflamación	48
3.2.4.1. Expresión de resistina.....	49
3.2.4.2. Estímulos inflamatorios como mediadores de su expresión	49
3.2.4.3. Resistina como proinflamatorio.....	49
3.2.4.4. Relación con inflamación.....	51
3.2.5. Resistina y enfermedad cardiovascular	51
3.2.5.1. Resistina, arteriosclerosis e hipertensión arterial	52
3.2.5.2. Resistina y enfermedad de arterias coronarias	55
3.2.5.3. Resistina e insuficiencia cardíaca	55
3.2.6. Resistina y enfermedad cerebrovascular	57
3.2.7. Posible papel de la resistina en diferentes situaciones	58

3.2.7.1. Resistina y metabolismo lipídico.....	58
3.2.7.2. Resistina y control de la ingesta.....	58
3.2.7.3. Resistina y enfermedad renal	58
3.2.7.4. Resistina y otras patologías	59
4. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	63
4.1. OBJETIVOS PLANTEADOS.....	63
4.2. METODOLOGÍA	64
4.2.1. Selección de la muestra	64
4.2.2. Material y método	65
4.2.3. Método estadístico	67
4.3. RESULTADOS.....	68
4.3.1. Variables clínicas y analíticas de pacientes con obesidad y de sujetos sanos delgados.....	68
4.3.2. Niveles de resistina en pacientes con obesidad mórbida y en sujetos sanos.....	70
4.3.3. Variables clínicas y analíticas en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la cirugía bariátrica	71
4.3.4. Niveles de resistina en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la cirugía bariátrica	73
4.3.5. Relación de resistina y otras variables en el grupo de pacientes con obesidad mórbida	74
4.3.6. Niveles de resistina de obesos diabéticos y no diabéticos	78
4.3.7. Niveles de resistina de obesos hipertensos y no hipertensos.....	79
5. DISCUSIÓN.	82
5.1. RESISTINA, RESISTENCIA INSULÍNICA Y OBESIDAD	83
5.2. RESISTINA, DM2 Y OBESIDAD	87
5.3. RESISTINA E INFLAMACIÓN	88
5.4. RESISTINA Y METABOLISMO LIPÍDICO	89
5.5. RESISTINA Y TENSIÓN ARTERIAL.....	90
6. CONCLUSIONES	94

7. BIBLIOGRAFÍA.....	98
7.1. BIBLIOGRAFÍA REFERIDA	98
7.2. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.....	120

1



ÍNDICE

1. ÍNDICE

1.1. ABREVIATURAS

ADSF:	factor secretor específico de adipocito (<i>adipocyte-specific secretory factor</i>)
AGL:	ácidos grasos libres
BMI:	índice de masa corporal (<i>body mass index</i>)
cm:	centímetros
CT:	colesterol total
DBP:	tensión arterial diastólica (<i>diastolic blood pressure</i>)
DE:	desviación estándar
dl:	decilitro
DLP:	dislipemia
DM:	diabetes mellitus
DM2:	diabetes mellitus tipo 2
ELISA:	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ET-1:	endotelina 1
et al:	y otros (<i>et alii</i>)
FFA:	ácidos grasos libres (<i>free fatty acids</i>)
FFIS:	Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias
FIZZ3:	encontrado en zona inflamatoria (<i>found in inflammatory zone</i>)
GDM:	diabetes gestacional
HbA1c:	hemoglobina glicosilada (<i>hemoglobin A1c</i>)
HDL:	lipoproteína de alta densidad (<i>high density lipoprotein</i>)
HOMA:	evaluación del modelo homeostático (<i>homeostasis model assessment</i>)
hPCR:	proteína C reactiva ultrasensible
hs-CRP:	<i>high-sensitivity C-reactive protein</i>
HTA:	hipertensión arterial
IC:	intervalo de confianza

ICC:	índice cintura-cadera
IL:	interleucina (<i>interleukin</i>)
IMC:	índice de masa corporal o índice de Quetelet
iNOS:	óxido nítrico sintasa insensible al calcio
kg:	kilogramos
l:	litro
LDL:	lipoproteína de baja densidad (<i>low density lipoprotein</i>)
log:	logaritmo
LPS:	lipopolisacáridos
m:	metros
MAU:	microalbuminuria
MCP-1:	proteína quimioatrayente de monocitos 1
mg:	miligramos
MIP-1 α :	proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa
ml:	mililitros
mmHg:	milímetros de mercurio
mmol:	milimoles
mRNA:	ácido ribonucleico mensajero
mUI:	miliunidades internacionales
n:	tamaño muestral
NF- κ B:	factor nuclear potenciador de cadenas ligeras Kappa de células B activadas
ng:	nanogramos
NPY:	neuropéptido Y
ns:	no significativo
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
p:	nivel de significación
PAI-1:	inhibidor del activador del plasminógeno
PBMCs:	células mononucleares de sangre periférica
PCR:	proteína C reactiva
pg:	picogramos

PMNLs:	leucocitos polimorfonucleares
QUICKI:	índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (<i>quantitative insulin sensitivity check index</i>)
r:	coeficiente de correlación de Pearson
RELMs:	moléculas similares a resistina (<i>resistin-like molecules</i>)
SBP:	tensión arterial sistólica (<i>systolic blood pressure</i>)
SEEN:	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SOP:	síndrome de ovario poliquístico
TAD:	tensión arterial diastólica
TAS:	tensión arterial sistólica
TC:	colesterol total (<i>total cholesterol</i>)
TG:	triglicéridos (<i>tryglicerides</i>)
TGF- β :	factor de crecimiento transformante beta
TNF- α :	factor de necrosis tumoral alfa
TZD:	tiazolidinedionas
ug:	microgramos
VLDL:	lipoproteína de muy baja densidad (<i>very-low-density lipoprotein</i>)
WRH:	índice cintura-cadera (<i>waist-hip ratio</i>)

1.2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de obesidad según el IMC.

Tabla 2: Variables clínicas y analíticas de obesos y normopesos, y comparación de ambos grupos.

Tabla 3: Variables clínicas y analíticas de obesos antes y después de cirugía bariátrica, y comparación de las mismas.

Tabla 4: Correlación de resistina con las variables analizadas en los obesos mórbidos.

Tabla 5: Comparación de niveles de resistina entre obesos mórbidos diabéticos y no diabéticos.

Tabla 6: Comparación de niveles de resistina entre obesos mórbidos hipertensos y no hipertensos.

1.3. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad según la OMS.

Figura 2: Prevalencia española de sobrepeso y obesidad según la OMS.

Figura 3: Reducción de supervivencia en obesos mórbidos en un análisis de 57 estudios prospectivos con 900 000 pacientes.

Figura 4: Aumento de mortalidad cardiovascular en obesos mórbidos en un análisis de 57 estudios prospectivos con 900 000 pacientes.

Figura 5: Técnica de *bypass* gástrico.

Figura 6: Modelo hipotético de inflamación crónica y resistencia a la insulina.

Figura 7: Tejido adiposo: componentes celulares y moléculas producidas.

Figura 8: Niveles de resistina significativamente mayores en obesos comparados con delgados.

Figura 9: Participación de la resistina en la inflamación.

Figura 10: Adipoquinas secretadas por el tejido adiposo y su impacto sobre la aterosclerosis.

Figura 11: Niveles séricos de resistina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y sujetos control.

Figura 12: Comparación de la tasa de eventos cardíacos entre grupos con niveles altos y bajos de resistina.

Figura 13: Niveles de resistina en obesos mórbidos y sujetos sanos con normopeso.

Figura 14: Niveles de resistina en obesos mórbidos antes y después de la cirugía bariátrica.

Figura 15: Correlación de resistina con MAU en obesos mórbidos antes de la cirugía bariátrica.

Figura 16: Correlación de resistina con MAU en obesos mórbidos después de la cirugía bariátrica.

Figura 17: Niveles de resistina plasmática en pacientes con DM y sin DM.

Figura 18: Niveles de resistina plasmática en pacientes con HTA y sin HTA.

2



RESUMEN

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: La resistina, una nueva adipocina perteneciente a la familia de las proteínas ricas en cisteína o RELMs (moléculas similares a resistina), es también llamada FIZZ3 (encontrado en zona inflamatoria) o ADSF (factor secretor específico de adipocito). Fue descubierta en 2001 por 3 grupos diferentes que realizaban investigaciones en modelos animales. El término de resistina se propuso inicialmente por su potencial papel como mediador de la resistencia a la insulina en la obesidad en roedores, siendo un nexo de unión entre ambos. Sin embargo, esos hallazgos no se han podido demostrar en humanos. Mientras que en roedores la resistina se expresa predominantemente en adipocitos, en humanos la resistina se expresa principalmente en las células inflamatorias. Nuestro objetivo fue estudiar si existen diferencias en los niveles de resistina entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso, y si los niveles de resistina en pacientes con obesidad mórbida se modificaban tras una importante pérdida de peso por cirugía bariátrica. También se estudió la posible relación de la resistina con parámetros metabólicos, inflamatorios y factores de riesgo vascular.

MÉTODO: Se seleccionaron un total de 71 pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²) y 31 sujetos sanos con normopeso (IMC < 25 kg/m²). Las variables estudiadas en todos los casos fueron: parámetros antropométricos y de adiposidad (peso, talla, IMC, masa grasa, índice cintura-cadera (ICC)), niveles de presión arterial (tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD)), variables bioquímicas (glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), insulina, colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos (TG), ácido úrico, microalbuminuria (MAU), proteína C reactiva ultrasensible (hPCR)), citoquinas inflamatorias (interleucina-6 (IL-6)), citoquinas antiinflamatorias (adiponectina) y resistina. Se calcularon HOMA (evaluación del modelo homeostático), QUICKI (índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina) y LDL (lipoproteínas de baja densidad). A los pacientes con obesidad se les realizó un *bypass* gástrico y, a los 12

meses de la cirugía tras una importante pérdida de peso, se reevaluaron las mismas variables.

RESULTADOS: No encontramos diferencias significativas entre los niveles de resistina entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso, ni tampoco entre los pacientes con obesidad antes y después de la pérdida de peso. Los niveles de resistina, en los pacientes obesos mórbidos, no se correlacionaron con las medidas antropométricas y de adiposidad, ni tampoco con los niveles de TAS y TAD, insulina, glucosa, HOMA, QUICKI, CT, HDL, TG, ácido úrico, hPCR, IL-6 y adiponectina. Sin embargo, sí existía una correlación positiva entre resistina y HbA1c ($r = 0,270$, $p = 0,004$), resistina y MAU ($r = 0,360$, $p = 0,019$); y una correlación negativa de la resistina con LDL ($r = -0,297$, $p = 0,018$). En el grupo de obesos, al año de la pérdida de peso, la resistina se correlacionó positivamente con TAS ($r = 0,310$, $p = 0,013$), MAU ($r = 0,518$, $p = 0,0001$) e IL-6 ($r = 0,291$, $p = 0,017$). El resto de parámetros estudiados no mostraron correlación alguna con los niveles de resistina.

Mientras que los niveles de resistina en el subgrupo de pacientes con obesidad mórbida y DM no diferían del resto, los niveles de resistina en el subgrupo de pacientes con obesidad mórbida e hipertensión arterial (HTA) eran significativamente superiores al resto de pacientes con obesidad.

CONCLUSIÓN: Nuestros resultados no apoyan la relación de la resistina con la obesidad, con la resistencia a la insulina ni con la inflamación, y sugieren una posible relación con la HTA.

2.1 ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: *Resistin, a new adipokine belonging to the cysteine-rich proteins family known as RELMs, is also called FIZZ3 or ADSF. It was discovered in 2001 by three different groups doing research in animal models. Resistin term was originally suggested as a potential mediator of obesity related insulin resistance in rodents. However, in humans, these findings have not been demonstrated yet. While rodent resistin is expressed predominantly in adipocytes, human resistin is mainly expressed in inflammatory cells. Our aim was to study whether there was differences in resistin levels in patients with morbid obesity and lean subjects, as well as analyzing changes in resistin levels in patients with morbid obesity after significant weight loss due to bariatric surgery. Possible associations of resistin with metabolic parameters, inflammatory parameters and vascular risk factors were also studied.*

METHODS: *A total of 71 patients with morbid obesity (body mass index (BMI) \geq 40 kg/m²) and 31 healthy subjects with normal weight (BMI < 25 kg/m²) were selected. The variables studied in all cases were: anthropometric and adiposity parameters (weight, height, BMI, fat mass, waist-hip ratio (WHR)), blood pressure levels (systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP)) and bioquimic variables (glucose, HbA1c, insulin, total cholesterol (TC), HDL, TG, uric acid, MAU, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)), inflammatory cytokines (IL-6), antiinflammatory cytokines (adiponectin) and resistin. HOMA, QUICKI and LDL were calculated. Obese patients underwent a gastric surgery, and after 12 months and major weight loss, same variables were reassessed.*

RESULTS: *Significant differences between resistin levels among morbid obesity patients and healthy subjects with normal weight had not found, nor between obese patients before and after weight loss. Resistin levels in morbid obesity patients had not had any correlation with adiposity anthropometric measures, nor with the SBP levels and DBP, insulin, glucose, HOMA, QUICKI, TC, HDL, TG, uric acid, hs-CRP, IL-6 and adiponectin. Nevertheless, a positive correlation had obtained between resistin and HbA1c ($r = 0.270$, $p = 0.004$), resistin and MAU ($r = 0.360$, $p = 0.019$), and a negative*

correlation between LDL and resistin ($r = - 0.297$, $p = 0.018$). In the morbid obesity group, after one year of weight loss, resistin had positively correlated with SBP ($r = 0.310$, $p = 0.013$), MAU ($r = 0.518$, $p = 0.0001$) and IL-6 ($r = 0.291$, $p = 0.017$). Other parameters under study showed no correlation with resistin levels.

While resistin levels in the subgroup of patients with obesity and diabetes had not differed from the rest, resistin levels in the subgroup of patients with obesity and hypertension had showed a significant higher rate than other obese patients.

CONCLUSION: *Our results do not support the relationship of resistin with obesity, insulin resistance and inflammation, and suggest a possible relationship with hypertension.*

3

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1. OBESIDAD

3.1.1. Definición, diagnóstico, clasificación y etiología

La obesidad es una enfermedad crónica que se relaciona de forma causal con trastornos médicos graves. Se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa originada por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético que puede ser perjudicial para la salud (1).

El IMC o índice de Quetelet es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (2). En adultos, de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se utiliza para evaluar el estado nutricional e identificar el sobrepeso y la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos (kg) por el cuadrado de su talla en metros (m):

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

El IMC es fácil de medir, fiable y está correlacionado con el porcentaje de masa grasa corporal. Proporciona la medida más útil de sobrepeso y obesidad en la población.

La clasificación del estado nutricional de acuerdo con el IMC recomendada por la OMS, el *National Institute of Health* y respaldada por la mayoría de grupos (3, 4), determina que existe obesidad con un IMC igual o superior a 30 kg/m² y sobrepeso con un IMC igual o superior a 25 kg/m² (Tabla 1):

CLASIFICACIÓN	IMC (kg/m ²)	RIESGO DE COMORBILIDADES
Bajo peso	< 18,5	Bajo
Normopeso	18,5 – 24,9	Medio
Sobrepeso	25 – 29,9	Aumentado
Obesidad grado 1	30 – 34,9	Moderado
Obesidad grado 2	35 – 39,9	Severo
Obesidad grado 3 o mórbida	≥ 40	Muy severo

Tabla 1: Clasificación de obesidad según el IMC.

Las causas de la obesidad, en la actualidad, no son totalmente comprendidas. Se puede simplificar diciendo que una persona acumula grasa cuando la energía que ingiere con los alimentos es superior a la que gasta en el mantenimiento de las funciones vitales y la actividad física. Pero existen múltiples factores genéticos, ambientales, bioquímicos, hormonales y psicológicos que intervienen en este equilibrio, y todos ellos pueden estar implicados en la etiología de esta enfermedad. Destacan, por su importancia como principal causa en la mayoría de pacientes obesos, los factores ambientales: dieta hipercalórica y vida sedentaria.

En algunos casos, la obesidad se desencadena por diferentes factores como embarazo, toma de anticonceptivos orales, menopausia, abandono del hábito tabáquico, falta de sueño, diferentes medicamentos o factores psicológicos.

La genética tiene también un papel fundamental en la etiología de la obesidad. Los genes involucrados en la obesidad se consideran como factores predisponentes de la misma y actúan al coexistir genes de susceptibilidad con factores ambientales. Aunque, de manera excepcional, algunos de estos genes pueden actuar como factores primarios en el desarrollo de la misma.

Diferentes desórdenes neuroendocrinos también pueden asociarse con la obesidad: obesidad hipotalámica, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, síndrome de ovarios poliquísticos, deficiencia de hormona de crecimiento.

3.1.2. Epidemiología

La obesidad es, en la actualidad, la enfermedad metabólica más frecuente en los países desarrollados y presenta una prevalencia en constante crecimiento; está considerada como una pandemia mundial.

Según las últimas estimaciones de la OMS, las cifras de obesidad a nivel mundial han casi triplicado su valor desde 1980. Mil millones de adultos presentan sobrepeso y más de 300 millones son obesos (Figura 1).

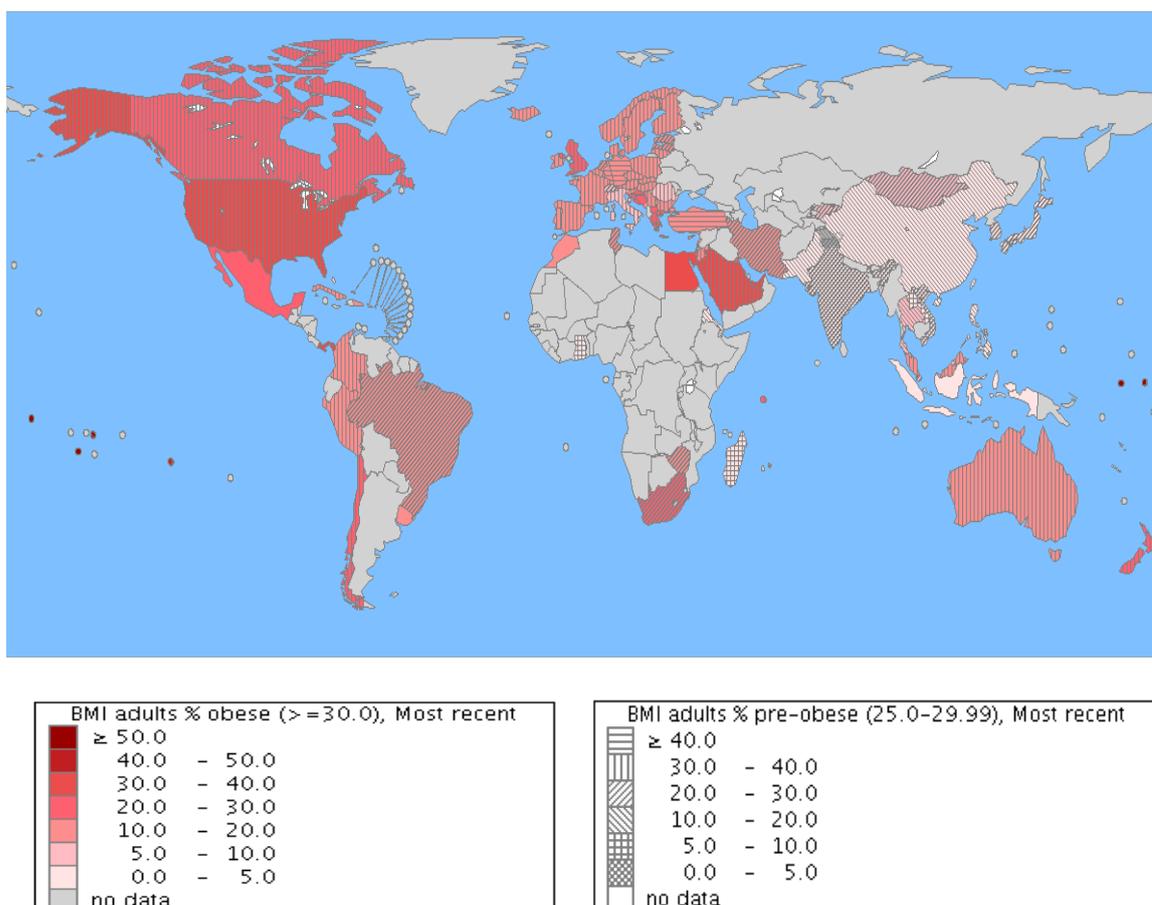
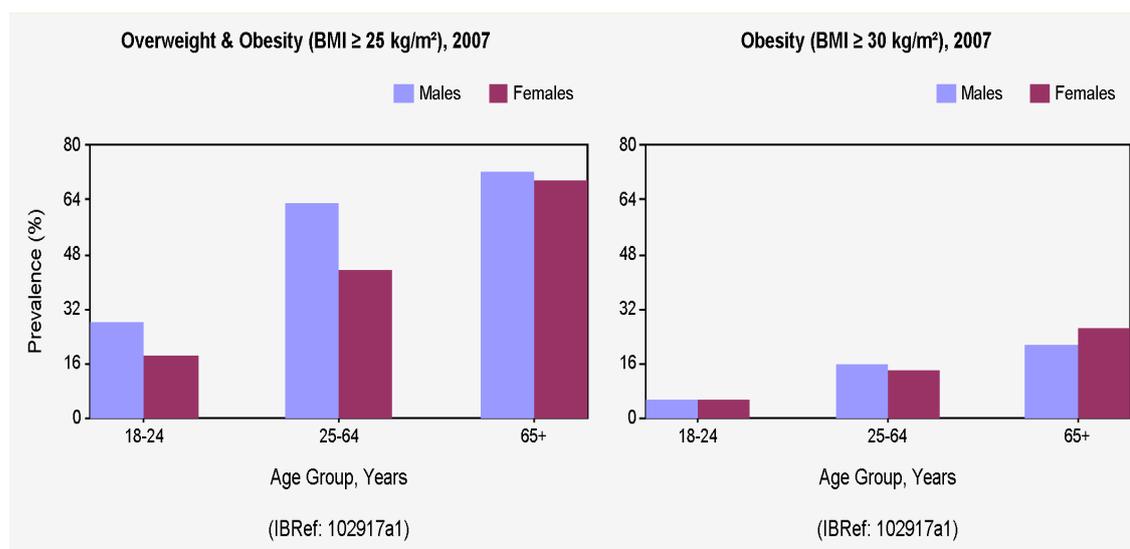


Figura 1 (1): Prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad según la OMS.

Según los últimos datos disponibles, en España el porcentaje de adultos con sobrepeso y obesidad representa el 53,4 % de la población, un 37,8 % con sobrepeso y un 15,6 % con obesidad (Figura 2). Estas cifras son muy similares a países como Australia, Brasil, Colombia, Perú, Marruecos o Irán.



Survey Title	Year	Definitions	Age Group	Males	Females	Both Sexes
Encuesta Nacional de Salud 2006 (IBRef: 102917a1)	2007	BMI ≥ 30 kg/m², prevalence(%)	18+	15.68	15.44	15.56
	2007	BMI ≥ 25 kg/m², prevalence(%)	18+	60.74	45.79	53.36

Figura 2 (1): Prevalencia española de sobrepeso y obesidad según la OMS.

Además, la obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Actualmente existen más de 42 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso en el mundo. Estos niños tienen un gran riesgo de convertirse en adultos obesos, y de presentar DM y enfermedades cardiovasculares de manera precoz. En definitiva, tienen alto riesgo de discapacidad en la edad adulta y muerte prematura (1).

Los pacientes obesos, especialmente los sujetos con obesidad mórbida, tienen un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (5-8). Un análisis de 57 estudios prospectivos que incluían 900 000 pacientes demostró, en pacientes con obesidad mórbida, una reducción de supervivencia de 8 a 10 años (Figura 3) y un aumento de mortalidad cardiovascular (9) (Figura 4).

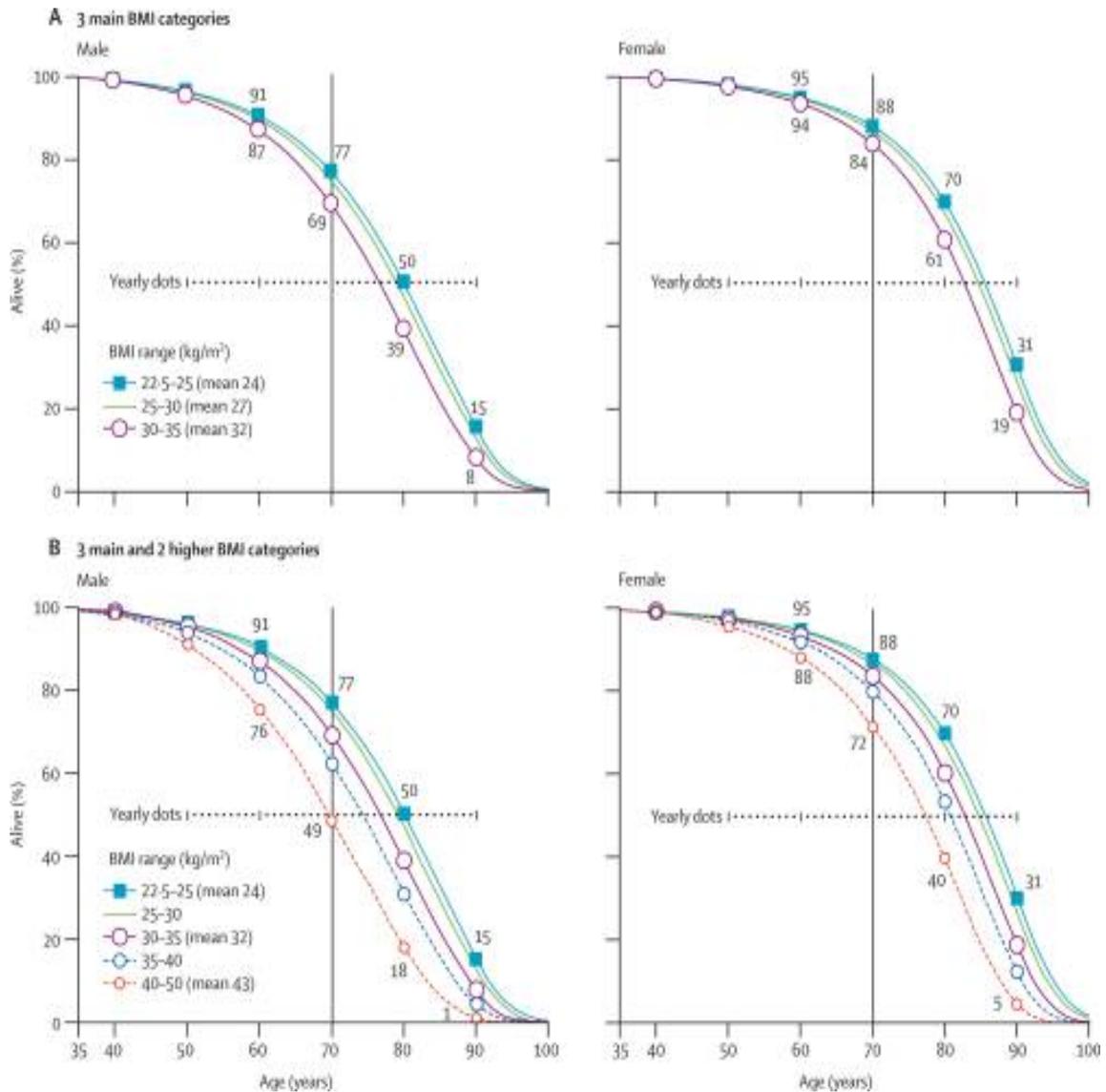


Figura 3 (9): Reducción de supervivencia en obesos mórbidos en un análisis de 57 estudios prospectivos con 900 000 pacientes.

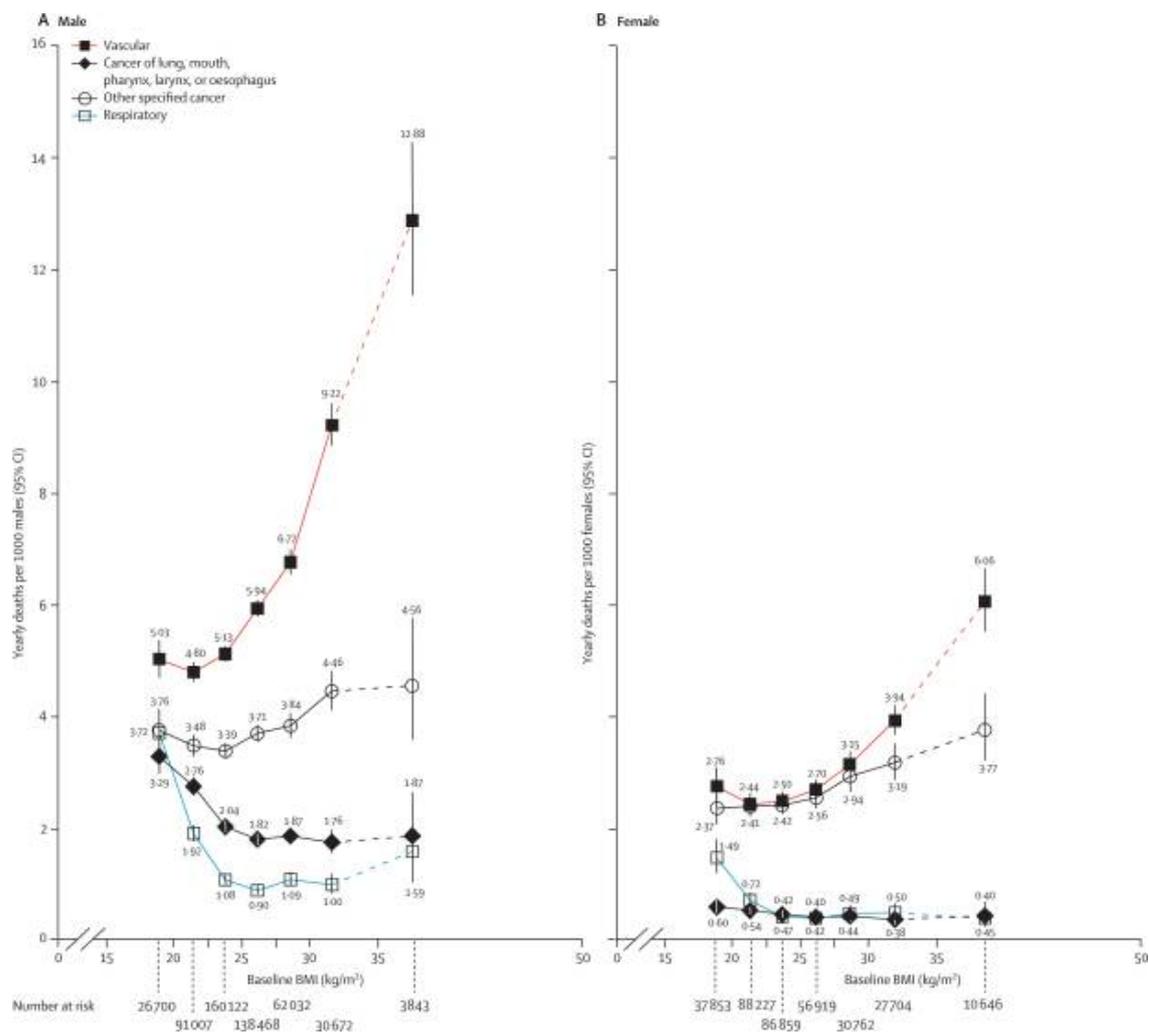


Figura 4 (9): Aumento de mortalidad cardiovascular en obesos mórbidos en un análisis de 57 estudios prospectivos con 900 000 pacientes.

La asociación de obesidad con otras comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina y aterosclerosis) reduce la esperanza de vida y tiene enormes consecuencias económicas y sociales (10).

En la actualidad, sobrepeso y obesidad representan la quinta causa de riesgo de defunción en el mundo. Cada año mueren, como mínimo, 2,6 millones de personas a causa de la obesidad o el sobrepeso. El 44 % de los casos mundiales de diabetes mellitus (DM), el 23 % de las cardiopatías isquémicas y entre el 7-41 % de los cánceres son atribuibles al sobrepeso y a la obesidad (1).

3.1.3. Clínica y complicaciones

La obesidad se encuentra significativamente asociada con numerosas complicaciones médicas que alteran la calidad de vida de los pacientes y conllevan una elevada morbilidad y muerte prematura (11).

Algunas de estas complicaciones son:

- Alteraciones endocrinas y metabólicas: síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, DM2, dislipemia (DLP).
- Enfermedad cardiovascular: HTA, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y tromboembólica.
- Neumopatía: neumopatía restrictiva, síndrome de hipoventilación-obesidad, apnea obstructiva del sueño.
- Alteraciones musculoesqueléticas: gota, artrosis.
- Cáncer.
- Enfermedades genitourinarias en la mujer: alteraciones menstruales, incontinencia urinaria.
- Enfermedad neurológica: ictus isquémico, hipertensión endocraneal idiopática.
- Cataratas.
- Enfermedades gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico, colelitiasis, pancreatitis, hepatopatía.

3.1.4. Tratamiento médico y quirúrgico

El objetivo del tratamiento de la obesidad es reducir la grasa corporal induciendo un balance energético negativo. En general se basa en el descenso de la ingesta energética y/o en el aumento del gasto energético acompañados de una modificación del comportamiento. La reducción de la ingesta debe diseñarse individualmente de forma que permita mantener las actividades normales de cada persona. La combinación de ejercicio físico y restricción calórica es una medida más efectiva que cualquiera de ellas por separado. La modificación de la conducta desempeña un papel

importante en el tratamiento de la obesidad y con ella se pretende ayudar al obeso a cambiar su actitud frente a la comida, frente a sus hábitos alimentarios y a su actividad física, así como a combatir las consecuencias que se producen después de una transgresión dietética.

Los fármacos son otra de las armas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la obesidad. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m² o más en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquellos con un IMC de 27 kg/m² o más si se asocian factores importantes de morbilidad como DM, HTA, DLP, etcétera.

Actualmente en España, solo disponemos de un fármaco con indicación en el tratamiento de la obesidad, el Orlistat. La eficacia de Orlistat en la reducción del peso en comparación con placebo se ha demostrado en varios ensayos clínicos randomizados y en varios metaanálisis (12-17).

Los beneficios de Orlistat se manifiestan también en la mejoría de los valores de tensión arterial, insulinemia y los niveles de LDL colesterol, que se reducen mas allá de lo esperable por la pérdida de peso. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a estas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los TG en ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30 % de las grasas ingeridas que son eliminadas con las heces (18). La dosis recomendada es de 120 miligramos (mg) 3 veces al día.

Desgraciadamente, aunque casi todos los obesos pierden peso de forma relativamente rápida a corto plazo, es raro que esta pérdida se mantenga en el tiempo. Existen potentes factores no bien comprendidos que tienden a inducir la recuperación del peso perdido. La inmensa mayoría van ganando peso lenta e inexorablemente hasta recuperar el peso previo al tratamiento o, en algunos casos, hasta superarlo.

El tratamiento quirúrgico, bien sea por técnicas restrictivas y/o malabsortivas, puede producir pérdidas mantenidas de peso a largo plazo (19), pero debe reservarse solamente a pacientes seleccionados que cumplan una serie de condiciones y, naturalmente, que hayan fracasado reiteradamente en los tratamientos no quirúrgicos.

En pacientes obesos con un IMC ≥ 40 kg/m² en los que ha fallado la pérdida de peso con las modificaciones higiénico-dietéticas habituales y la terapia médica, se puede plantear la cirugía bariátrica. Pacientes obesos con un IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades asociadas (HTA, intolerancia a glucosa, DM, DLP, apnea obstructiva del sueño) y también fallo de las medidas habituales pueden ser también potenciales candidatos a cirugía bariátrica (20).

De las diferentes técnicas quirúrgicas, el *bypass* gástrico es considerado en la actualidad como el *gold standard* de los procedimientos bariátricos (21). Esta técnica comenzó a desarrollarse en 1960 tras observar la pérdida de peso que experimentaban pacientes en los que se había realizado una gastrectomía parcial (22). El objetivo de la técnica consiste básicamente en disminuir y restringir la absorción de los alimentos creando un pequeño reservorio gástrico y una gastroyeyunoanastomosis, consiguiendo de esta manera una saciedad precoz por el componente restrictivo más una malabsorción que añade eficacia a la técnica.

El procedimiento consiste en crear un reservorio gástrico de 25-30 mililitros (ml) y realizar una gastroyeyunoanastomosis en Y de Roux. El intestino delgado se divide 30-50 centímetros (cm) distalmente al ligamento de Treitz y se crea un extremo proximal biliopancreático que transporta las secreciones del remanente gástrico, hígado y páncreas, y un extremo distal que se une al reservorio gástrico creado de 30 ml y que se encarga de transportar la comida (23) (Figura 5).

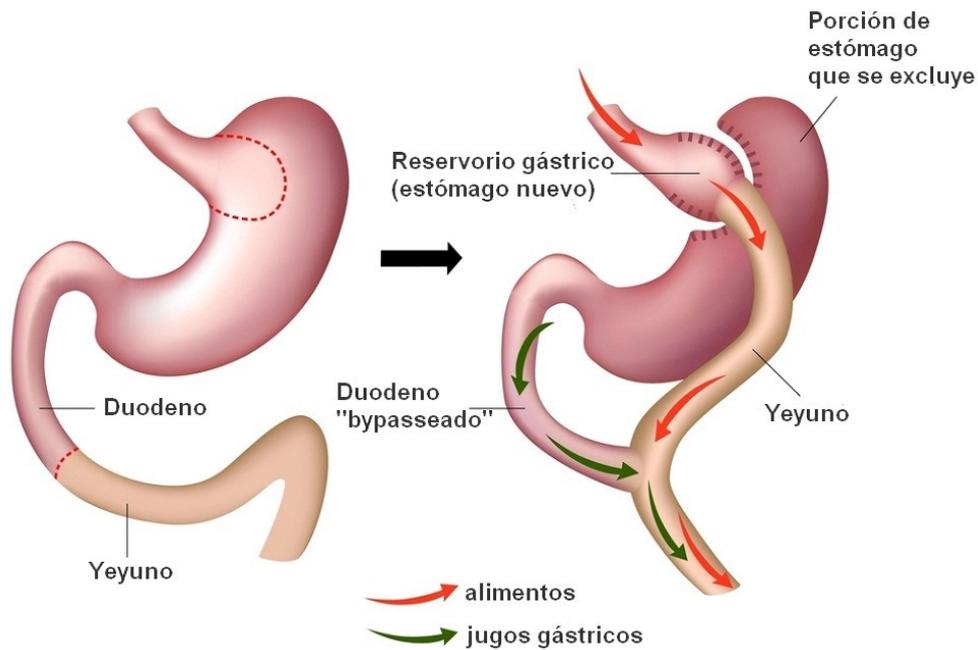


Figura 5: Técnica de bypass gástrico.

Hoy en día, la mayoría de las cirugías se realizan por vía laparoscópica. Las técnicas laparoscópicas se empezaron a utilizar en la década de los 90 y las primeras series fueron descritas en los Estados Unidos en 1994 (24). La laparoscopia ofrece varias ventajas como son la menor pérdida de sangre, la baja incidencia de eventraciones, la disminución de infecciones de la herida quirúrgica, la recuperación más rápida y la menor estancia hospitalaria (25-27).

La pérdida de peso es variable y depende básicamente de la conducta del paciente. La pérdida inicial es rápida pero habitualmente se estabiliza después de 1 o 2 años de realizada la cirugía. De manera general, se describen pérdidas de peso entre el 50 y el 75 % del peso excesivo inicial (25-26, 28-29). Junto a la gran pérdida de peso, también existe una mejoría y/o resolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad (25, 28-31).

3.1.5. Tejido adiposo y adipoquinas

Los resultados de numerosos estudios publicados en las últimas décadas han servido para aumentar el conocimiento sobre la fisiopatología de la obesidad y la función del tejido adiposo.

Tradicionalmente, el tejido adiposo ha sido considerado como un almacén de energía con funciones de aislamiento y soporte mecánico (32). El tejido adiposo tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de los ácidos grasos: en períodos de alta ingesta calórica almacena AGL en forma de TG que se liberan a la circulación en épocas de escasez de energía.

En 1905, Von Gierke fue el primero en considerar un papel del tejido adiposo más allá del simple depósito de lípidos (33), describiendo su implicación en el almacenamiento de glucógeno.

En 1994, con el descubrimiento de la leptina, se empieza a hablar del tejido adiposo como órgano endocrino capaz de secretar sustancias que intervienen en el metabolismo y la función cardiovascular (34-38).

En la actualidad, el tejido adiposo blanco está considerado como un órgano endocrino secretor de un gran número de sustancias biológicamente activas con acción local y/o sistémica llamadas adipoquinas (39-41).

El término adipoquina o adipocitoquina hace referencia a cualquier sustancia liberada por el tejido adiposo (41). Los adipocitos representan un tercio del tejido adiposo mientras que el resto lo constituyen fibroblastos, macrófagos, células del estroma y monocitos (42). Las adipoquinas pueden derivar de varios tipos de células además de los adipocitos. Fain *et al.* (41) demuestran que la mayoría de las adipoquinas proceden de células diferentes a los adipocitos maduros.

Tras la inicial descripción de la leptina (34), se describen otras muchas adipoquinas: adiponectina, resistina, visfatina, apelina, proteína transportadora de retinol tipo 4, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), amiloide A sérico, angiotensinógeno, vaspina, omentina, quemerina, glicoproteína Zinc- α 2, receptor gamma para el activador del proliferador del peroxisoma, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento similar a insulina-1, hormona del crecimiento.

Las citoquinas proinflamatorias producidas por los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo blanco se consideran también adipoquinas. Algunas de estas adipoquinas como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor de inhibición de migración de macrófagos, son mediadores de la inflamación que se han asociado con HTA, DM, DLP, infecciones y cáncer (36, 43-47).

El estudio de una de estas adipoquinas, la “Resistina”, es el objetivo fundamental de nuestro estudio.

3.1.6. Obesidad e inflamación

La obesidad se asocia a un desorden inflamatorio crónico de bajo grado. Este estado inflamatorio puede tener un papel causal en el desarrollo de la resistencia insulínica, hiperlipemias y síndrome metabólico asociados a la obesidad, y actuar como nexo de unión entre la obesidad y estos desórdenes (48). Aunque en general se acepta que la inflamación es una consecuencia de la obesidad, algunos sugieren que la inflamación es una causa de la obesidad (44).

El tejido adiposo, especialmente la grasa visceral (49-51), es un órgano endocrino activo, fuente importante de adipoquinas (52). Estas adipoquinas tienen una amplia variedad de acciones entre las que destacan su acción proinflamatoria (IL-6, PAI-1, TNF- α , ...) y su acción sobre la sensibilidad insulínica (adiponectina, TNF- α).

Cuando la adiposidad alcanza un cierto umbral, las adipocinas inducen la infiltración y activación de macrófagos en el tejido adiposo. Los macrófagos activados secretan citoquinas que pueden perjudicar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina y estimular aún más la activación e infiltración de monocitos periféricos y macrófagos en la grasa. Los preadipocitos también pueden secretar quimiocinas bajo la estimulación de $\text{TNF-}\alpha$, que puede contribuir a la infiltración de macrófagos. Estas señales de amplificación deterioran cada vez más las señales de la insulina de los adipocitos y eventualmente causan resistencia sistémica a la insulina (53) (Figura 6).

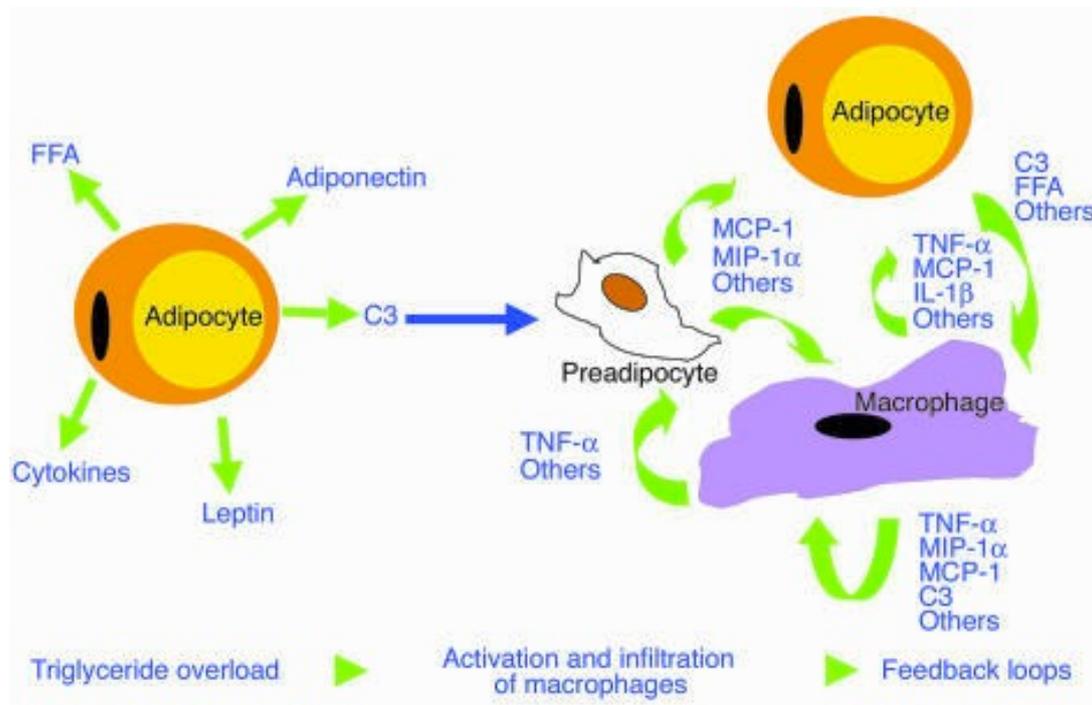


Figura 6 (53): Modelo hipotético de inflamación crónica y resistencia a la insulina.

En los pacientes obesos, el tejido adiposo presenta un mayor número de macrófagos (53), lo que lleva a un aumento de los niveles circulantes de varios marcadores inflamatorios que incluyen tanto a citoquinas proinflamatorias ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, MCP-1, óxido nítrico sintasa insensible al calcio (iNOS), $\text{TGF-}\beta$, PAI-1 y factor VII) (50, 54-62) como a proteínas de fase aguda (54-55, 64-65) (Figura 7). Los macrófagos del tejido adiposo transportan adipocitos moribundos (66) y además, son responsables de

la expresión de TNF- α , IL-6 e iNOS, y posiblemente de la mayoría de las citoquinas producidas en el tejido adiposo de obesos (50, 53, 67).

La reducción de la masa grasa en los pacientes obesos se asocia con una disminución de los niveles de adipoquinas (68-70) y una mejora del estado proinflamatorio y de la sensibilidad insulínica.

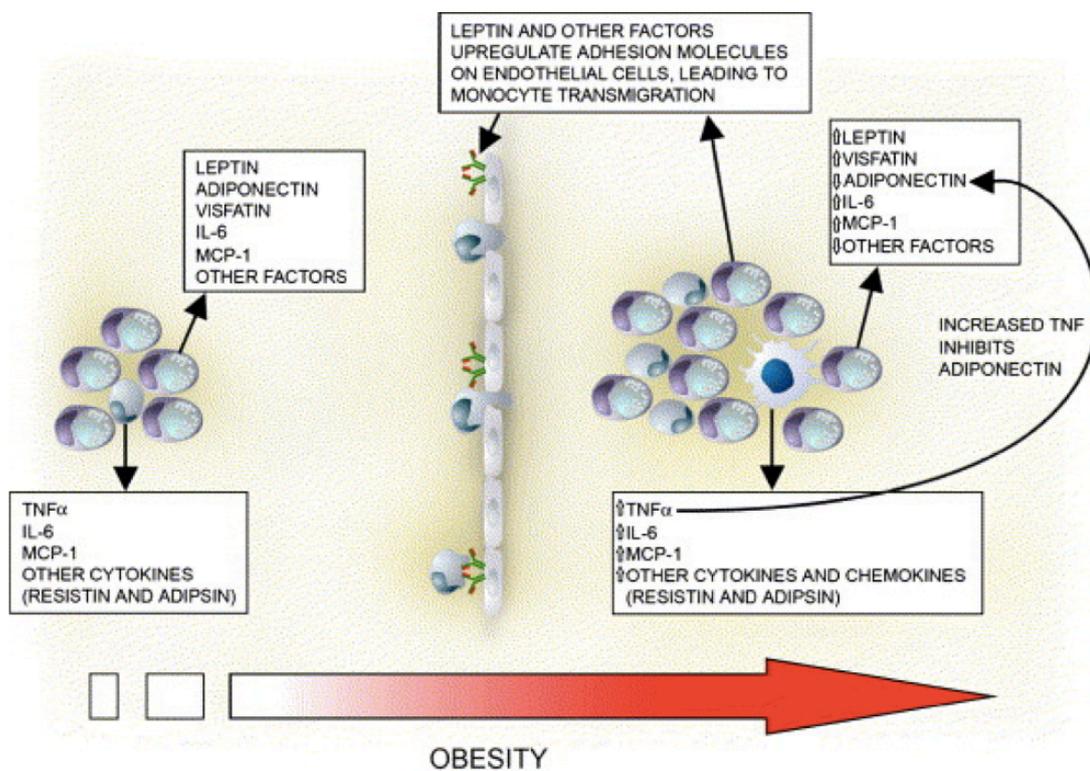


Figura 7 (45): Tejido adiposo: componentes celulares y moléculas producidas. El tejido adiposo se compone de adipocitos y de la fracción vascular del estroma que incluye macrófagos. A la izquierda, los adipocitos producen leptina, adiponectina, visfatina, IL-6, MCP-1 y otros factores. Los macrófagos producen TNF- α , IL-6, MCP-1 y otras citoquinas como resistina y adiposina. En humanos, la fuente celular final de adiposina y resistina parece ser el macrófago. A la derecha, en la obesidad la leptina y posiblemente otros factores producidos por los adipocitos, macrófagos o ambos regulan las moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que lleva a la

transmigración de monocitos derivados de médula ósea y por lo tanto a un aumento de los macrófagos, algunos de los cuales generan células gigantes multinucleadas. Los macrófagos presentes en el tejido adiposo blanco de los individuos obesos producen niveles más altos de TNF- α , IL-6 y quimiocinas en comparación con los de las personas delgadas. Al mismo tiempo, la producción de adiponectina por los adipocitos se reduce, posiblemente a través de los niveles de TNF- α locales.

3.2. RESISTINA

3.2.1. Primeras descripciones de la resistina

La Resistina se describe por primera vez en 2001 por 3 grupos diferentes de investigación utilizando modernos enfoques genómicos. Los resultados de estos investigadores llevan a incluir a la resistina, una hormona de 108 aminoácidos de estructura cristaloides, dentro de la familia de las proteínas ricas en cisteína denominadas RELMs y caracterizadas por un único espacio de 10-11 residuos de cisteína.

El grupo de Steppan identifica la resistina durante la búsqueda de posibles dianas de las tiazolidinedionas (TZD). La detección de genes inducidos durante la diferenciación de los adipocitos pero inhibidos durante la exposición de las TZD a los adipocitos, lleva al descubrimiento de una proteína dimérica a la que llaman “Resistina”. En modelos animales, demuestran niveles plasmáticos elevados de resistina en ratones con obesidad, y que la administración de resistina a los animales empeora la sensibilidad a la insulina. Este efecto es neutralizado con anticuerpos contra la resistina, que disminuyen los niveles de glucosa y mejoran la sensibilidad de la insulina. Ante estos resultados, los autores sugieren que la resistina es un factor con efecto antagónico a la insulina que contribuye a la resistencia a la insulina, y la denominan por ello resistina. También comprueban que en ratones, el gen *retn* que

codifica la resistina se expresa casi exclusivamente en el tejido adiposo blanco y la proteína se detecta en adipocitos y macrófagos (71).

En el mismo año 2001, el grupo de Kim identifica un factor rico en cisteína secretado por los adipocitos al que llaman ADSF/ resistina (72) por la publicación casi simultánea del trabajo de Steppan. Este grupo, con su trabajo en roedores, sugiere que la resistina está implicada en la adipogénesis actuando como factor limitante en la formación de tejido adiposo. La expresión de ADSF/ resistina es inducida durante la adipogénesis y solo se expresa en el tejido adiposo de los roedores; su secreción está regulada de forma similar a las enzimas lipogénicas. Sin embargo, mientras que las enzimas lipogénicas son inducidas por la insulina en el hígado y el tejido adiposo tras las comidas, la ADSF/ resistina solo se expresa en tejido adiposo siendo inducida con la nutrición y la insulina. La resistina actuaría como un sensor del estado nutricional de los animales con un efecto inhibitorio sobre la diferenciación de los adipocitos pudiendo considerarse como un *feedback* negativo regulador de la adipogénesis.

El grupo de Holcomb identifica una proteína rica en cisteína con gran expresión en tumores colónicos en ratones, sugiriendo un posible papel en la formación de tumores. Este grupo denomina a la resistina como FIZZ3, atribuyéndole un posible papel en la inflamación pulmonar (73).

3.2.2. Fuentes de resistina y sus niveles en plasma

Mientras que la fuente principal de resistina en los roedores son los adipocitos (71-72), en humanos solo una pequeña cantidad es producida en los adipocitos siendo su fuente principal los monocitos y los macrófagos, ya que la expresión del mRNA (ácido ribonucleico mensajero) de la resistina en el tejido adiposo humano es 1/250 inferior a la de los roedores (74-76). Por lo tanto, la resistina en humanos se expresa fundamentalmente en las células inflamatorias, especialmente en los macrófagos. El diferente origen de la resistina entre animales y humanos podría sugerir diferencias en su función (74), pero Qatanani *et al.* demuestran que la resistina derivada de

macrófagos humanos es capaz de producir resistencia a la insulina en ratones alimentados con dieta alta en grasas. Este resultado sirve para apoyar que la resistina en humanos contribuye a la resistencia a la insulina in vivo, estableciendo un vínculo importante entre la inmunidad innata y el metabolismo de la glucosa (77).

El tejido adiposo blanco humano de pacientes obesos contiene un gran número de macrófagos que constituyen una fuente importante de resistina en estos pacientes (66). En humanos se detecta también expresión de resistina en células mononucleares circulantes, monocitos aislados (78) y en hepatocitos (79).

Disponemos de datos controvertidos en la literatura de la relación en humanos entre resistina, DM y obesidad. Por una parte, existen estudios que demuestran niveles elevados de resistina en pacientes con resistencia insulínica (80-83), DM2 (71, 84-86) y obesidad (87-90), y que la resistina disminuye tras pérdida de peso (90-91). En otros trabajos, los niveles de resistina se han relacionado con el IMC, la grasa visceral (88, 92) y con diferentes componentes del síndrome metabólico (93). Además, la mayor secreción de resistina en adipocitos aislados de pacientes obesos sirve también para apoyar la relación entre obesidad y resistina (86-90).

Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar asociación entre resistina, obesidad (94), síndrome metabólico y resistencia insulínica (95). En sujetos con obesidad mórbida y síndrome metabólico que pierden peso y mejoran la sensibilidad a la insulina, tampoco se ha podido demostrar disminución de los niveles de resistina (95-96).

3.2.3. Resistina, metabolismo glucídico y obesidad

El efecto biológico más discutido de la resistina ha sido la regulación de la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Aunque algunos estudios han confirmado la disminución de la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina en respuesta a la resistina, así como la correlación positiva de niveles circulantes de

resistina con la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, estas observaciones no se libran de controversia.

Diferentes estudios muestran que los órganos diana para la resistina son hígado, tejido adiposo y músculo. La resistina aumenta la producción de glucosa hepática y disminuye la captación y metabolismo de los ácidos grasos en el músculo, pudiendo ser un factor importante en la patogénesis de trastornos metabólicos (97-98).

En roedores, se ha demostrado que la resistina disminuye la actividad intrínseca de los transportadores de glucosa en músculo esquelético (99-100), estimula la producción de glucosa hepática a través de la disminución de la actividad de la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato, estimula el aumento de expresión de las enzimas gluconeogénicas en el hígado (101) y aumenta la liberación de AGL del tejido adiposo debido a la disminución de la reesterificación de los mismos (102).

In vitro, la sobreexpresión de resistina en adipocitos inhibe la actividad del transportador de glucosa tipo 4 y su expresión génica reduciendo la captación de glucosa en un 30 % (103), disminuye la expresión génica de un conocido señalizador de la inhibición de la insulina llamado supresor de señalización de citoquinas 3 (104-105), e induce resistencia insulínica mediante el bloqueo de las dos vías de transducción de señales de insulina: *phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B* y *c-Cbl associated protein/ Casitas b-lineage lymphoma* en hepatocitos humanos (79).

3.2.3.1. En modelos animales

Diferentes grupos han trabajado en modelos animales para intentar aclarar las funciones de la resistina.

Steppan *et al.* comprueban en modelos de ratón in vivo que la administración de resistina recombinante aumenta la intolerancia a la glucosa, mientras que la

immunoneutralización de resistina en roedores con obesidad inducida por dieta disminuye los niveles de glucosa mejorando así la sensibilidad insulínica (71). Este efecto de la resistina lo corroboran Rajala *et al.* al comprobar que la infusión de resistina estimula la salida de glucosa hepática en roedores (106). Ambos grupos coinciden en que la expresión de mRNA de la resistina se encuentra aumentada en el tejido adiposo de estos roedores (107-108). En roedores con resistencia insulínica inducida por exposición al etanol prenatal y a una dieta rica en grasas postnatal, los niveles de mRNA de resistina también se encuentran aumentados (109).

Por lo tanto, niveles elevados de resistina ya sea mediante la administración exógena de resistina (71, 106), la liberación de genes hepáticos mediados por adenovirus (110) o la sobreexpresión transgénica (111), han demostrado inducir resistencia a la insulina en modelos animales. La disminución de los niveles de resistina, bien sea a través de su neutralización con anticuerpos (71), la mutación genética (101), la reducción de la expresión genética (112) o la expresión transgénica de una forma dominante negativa (113), ha demostrado mejorar la sensibilidad insulínica y la homeostasis de la glucosa en modelos de roedores.

Sin embargo, diferentes grupos de investigación que han trabajado con modelos de roedores obesos no han podido demostrar reducción en la expresión de mRNA de la resistina en el tejido adiposo blanco (114-116) o en adipocitos aislados (117) con la mejoría de la sensibilidad insulínica. Makimura *et al.* no encuentran diferencias en la expresión del mRNA de la resistina en roedores obesos y roedores salvajes al eliminar las glándulas suprarrenales para mejorar la sensibilidad insulínica (118). Juan *et al.* comprueban que en modelos de roedores con resistencia insulínica alimentados con fructosa los niveles de mRNA de resistina están disminuidos (119).

3.2.3.2. En humanos

En humanos existen discrepancias entre los resultados comunicados por los diferentes investigadores en lo que respecta a los niveles de resistina circulantes o su expresión génica en pacientes con obesidad y DM2.

Algunos autores demuestran un aumento en los niveles de resistina circulantes o en su expresión génica en pacientes con obesidad y DM2. Así, Degawa-Yamauchi *et al.* comprueban que la resistina está presente en el tejido adiposo humano y en la sangre, y que hay significativamente más resistina en el plasma de sujetos obesos, los cuales tienen aumentada su expresión tanto en tejido adiposo como en adipocitos aislados; sin embargo, la resistina no resulta ser un predictor significativo de la resistencia insulínica (88) (Figura 8).

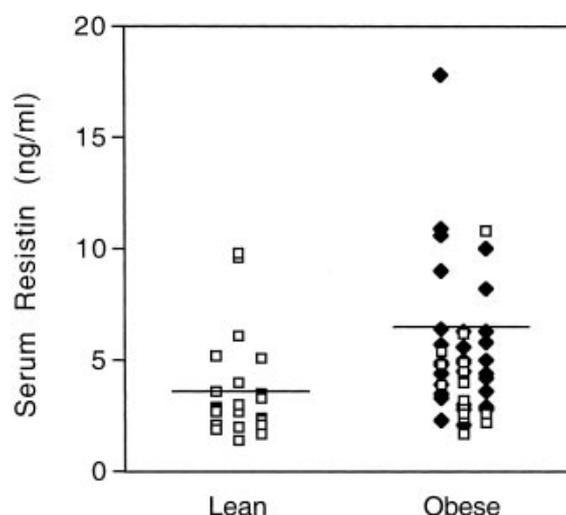


Figura 8 (88): Niveles de resistina significativamente mayores en obesos comparados con delgados. La resistina sérica media se interpreta con una línea. Los sujetos obesos resistentes a insulina ($HOMA \geq 5$) se representan con diamantes negros.

En lo que respecta a la expresión de resistina, Savage *et al.* demuestran que los niveles de mRNA de la resistina están elevados en el tejido adiposo de obesos mórbidos en comparación con los de sujetos delgados, sin embargo estos niveles están

disminuidos en adipocitos aislados y no muestran correlación con el IMC. Además, tampoco encuentran relación de la resistina con la resistencia insulínica (76). Baranova *et al.* comprueban, en pacientes obesos mórbidos con y sin resistencia insulínica, niveles descendidos de adiponectina y aumentados de resistina en aquellos con resistencia insulínica, sin embargo no encuentran diferencias en la expresión de resistina entre ambos grupos (120).

Heidemann *et al.* comprueban que los mayores niveles de resistina se observan en los pacientes diabéticos frente a los controles, y que el riesgo de DM aumenta con niveles elevados de resistina (121). Datos del *Nurses' Health Study*, el *Women's Health Study* y el *Physicians' Health Study* muestran un aumento del riesgo de desarrollar DM, incluso después de ajustar por factores de riesgo conocidos de DM, en aquellos con mayores niveles de resistina (122). Hasegawa *et al.* comprueban que los niveles séricos de resistina se incrementan en pacientes con DM2, pero este aumento no está relacionado con los marcadores de la resistencia a la insulina ni la adiposidad (123). En células mononucleares los niveles de mRNA de la resistina son más altos en mujeres con DM2 que en mujeres sanas, lo que sugiere un papel de la resistina en la patogénesis de la DM2 humana (124). Los niveles séricos de resistina son mayores en pacientes obesos con DM2 que en obesos no diabéticos (125). Los niveles de resistina también son mayores en mujeres con diabetes gestacional (GDM) que en mujeres embarazadas con tolerancia normal a la glucosa. Las elevaciones en suero de resistina en los pacientes con GDM se correlacionan con niveles séricos de IL-6, no con niveles de insulina, lo que sugiere que los cambios en la sensibilidad a la insulina en pacientes con GDM son mediados por vías inflamatorias que pueden implicar la resistina (126). Del mismo modo, se ha descrito que en los pacientes con DM2 y un pie diabético, la resistina plasmática y los niveles de IL-6 están elevados en comparación con los pacientes con DM2 y sin ulceración del pie, lo que vuelve a vincular resistina, DM2 e inflamación (127).

Sin embargo, otros investigadores no han podido demostrar diferencias en los niveles de resistina circulantes o en la expresión génica de la resistina en pacientes con

obesidad y/o DM2. Así, Nagaev *et al.* estudian la expresión de resistina en adipocitos aislados, tejido adiposo y tejido muscular de pacientes con diversos grados de obesidad, con sensibilidad insulínica conservada, resistencia insulínica y DM2, no encontrando diferencias entre los diferentes grupos (128). Heilbronn *et al.* estudian los niveles de resistina en pacientes con normopeso, obesos no diabéticos y obesos diabéticos. Solo encuentran una débil asociación entre resistina y sensibilidad insulínica en pacientes con normopeso (129). Gerber *et al.* estudian los niveles de resistina en niños, comparando obesos y delgados. No encuentran diferencias en los niveles de resistina entre ambos grupos, ni tampoco demuestran ninguna correlación de resistina con la resistencia insulínica (130). Chen *et al.* estudian la resistina en sujetos sanos y ven que no está relacionada con la adiposidad, la presión arterial, la resistencia insulínica y los diferentes parámetros del metabolismo glucídico y lipídico, aunque si correlacionan negativamente la resistina con el nivel de HDL colesterol para ambos sexos (94). Lee *et al.* tampoco encuentran relación entre los niveles de resistina, la obesidad y la resistencia insulínica (95), ni Kielstein *et al.* en pacientes con enfermedad renal (131). Bo *et al.* comprueban en una cohorte de 300 hombres que la resistina está débilmente asociada con anormalidades metabólicas en pacientes con IMC normal (insulina, HOMA, glucosa basal), mientras que en pacientes con obesidad esta relación no es significativa (132). Estos hallazgos ponen en duda que la resistina sea nexo de unión entre obesidad y resistencia insulínica.

3.2.4. Resistina e inflamación

Actualmente la obesidad es considerada una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado. En pacientes obesos hay un aumento de diferentes marcadores inflamatorios y adipocitoquinas. Estudios recientes muestran que la resistina, una de estas adipocitoquinas, puede jugar un papel importante en el proceso inflamatorio de los seres humanos.

3.2.4.1. Expresión de resistina

En roedores, la resistina se expresa predominantemente en los adipocitos mientras que los análisis de expresión génica de la resistina de una amplia gama de tejidos humanos ha revelado que las células mononucleares de sangre periférica, macrófagos y células de la médula ósea son una fuente importante de resistina humana (75, 133).

3.2.4.2. Estímulos inflamatorios como mediadores de su expresión

Varios estudios demuestran que los estímulos inflamatorios median la producción de resistina. Citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 y TNF- α , así como los lipopolisacáridos (LPS) inducen con fuerza la expresión del mRNA de la resistina en las células mononucleares humanas (133). Por otro lado, en los adipocitos y preadipocitos la administración de TNF- α disminuye significativamente la expresión del mRNA de la resistina (134-135). Curiosamente, los LPS estimulan los niveles de mRNA de la resistina en ambos tipos de células, los adipocitos y las células blancas de la sangre in vivo e in vitro (136).

3.2.4.3. Resistina como proinflamatorio

La resistina actúa *per se* como un factor proinflamatorio. La adición de resistina recombinante humana a macrófagos (tanto murinos como humanos) produce una mayor secreción de citoquinas proinflamatorias, TNF- α e IL-12 (137). La estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana con resistina recombinante conduce a una marcada regulación de los genes de TNF- α , IL-6, IL-1 β , y resistina también, mostrando que la resistina induce un mecanismo de retroalimentación positiva sobre su propia expresión (138). La naturaleza proinflamatoria de la resistina recombinante humana es aún más evidente a partir de la capacidad de esta proteína para inducir la translocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B (factor nuclear potenciador de cadenas ligeras Kappa de células B activadas) (137). La resistina

también suprime la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares (PMNLs) humanos y disminuye la explosión oxidativa, pero no afecta a la fagocitosis de los PMNLs (139).

En adipocitos 3T3-L1, la resistina aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y MCP-1 (103). Además, la exposición de resistina recombinante a cultivos de células estrelladas hepáticas humanas provoca un aumento de la expresión de MCP-1 e IL-8 a través de la activación de la vía dependiente de Ca²⁺/ NF- κ B, mostrando el papel de la resistina como citoquina intrahepática que ejerce acciones proinflamatorias (140) (Figura 9).

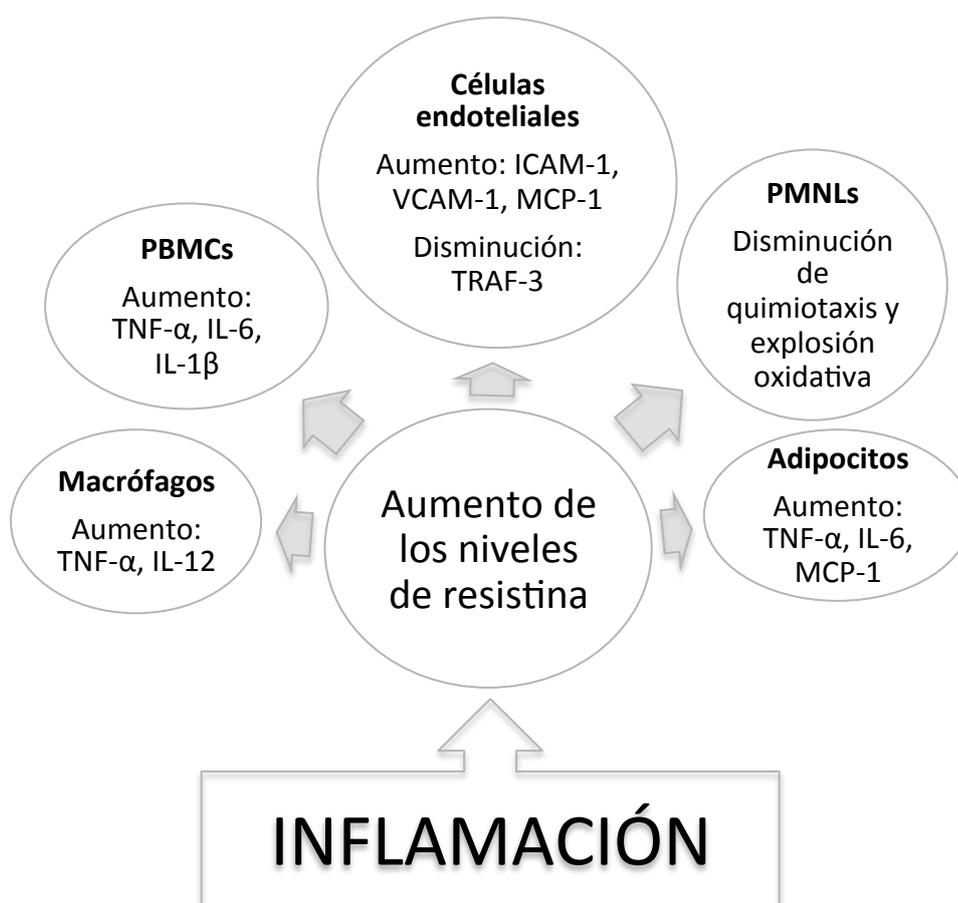


Figura 9 (141): Participación de la resistina en la inflamación.

3.2.4.4. Relación con inflamación

Los niveles de resistina se correlacionan con marcadores inflamatorios como la PCR (proteína C reactiva) en sujetos con obesidad (132). En sujetos con trastorno inflamatorio severo, los niveles de resistina se correlacionan con los niveles de TNF- α , IL-6 y PCR, estando los niveles de resistina más elevados en esos casos (142-143). En pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas existe una correlación significativa entre resistina y hPCR (144). En pacientes con lupus eritematoso sistémico los niveles séricos de resistina se asocian con la inflamación general (145). En pacientes con artritis reumatoide tratados con terapia anti-TNF- α se produce una rápida reducción de los niveles de resistina sérica tras el tratamiento, y se asocian estos niveles con los de PCR (146). Y además, los niveles de resistina se asocian con un aumento del receptor antagonista de IL-1, PCR y TNF- α (147). También se encuentran elevados los niveles de resistina en el líquido sinovial (138, 148). En la enfermedad inflamatoria intestinal, los niveles circulantes de resistina están elevados en relación con el recuento de células blancas de la sangre, PCR y la actividad de la enfermedad (149). El aumento de los niveles circulantes de resistina también se observa en los pacientes con pancreatitis crónica (150).

3.2.5. Resistina y enfermedad cardiovascular

Diferentes estudios han demostrado niveles plasmáticos elevados de resistina en pacientes con enfermedad cardiovascular que no guardan relación con la presencia de HTA, DM, hábito tabáquico e IMC, pero sí con los niveles de PCR, lo cual sugiere que la resistina se relaciona con la enfermedad cardiovascular a través de vías inflamatorias (151-152). Recientemente, Menzaghi *et al.* han descrito que los niveles altos de resistina son un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 (153).

3.2.5.1. Resistina, arteriosclerosis e HTA

La arteriosclerosis se considera una enfermedad dinámica y progresiva, resultado de la combinación entre inflamación y disfunción endotelial. La disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la arteriosclerosis (154). Se define como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predisponen a la inflamación, vasoconstricción y al incremento de la permeabilidad vascular (154). La resistina parece estar implicada en la patogénesis de la arteriosclerosis por su relación con los procesos inflamatorios que se producen y por su papel en la disfunción endotelial.

En los seres humanos, la resistina se expresa principalmente en las células inflamatorias tales como los macrófagos (75), y la activación de la cascada inflamatoria induce la expresión de resistina (155). Diferentes estudios describen una asociación entre los niveles plasmáticos de resistina y los de PCR (132, 143, 156). Sin embargo, otros estudios encuentran niveles elevados de resistina en relación con la calcificación coronaria arterial independientemente de los niveles de PCR (157), sugiriendo que la inflamación no lo es todo en esta asociación. En aneurismas ateroscleróticos, los macrófagos infiltrados secretan resistina, y la resistina induce la producción por las células endoteliales de PAI-1 y endotelina 1 (ET-1), además de la migración de células musculares lisas del endotelio vascular (158). Burnett *et al.* demuestran que el mRNA de la resistina y la proteína están presentes en lesiones ateroscleróticas en la aorta de ratones con deficiencia de apolipoproteína E, y que los niveles de resistina están elevados en pacientes con enfermedad arterial coronaria prematura en comparación con pacientes con coronarias angiográficamente normales (159).

Diferentes estudios *in vitro* apoyan la relación entre resistina, disfunción endotelial y arteriosclerosis. La resistina promueve la liberación por las células endoteliales de ET-1, de la molécula de adhesión celular vascular 1, de la molécula de adhesión intercelular 1, de la MCP-1 y de la pentraxina 3, y disminuye la expresión del factor 3 asociado al receptor de TNF (160-161) (Figura 10). La resistina también activa

las células humanas de músculo liso aórtico a través de las vías extracelulares relacionadas con la proteína quinasa activada por mitógeno p42/44 y las vías de señalización de proteína kinasa B (162). Además, la resistina promueve la acumulación de lípidos en los macrófagos, lo que lleva a la formación de células espumosas al afectar el receptor de clase A de los fagocitos, a los cúmulos de diferenciación 36 y a los transportadores A1 dependientes de unión de adenosín trifosfato en los macrófagos (163). La resistina también puede producir disfunción endotelial a través del estrés oxidativo y la disminución de la óxido nítrico sintasa endotelial (164-165).

Varady *et al.* comprueban los cambios producidos en obesos tras una pérdida de peso con dieta baja y alta en grasas. En aquellos con dieta baja en grasas, los niveles de resistina descienden junto con la masa grasa abdominal, y esto se asocia con una mejoría de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, al parecer mediada por la disminución de los niveles de óxido nítrico (166). La resistina predice la calcificación arterial coronaria en el síndrome metabólico (167) y se asocia de forma independiente con la rigidez arterial en el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (168).

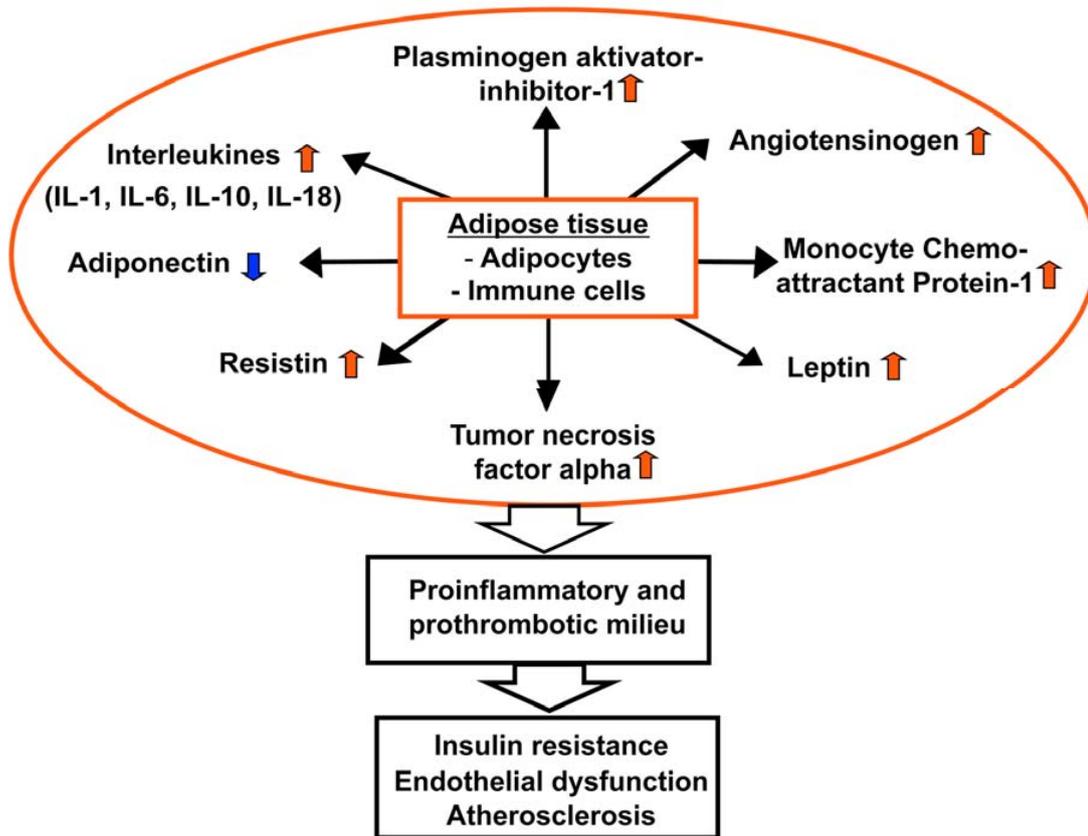


Figura 10 (169): Adipoquinas secretadas por el tejido adiposo y su impacto sobre la aterosclerosis.

Sin embargo, no hay un efecto probado directo de la resistina sobre la contracción del vaso (170), la presión sanguínea, el ritmo cardíaco o el flujo de sangre en la arterias coronarias (171). La resistina, al parecer, solo está implicada en la arteriosclerosis ejerciendo un papel inflamatorio sobre las células endoteliales.

Los estudios que asocian la resistina a la HTA presentan resultados conflictivos. En términos de aplicación clínica, el aumento de los niveles de resistina se relaciona con un mayor riesgo de HTA en mujeres no diabéticas (172). Ciertos polimorfismos del gen de la resistina se asocian con presión arterial sistólica elevada (173). Los niveles de resistina se encuentran elevados no solo en los diabéticos (174), sino también en pacientes con HTA limítrofe (175). A pesar de estos hallazgos, Furuhashi *et al.* (176) no confirman una correlación de los niveles de resistina con los niveles de presión arterial.

3.2.5.2. Resistina y enfermedad de arterias coronarias

Numerosos estudios demuestran que existen niveles elevados de resistina en relación con un alto riesgo de enfermedad arterial coronaria (177-178). Los niveles de resistina están especialmente elevados en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disminución de la sensibilidad insulínica (179) y DM (180). En pacientes con síndrome coronario agudo existen mayores niveles de resistina que en pacientes con angina de pecho estable y el nivel de resistina guarda relación con el número de vasos coronarios con estenosis > 50 % (181-183).

3.2.5.3. Resistina e insuficiencia cardíaca

Aunque la asociación entre la resistina humana y la insuficiencia cardíaca no ha sido estudiada tanto como su asociación con la enfermedad arterial coronaria, hay cada vez más pruebas de que los niveles elevados de resistina se asocian con riesgo de desarrollo y agravamiento de insuficiencia cardíaca.

Los niveles séricos de resistina son superiores en los pacientes con insuficiencia cardíaca y aumentan con el avance de la clase funcional del *New York Heart Association (NYHA)* (184) (Figura 11). Además, la tasa de eventos cardíacos es mayor en los pacientes con un alto nivel de resistina que en aquellos con un nivel normal en la insuficiencia cardíaca (Figura 12).

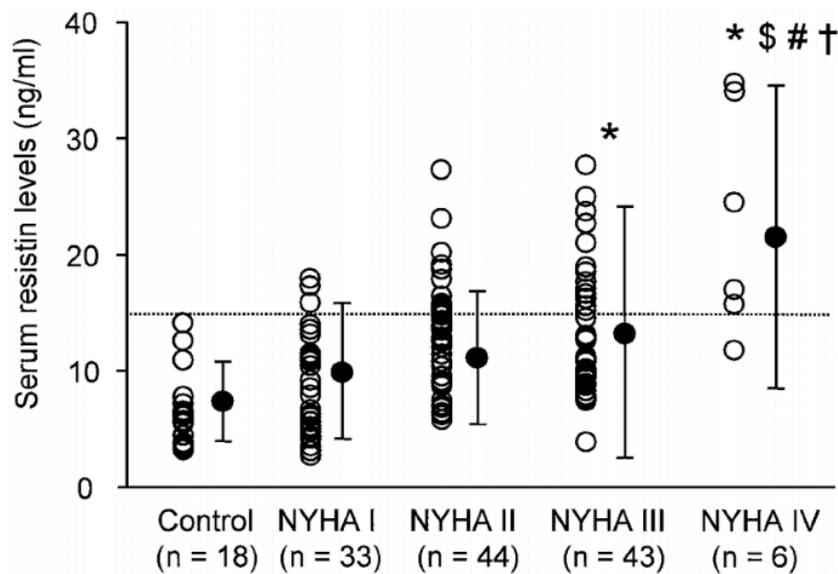


Figura 11 (184): Niveles séricos de resistina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y sujetos control. La línea de puntos indica el límite superior normal de la resistina.

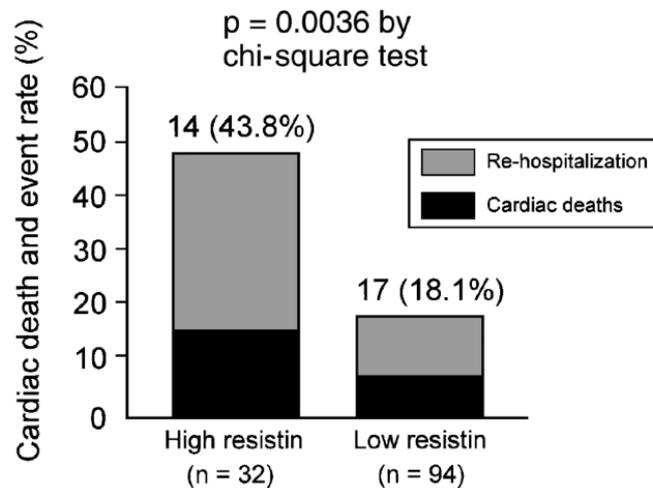


Figura 12 (184): Comparación de la tasa de eventos cardíacos entre grupos con niveles altos y bajos de resistina.

El *Framingham Offspring Study* sugiere que los niveles elevados de resistina están inversamente relacionados con el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, un marcador de la función sistólica del ventrículo izquierdo (185) y que la

resistina es un predictor independiente de insuficiencia cardíaca en la misma cohorte (186). Un estudio realizado con 2902 personas de edad avanzada sin insuficiencia cardíaca inscritos en el *Health, Aging and Body Composition Study* con un seguimiento de unos 9 años, encuentra un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con niveles elevados de resistina después de ajustar por factores de riesgo conocidos (187). El *Heart and Soul Study* de los veteranos estadounidenses con enfermedad coronaria estable conocida comprueba que aquellos con los niveles de resistina en el cuartil más alto están en un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte después de ajustar por edad, sexo y raza (188).

3.2.6. Resistina y enfermedad cerebrovascular

Recientemente el estudio PRIME, gran estudio prospectivo de 9771 pacientes seguidos durante 10 años, demuestra que los niveles elevados de resistina se asocian significativamente a la presencia de ictus isquémico (189). Esta asociación de la resistina con el ictus isquémico no se ha comprobado previamente en una gran cohorte de sujetos de mediana edad. Sin embargo, los mayores niveles de resistina sí que se asocian con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (190). Los resultados del *Women's Health Initiative Observational Study* publicados a principios del 2011 hablan de un fuerte valor predictivo de la resistina, pero no de la adiponectina y leptina, para el ictus isquémico en mujeres postmenopáusicas. La resistina se asocia con un mayor riesgo de ictus isquémico, aunque curiosamente esta asociación disminuye tras ajustarla a la PCR pero se mantiene estadísticamente significativa, sugiriendo que esta asociación puede explicarse solo en parte por los niveles de PCR (191). En otra cohorte que incluye a pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos seguidos durante 1 año, la resistina, pero no la adiponectina, resulta ser un predictor independiente de eventos cardíacos y cerebrales, como el accidente cerebrovascular (192). Además, tras un ACV isquémico los niveles elevados de resistina predicen el riesgo de mortalidad o discapacidad neurológica durante 5 años (193).

3.2.7. Posible papel de la resistina en otras situaciones

3.2.7.1. Resistina y metabolismo lipídico

En ratones con sobreexpresión de resistina alimentados con dieta normal, las concentraciones de CT y TG están aumentadas, y el nivel de HDL colesterol disminuido (194-195). En humanos, la resistina estimula directamente a la proteína ApoB VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y la secreción lipídica por parte de los hepatocitos (196).

3.2.7.2. Resistina y control de la ingesta

La resistina está también involucrada en el control de la ingesta de alimentos a nivel central. Se expresa en el hipotálamo (197) y es capaz de activar neuronas hipotalámicas (198). La administración central de resistina tiene como resultado un aumento del número de células que expresan proteína codificada en humanos por el gen fos en el núcleo arqueado y promueve a corto plazo la saciedad en ratas (199). Curiosamente, el efecto anorexígeno de la resistina se asocia con una disminución de la expresión de mRNA de neuropéptidos orexigénicos, neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con agouti, y un aumento de la expresión de mRNA de cocaína anorexígena y transcripción regulada por la anfetamina en el núcleo arcuato, así como la inhibición del metabolismo de ácido graso hipotalámico (200). Todos estos hallazgos sugieren que la resistina puede ser uno de los factores implicados en la ruta anorexígena hipotalámica, de manera similar a la leptina y la insulina.

3.2.7.3. Resistina y enfermedad renal

Las concentraciones séricas de resistina aumentan marcadamente en pacientes con enfermedad renal crónica tanto con deterioro de la función avanzada o leve a moderada, en comparación con los controles (96). Existe una correlación inversa entre la concentración de resistina plasmática y la tasa de filtración glomerular en estos

pacientes (201-202). Kawamura *et al.* (203) encuentran en la población general japonesa que la concentración de resistina plasmática se incrementa con la disminución de la función renal. Por lo tanto, la principal causa de las altas concentraciones plasmáticas de resistina en la enfermedad renal crónica es su aclaramiento renal reducido. La hemodiálisis no es capaz de disminuir la concentración de resistina plasmática (204). La resistina, en las concentraciones observadas en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, inhibe la actividad de los neutrófilos (139). Por lo tanto, puede participar en la patogénesis del aumento del riesgo de infecciones en pacientes con enfermedad renal crónica. Chung *et al.* (205) en un estudio prospectivo con una duración de 18 meses, comprueban que los pacientes sometidos a hemodiálisis con una concentración sérica de resistina en el cuartil más bajo tienen pobres supervivencias sin hospitalización.

3.2.7.4. Resistina y otras patologías

Se han tratado de relacionar los niveles plasmáticos de resistina con la densidad mineral ósea, sin encontrar asociación significativa (206).

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, los niveles de resistina se asocian con marcadores tumorales y de inflamación, con estadio tumoral, tamaño tumoral y grado de invasión linfática, sugiriéndose la posible utilidad de la resistina como un nuevo marcador de cáncer de mama. La resistina, por lo tanto, puede reflejar los estadios avanzados e inflamatorios de la enfermedad, y puede ser un buen factor pronóstico en el manejo y monitorización de la misma (207).

En pacientes con psoriasis, los niveles de resistina están aumentados y disminuyen tras el tratamiento de la enfermedad (208). Esto plantea la idea de que los niveles de resistina pueden ser útiles para evaluar la actividad de la psoriasis.

Los niveles de resistina están elevados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) (209). Existe controversia acerca de los efectos de Rosiglitazona

sobre los niveles de resistina en mujeres con SOP y sobrepeso, ya que en algunos casos se producen descensos significativos de resistina tras tratamiento (210), mientras que en otras ocasiones no se encuentran variaciones en los niveles (211). Orbetzova *et al.* comprueban que el tratamiento con anticonceptivos orales y un sensibilizador de la insulina (Metformina o Rosiglitazona) de mujeres con SOP con sobrepeso y resistencia a la insulina, produce un descenso significativo en los niveles de NPY y adipocitoquinas (leptina, resistina, TNF- α), lo cual puede tener un efecto beneficioso en la prevención de la arterioesclerosis y de la enfermedad cardiovascular en este tipo de pacientes (212).

El síndrome de apnea-hipoapnea del sueño se asocia con procesos inflamatorios y citoquinas en plasma elevadas, estando los niveles de resistina significativamente elevados en estos pacientes (213).

4



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

4. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

4.1. OBJETIVOS PLANTEADOS

- Describir las diferencias en las medidas antropométricas y de adiposidad (IMC, ICC, masa grasa), variables fisiológicas (TAS, TAD), parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa (glucosa, HbA1c, insulina, HOMA, QUICKI), parámetros lipídicos (CT, HDL, TG, LDL), otros parámetros bioquímicos (ácido úrico, MAU, hPCR), citoquinas inflamatorias (IL-6) y antiinflamatorias (adiponectina) entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso.
- Estudiar si existen diferencias en los niveles de resistina entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso.
- Describir la modificación en las medidas antropométricas y de adiposidad (IMC, ICC, masa grasa), variables fisiológicas (TAS, TAD), parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa (glucosa, HbA1c, insulina, HOMA, QUICKI), parámetros lipídicos (CT, HDL, TG, LDL), otros parámetros bioquímicos (ácido úrico, MAU, hPCR), citoquinas inflamatorias (IL-6) y antiinflamatorias (adiponectina) en pacientes con obesidad mórbida que pierden peso tras cirugía bariátrica.
- Estudiar si existen modificaciones en los niveles de resistina de pacientes con obesidad mórbida tras una importante pérdida de peso por cirugía bariátrica.
- Estudiar si los niveles de resistina de pacientes con obesidad se relacionan con:
 - Medidas antropométricas y de adiposidad: IMC, ICC, masa grasa.
 - Variables fisiológicas: TAS y TAD.
 - Parámetros relacionados con la homeostasis de la glucosa e índices de insulinoresistencia: glucosa, HbA1c, insulina, HOMA, QUICKI.
 - Parámetros lipídicos: CT, HDL, TG, LDL.

- Otros parámetros bioquímicos: ácido úrico, MAU, hPCR.
 - Citoquinas inflamatorias: IL-6.
 - Citoquinas antiinflamatorias: adiponectina.
- Estudiar si existen diferencias en los niveles de resistina entre pacientes con obesidad diabéticos y pacientes con obesidad no diabéticos.
 - Estudiar si existen diferencias en los niveles de resistina entre pacientes con obesidad hipertensos y pacientes con obesidad no hipertensos.

4.2. METODOLOGÍA

Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado, longitudinal y prospectivo.

4.2.1. Selección de la muestra

Se estimó una muestra de 71 sujetos, aceptando un riesgo alfa de 0,05 ($\alpha < 0,05$) y un riesgo beta del 20 % ($\beta < 20\%$), y asumiendo una desviación estándar (DE) de 7 y una tasa de pérdida de seguimiento del 2 %. Se decidió realizar un análisis por protocolo.

Se seleccionaron 71 pacientes con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) atendidos consecutivamente en las Consultas Externas de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia. Además, se seleccionó un grupo control de 31 sujetos sanos con normopeso ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$).

Los criterios de inclusión del grupo de pacientes obesos mórbidos fueron los siguientes:

- $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$.
- Edad de 18 a 60 años.

- Fracaso de medidas higiénico-dietéticas para pérdida de peso y fracaso del tratamiento médico de la obesidad.

Los criterios de inclusión del grupo control fueron:

- IMC 18,5 – 24,9 kg/m².
- Edad de 18 a 60 años.

Criterios de exclusión de ambos grupos:

- Existencia de enfermedad inflamatoria.
- Existencia de enfermedad infecciosa.
- Existencia de enfermedad neoplásica.
- Existencia de enfermedad cardiovascular previa.

4.2.2. Material y método

En todos los sujetos seleccionados en el estudio y tras la firma del consentimiento informado, se realizó una exploración física general, una extracción de sangre venosa entre las 8:00 y 9:00 horas de la mañana en vena antecubital del antebrazo tras 12 horas de ayuno, y se recogió una muestra de orina de 24 horas del día anterior.

Las variables medidas fueron las siguientes:

- Género
- Edad
- Variables antropométricas: peso (kg), talla (cm), perímetro de cintura (cm), perímetro de cadera (cm), masa grasa (%). Para medir el peso y la masa grasa se usó un impedanciómetro (modelo Tanita TBF-300 Tokyo, Japón). La talla se midió con un tallímetro rígido. Para medir el perímetro de cintura y cadera se usó cinta métrica y rotulador siguiendo el siguiente procedimiento: tras localizar el reborde costal inferior a la altura de la línea media axilar, se localizó y marcó la cresta ilíaca (reborde superior de la cadera); el perímetro de cintura

se midió en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca, y el perímetro de cadera se midió a la altura de los trocánteres mayores. Se calculó el IMC (peso en kg/ talla en m²) y el ICC (perímetro de cintura en cm/ perímetro de cadera en cm).

- Variables fisiológicas: TAS y TAD (milímetros de mercurio (mmHg)). Se empleó un tensiómetro digital marca Microlife BP 3BTO-A automático, cuyo método de medición oscilométrico está validado por la Sociedades Británica y Europea de HTA. Se realizó un promedio entre dos tomas de presión con un intervalo de 15 minutos, tras un reposo de los sujetos de unos 10 minutos.
- Variables analíticas:
 - Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa: glucosa (miligramos/ decilitro (mg/dl)), HbA1c (%) e insulina (miliunidades internacionales/ litro (mUI/l)).
 - Variables lipídicas: CT (mg/dl), HDL (mg/dl) y TG (mg/dl).
 - Otras variables bioquímicas: ácido úrico (mg/dl), MAU (mg/dl/24h) y hPCR (mg/l).
 - Citoquinas inflamatorias: IL-6 (picogramos/ mililitro (pg/ml)).
 - Citoquinas antiinflamatorias: adiponectina (microgramos (ug)/ ml).
 - Citoquina en estudio: Resistina (ng/ml).
 - Se calcularon: HOMA [insulina mUI/l x (glucosa mmol/l/22.5)], QUICKI (1/log insulina mUI/l + log glucosa mg/dl) y LDL (mg/dl) según la fórmula de Friedewald.

La extracción de las muestras sanguíneas se realizó tras 12 horas de ayuno, con aplicación de torniquete durante menos de 1 minuto y con una temperatura en la sala de extracciones de 22 °C; posteriormente las muestras se centrifugaron a 3500 revoluciones por minuto durante 15 minutos y se conservaron a 4 °C. Los niveles de glucosa, HbA1c, insulina, CT, HDL, TG, ácido úrico y MAU se determinaron

inmediatamente. Las muestras de suero para la determinación de hPCR, IL-6, adiponectina y resistina fueron congeladas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para su análisis posterior. Se realizaron 2 lecturas de cada muestra (coeficiente de variación $< 6\%$), y el resultado indicado representa la media de las 2 mediciones. Las concentraciones de glucosa, CT, HDL, TG y ácido úrico se determinaron utilizando métodos enzimáticos (autoanalizador Advia 2500). La MAU se midió mediante un método de turbidimetría rápido y automatizado (DCA 2000). La concentración de insulina se midió mediante quimioluminiscencia (Advia Centaur). Para la determinación de la HbA1c se utilizó un procedimiento de cromatografía en fase líquida de alta resolución automatizada. La hPCR se determinó mediante enzimoanálisis (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA); *DRG Diagnostics, Marburg, Germany*). La IL-6, la adiponectina y la resistina también se determinaron mediante enzimoanálisis (*ELISA; Quantikine. R&D System, Minneapolis, Estados Unidos*).

Tras la valoración inicial, los 71 pacientes con obesidad mórbida fueron remitidos al servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario Morales Meseguer donde se les realizó un *bypass* gástrico según la técnica descrita por Capella (214). A los 12 meses de la cirugía bariátrica y tras una importante pérdida de peso, se reevaluaron en 68 pacientes las mismas variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas. Al año, hubo una pérdida de datos en 3 pacientes que no quisieron seguir participando en el estudio.

4.2.3. Método estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE. La distribución de las variables se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov, aunque se decidió asumir el teorema del límite central. Para la comparación de medias de las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student. La correlación entre variables cuantitativas se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson (r). Todas las

comparaciones se realizaron bilateralmente y se consideró valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 20 para Mac.

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Variables clínicas y analíticas de pacientes con obesidad y de sujetos sanos delgados

De los 68 pacientes con obesidad mórbida que participaron en el estudio, 22 de ellos eran hombres (32,4 %) y 46 mujeres (67,6 %), con una edad media de $39,57 \pm 10,15$ años y un IMC inicial de $48,27 \pm 7,15$ kg/m².

El grupo control de sujetos sanos con normopeso estaba constituido por 10 hombres (32,3 %) y 21 mujeres (67,7 %), con una edad media de $39,48 \pm 8,69$ años y un IMC medio de $22,31 \pm 1,96$ kg/m².

Existía una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de IMC, ICC, masa grasa, TAS, TAD, glucosa, insulina, HbA1c, HOMA, QUICKI, HDL, TG, ácido úrico, hPCR, IL-6 y adiponectina entre los pacientes con obesidad mórbida y los sujetos sanos con normopeso. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los niveles medios de CT, LDL y MAU.

Las datos de las diferentes variables clínicas y analíticas de los dos grupos junto con la comparación de los mismos se describe en la tabla 2:

VARIABLES	OBESOS n = 68	NORMOPESO n = 31	p	DIFERENCIA CON INTERVALO DE CONFIANZA 95% (IC)
Sexo (hombre/ mujer)	22/ 46	10/ 21		
Edad (años)	39,57 ± 10,15	39,48 ± 8,69		
IMC (kg/m ²)	48,27 ± 7,15	22,31 ± 1,96	< 0,0001	25,96 (24,08 - 27,83)
ICC	0,92 ± 0,07	0,78 ± 0,07	< 0,0001	0,14 (0,10 - 0,17)
Masa grasa (%)	64,21 ± 14,81	14,63 ± 3,78	< 0,0001	49,57 (45,64 - 53,50)
TAS (mmHg)	135,66 ± 21,90	114,51 ± 9,42	< 0,0001	21,15 (14,78 - 27,50)
TAD (mmHg)	82,50 ± 13,30	69,41 ± 7,60	< 0,0001	13,09 (8,83 - 17,34)
Glucosa (mg/dl)	114,65 ± 42,96	82,15 ± 7,35	< 0,0001	32,5 (21,63 - 43,36)
HbA1c (%)	6,10 ± 0,99	5,35 ± 0,31	< 0,0001	0,75 (0,46 - 1,03)
Insulina (mUI/l)	24,21 ± 15,47	7,93 ± 4,94	< 0,0001	16,28 (11,98 - 20,56)
HOMA	7,39 ± 6,64	1,5 ± 1,70	< 0,0001	5,89 (4,06 - 7,51)
QUICKI	0,30 ± 0,02	0,41 ± 0,04	< 0,0001	-1,01 (-0,11 - -0,08)
CT (mg/dl)	192,68 ± 34,14	197,70 ± 26,89	ns	-5,02 (-18,87 - 8,81)
HDL (mg/dl)	50,65 ± 10,55	74,19 ± 18,49	< 0,0001	-23,54 (1,36 - 2,77)
TG (mg/dl)	154,22 ± 83,73	67,48 ± 23,05	< 0,0001	86,74 (64,65 - 108,83)
LDL (mg/dl)	116,00 ± 27,70	110,25 ± 19,61	ns	5,75 (-4,12 - 15,61)
Ácido úrico (mg/dl)	6,30 ± 1,77	4,23 ± 1,21	< 0,0001	2,07 (1,36 - 2,77)
MAU (mg/dl/24h)	111,78 ± 360,12	4,63 ± 2,26	ns	109,06 (-3,15 - 221,29)
hPCR (mg/l)	26,51 ± 23,86	1,39 ± 1,15	< 0,0001	25,12 (19,33 - 30,91)
IL-6 (pg/ml)	4,10 ± 2,03	0,90 ± 0,57	< 0,0001	3,2 (2,66 - 3,72)
Adiponectina (ug/ml)	4969,89 ± 2808,11	14476,19 ± 7113,30	< 0,0001	-9506,30 (-12192,34 - -6820,24)
Resistina (ng/ml)	9,42 ± 3,81	9,38 ± 4,24	ns	0,04 (-1,64 - 1,74)

Tabla 2: Variables clínicas y analíticas de obesos y normopesos, y comparación de ambos grupos.

4.3.2. Niveles de resistina en pacientes con obesidad mórbida y en sujetos sanos

No se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de resistina entre los pacientes con obesidad mórbida y los sujetos sanos con normopeso (Tabla 2). El nivel plasmático de resistina en los pacientes con obesidad fue de $9,42 \pm 3,81$ ng/ml y en el grupo control con normopeso de $9,38 \pm 4,24$ ng/ml (Figura 13). La diferencia encontrada fue de 0,04 ng/ml (IC 95% -1,64 - 1,74), no siendo esta estadísticamente significativa.

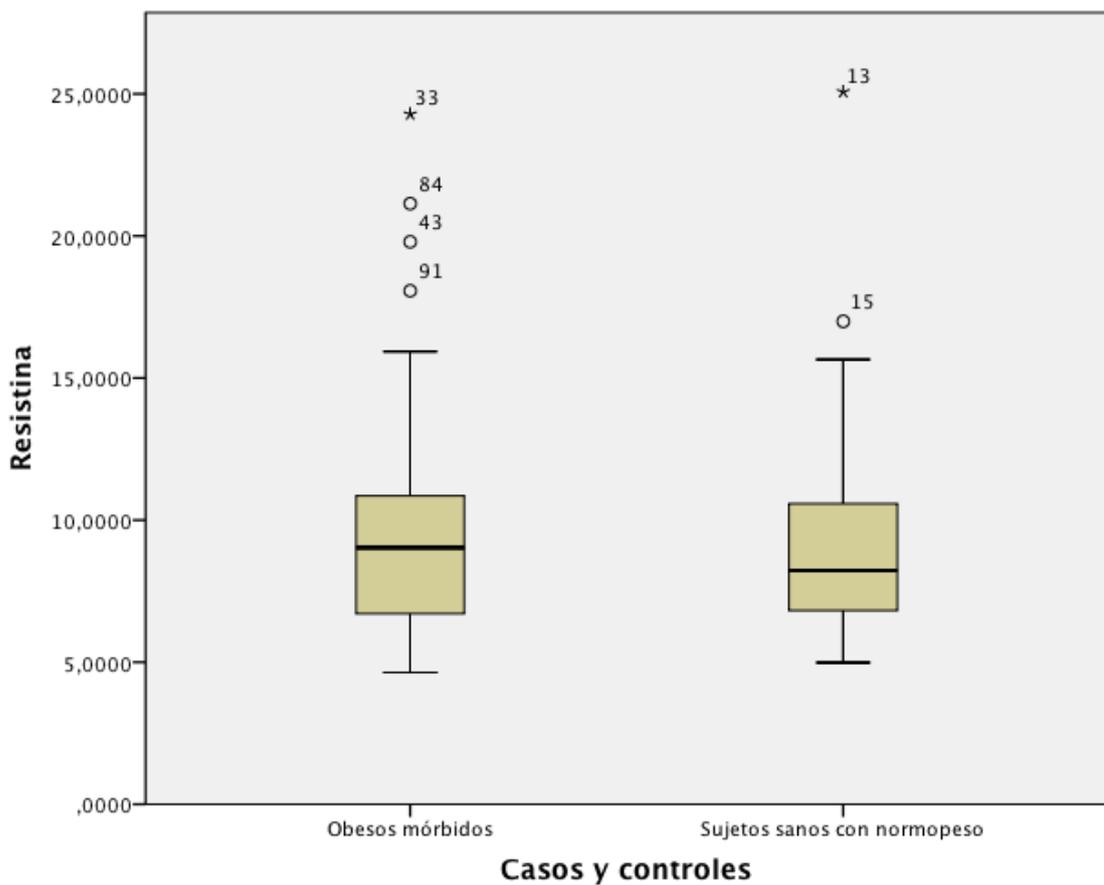


Figura 13: Niveles de resistina en obesos mórbidos y sujetos sanos con normopeso.

4.3.3. Variables clínicas y analíticas en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la cirugía bariátrica

De los 68 pacientes con obesidad que participaron en el estudio, 22 eran hombres (32,4 %) y 46 mujeres (67,6 %), con una edad media de $39,57 \pm 10,15$ años y un IMC inicial de $48,27 \pm 7,15$ kg/m². 13 pacientes (19,4 %) presentaban además DM2, 19 (28,4 %) HTA y 17 (25,4 %) DLP. Todas las comorbilidades estuvieron controladas con fármacos desde 12 meses antes de la cirugía.

Al año de la cirugía bariátrica, tras una importante pérdida de peso, se apreciaron disminuciones significativas en las variables antropométricas y de adiposidad (IMC, ICC, masa grasa) y en las variables fisiológicas (TAS y TAD). Las variables analíticas también experimentaron cambios (Tabla 3):

- Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa: se produjo un descenso significativo de glucosa, HbA1c, insulina y HOMA; y un aumento significativo de QUICKI.
- Variables lipídicas: disminuyeron significativamente los niveles de CT, TG y LDL. Los niveles de HDL aumentaron significativamente al año de la cirugía bariátrica.
- Otras variables analíticas: el ácido úrico mostró también un descenso significativo de sus niveles, algo que no ocurrió con los niveles de MAU. Los niveles de hPCR disminuyeron significativamente al año de la cirugía.
- Citoquinas inflamatorias: disminuyó significativamente la IL-6.
- Citoquinas antiinflamatorias: aumentaron significativamente los niveles de adiponectina.
- Citoquina en estudio: los niveles de la resistina no mostraron variación significativa tras la importante pérdida de peso al año de la cirugía bariátrica.

VARIABLES	OBESOS n = 68 BASAL	OBESOS n = 68 AL AÑO	p	DIFERENCIA CON IC 95%
Sexo (hombre/ mujer)	22/ 46	22/ 46		
Edad (años)	39,57 ± 10,15	40,5 ± 10,1		
IMC (kg/m ²)	48,27 ± 7,15	30,74 ± 5,28	< 0,0001	17,15 (15,82 - 18,49)
ICC	0,92 ± 0,07	0,85 ± 0,06	< 0,0001	0,06 (0,04 - 0,08)
Masa grasa (%)	64,21 ± 14,81	26,55 ± 11,18	< 0,0001	37,05 (33,73 - 40,38)
TAS (mmHg)	135,66 ± 21,90	122,68 ± 15,61	< 0,0001	12,54 (6,63 - 18,44)
TAD (mmHg)	82,50 ± 13,30	72,69 ± 9,94	< 0,0001	9,59 (5,67 - 13,50)
Glucosa (mg/dl)	114,65 ± 42,96	84,96 ± 14,69	< 0,0001	31,10 (21,83 - 40,37)
HbA1c (%)	6,10 ± 0,99	5,38 ± 0,55	< 0,0001	0,82 (0,51 - 1,13)
Insulina (mUI/l)	24,21 ± 15,47	7,21 ± 9,83	< 0,0001	18,48 (14,14 - 22,82)
HOMA	7,39 ± 6,64	1,50 ± 1,79	< 0,0001	6,31 (4,40 - 8,23)
QUICKI	0,30 ± 0,02	0,37 ± 0,03	< 0,0001	-0,07 (-0,08 - -0,06)
CT (mg/dl)	192,68 ± 34,14	168,05 ± 26,58	< 0,0001	25,67 (16,45 - 34,90)
HDL (mg/dl)	50,65 ± 10,55	55,15 ± 10,66	= 0,015	-3,63 (-6,52 - -0,74)
TG (mg/dl)	154,22 ± 83,73	80,78 ± 29,99	< 0,0001	74,81 (54,25 - 95,37)
LDL (mg/dl)	116,00 ± 27,70	96,46 ± 20,46	< 0,0001	19,32 (11,45 - 27,18)
Ácido úrico (mg/dl)	6,30 ± 1,77	4,56 ± 1,16	< 0,0001	1,62 (1,27 - 1,98)
MAU (mg/dl/24h)	111,78 ± 360,12	39,99 ± 118,70	ns	71,6 (-25,12 - 168,32)
hPCR (mg/l)	26,51 ± 23,86	4,37 ± 5,48	< 0,0001	22,14 (16,61 - 27,66)
IL-6 (pg/ml)	4,10 ± 2,03	1,88 ± 1,79	< 0,0001	2,23 (1,65 - 2,81)
Adiponectina (ug/ml)	4969,89 ± 2808,11	10564,98 ± 5644,24	< 0,0001	-5595,09 (-6851,39 - -4338,78)
Resistina (ng/ml)	9,42 ± 3,81	9,46 ± 4,35	ns	-0,03 (-0,83 - 0,75)

Tabla 3: Variables clínicas y analíticas de obesos antes y después de cirugía bariátrica, y comparación de las mismas

4.3.4. Niveles de resistina en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la cirugía bariátrica

No se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de resistina en el grupo de pacientes con obesidad mórbida antes y después de la gran pérdida de peso (Tabla 3). Los niveles medios de resistina basales eran de $9,42 \pm 3,81$ ng/ml y a los 12 meses de la cirugía bariátrica de $9,46 \pm 4,35$ ng/ml (Figura 14). La diferencia apreciada fue de $-0,03$ ng/ml (IC 95% $-0,83 - 0,75$), no siendo esta estadísticamente significativa.

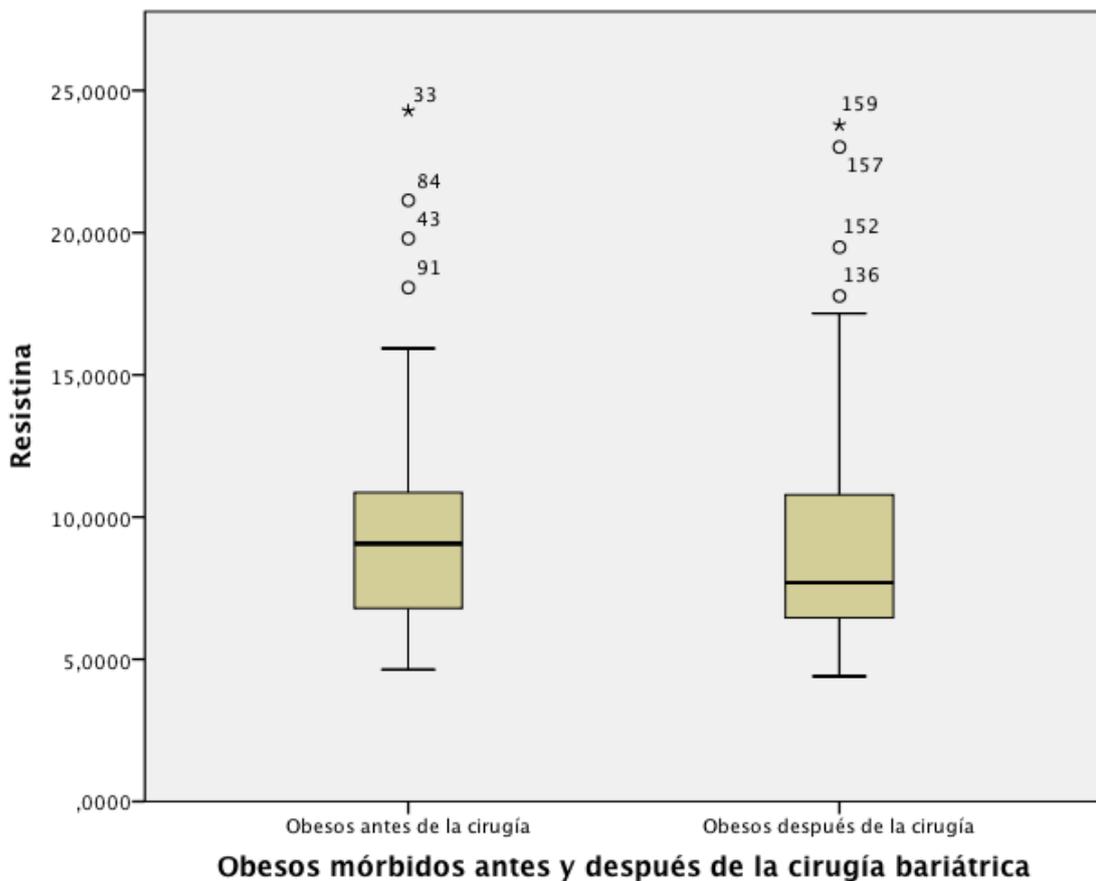


Figura 14: Niveles de resistina en obesos mórbidos antes y después de la cirugía bariátrica.

4.3.5. Relación de resistina y otras variables en el grupo de pacientes con obesidad mórbida

Se estudió la posible relación entre resistina y diferentes variables (clínicas y analíticas) en el grupo de pacientes con obesidad mórbida antes y después de la pérdida de peso por cirugía bariátrica (Tabla 4).

Las variables analizadas fueron:

- Variables antropométricas y de adiposidad: IMC, ICC, masa grasa.
- Variables fisiológicas: TAS y TAD.
- Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa: glucosa, HbA1c, insulina.
- Índices de insulinoresistencia: HOMA, QUICKI.
- Variables lipídicas: CT, HDL TG, LDL.
- Otras variables analíticas: ácido úrico, MAU, hPCR.
- Citoquinas inflamatorias: IL-6.
- Citoquinas antiinflamatorias: adiponectina.

VARIABLES	BASAL		AL AÑO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA	
	r	p	r	p
IMC (kg/m²)	0,146	ns	0,113	ns
ICC	-0,007	ns	-0,056	ns
Masa grasa (%)	0,121	ns	0,222	ns
TAS (mmHg)	0,001	ns	0,310	0,013
TAD (mmHg)	0,005	ns	0,211	ns
Glucosa (mg/dl)	0,117	ns	-0,027	ns
HbA1c (%)	0,271	0,043	-0,047	ns
Insulina (mUI/l)	0,208	ns	-0,010	ns
HOMA	0,201	ns	0,018	ns
QUICKI	-0,107	ns	-0,222	ns
CT (mg/dl)	0,169	ns	0,057	ns
LDL (mg/dl)	-0,297	0,018	0,191	ns
HDL (mg/dl)	-0,004	ns	-0,158	ns
TG (mg/dl)	-0,031	ns	-0,05	ns
Ácido úrico (mg/dl)	0,106	ns	0,179	ns
MAU (mg/dl/24h)	0,360	0,019	0,518	< 0,0001
hPCR (mg/l)	0,152	ns	-0,010	ns
IL-6 (pg/ml)	0,150	ns	0,291	0,017
Adiponectina (ug/ml)	-0,063	ns	-0,184	ns

Tabla 4: Correlación de resistina con las variables analizadas en obesos mórbidos.

En los pacientes con obesidad mórbida, ni antes de la intervención ni a los 12 meses de la cirugía tras una gran pérdida de peso, la resistina mostró relación con ninguna de las medidas antropométricas y de adiposidad evaluadas.

Los valores de TAS y TAD en los pacientes con obesidad mórbida no guardaban relación con los niveles de resistina. Sin embargo, a los 12 meses tras la pérdida de peso, existía una correlación lineal positiva con los niveles de TAS ($r = 0,310$, $p = 0,013$).

Se apreció una correlación positiva en obesos mórbidos entre resistina y HbA1c ($r = 0,270$, $p = 0,004$). Sin embargo, esta relación no se mantuvo tras la pérdida de peso. No se pudo encontrar relación entre resistina e insulina; ni entre resistina, glucosa y los índices de insulinoresistencia HOMA y QUICKI tanto basalmente como a los 12 meses de la cirugía bariátrica.

En los pacientes con obesidad mórbida existía una correlación negativa entre resistina y LDL ($r = -0,297$, $p = 0,018$), que no se mantuvo a los 12 meses tras la pérdida de peso. Los niveles de CT, HDL y TG no mostraron relación significativa con la resistina.

Los niveles de ácido úrico no mostraron relación significativa con la resistina ni basalmente ni al año de la cirugía.

La MAU mostró una correlación lineal positiva con la resistina en los pacientes con obesidad mórbida ($r = 0,360$, $p = 0,019$) (Figura 15) y esta relación persistió a los 12 meses tras la pérdida de peso ($r = 0,518$, $p = 0,0001$) (Figura 16).

No se encontró correlación entre resistina y hPCR, ni entre resistina e IL-6 en los pacientes con obesidad mórbida. Sin embargo, tras la pérdida de peso la resistina mostró una correlación positiva con la IL-6 ($r = 0,291$, $p = 0,017$).

No se pudo comprobar relación entre resistina y adiponectina en ningún momento del estudio.

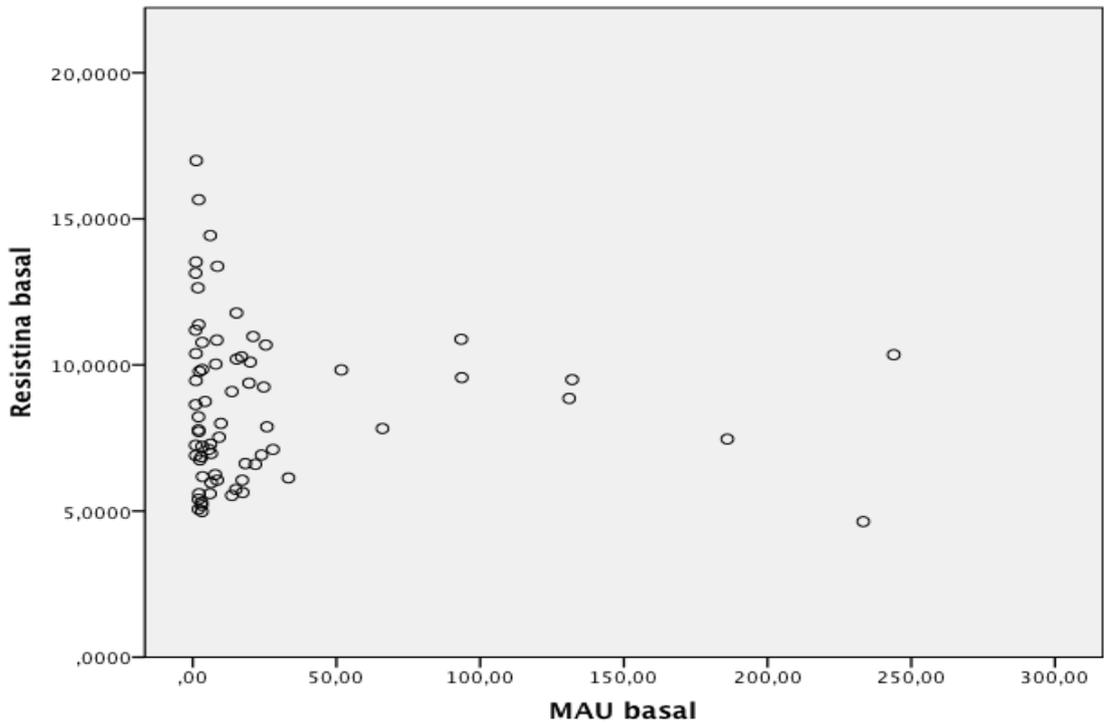


Figura 15: Correlación de resistina con MAU en obesos mórbidos antes de la cirugía bariátrica.

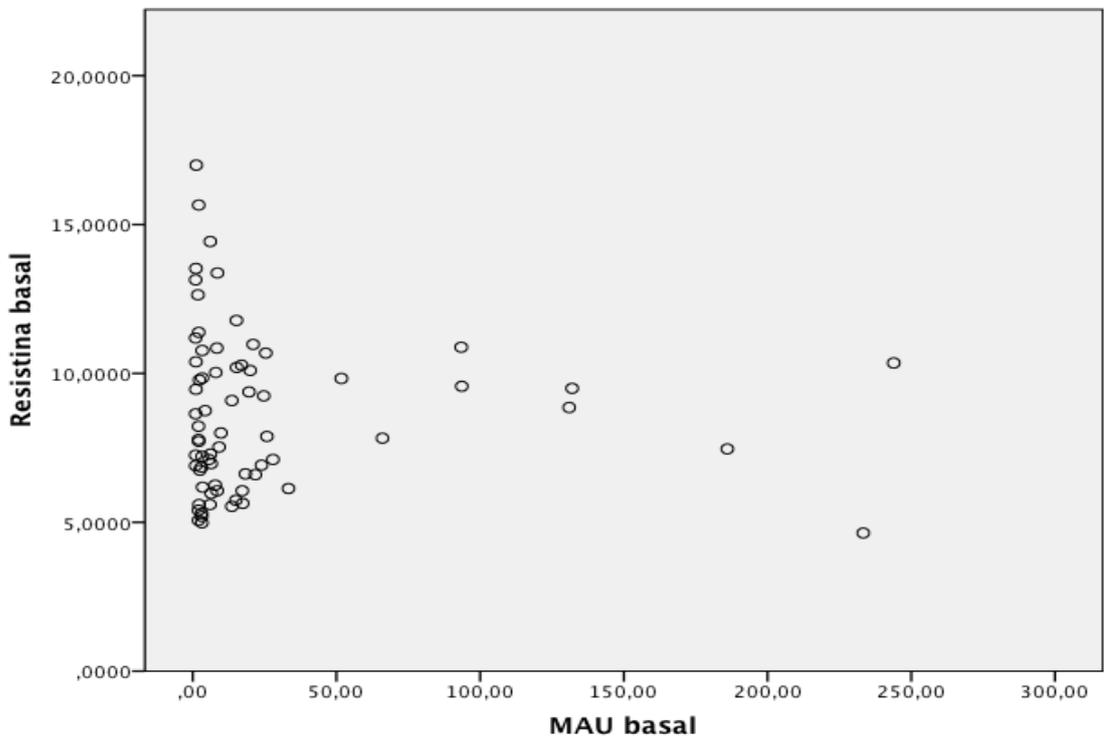


Figura 16: Correlación de resistina con MAU en obesos mórbidos después de la cirugía bariátrica.

4.3.6. Niveles de resistina de obesos diabéticos y no diabéticos

Los 68 pacientes con obesidad mórbida fueron divididos en 2 subgrupos en función de la presencia o no de DM. En el subgrupo de 13 pacientes con obesidad mórbida y DM, el nivel medio de resistina fue mayor que en el resto ($10,73 \pm 4,24$ ng/ml *versus* $9,18 \pm 3,67$ ng/ml) (Figura 17), aunque esta diferencia de 1,55 ng/ml (IC 95% 0,78 – 3,88) no fue estadísticamente significativa (Tabla 5).

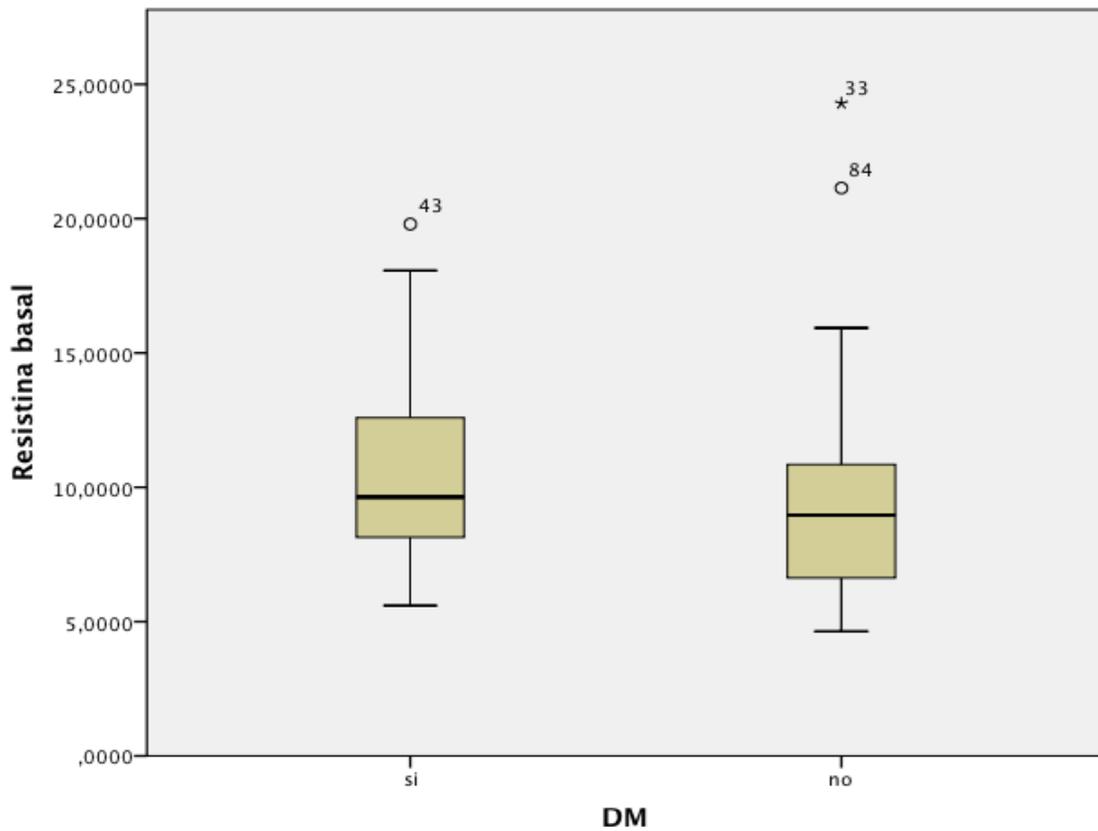


Figura 17: Niveles de resistina plasmática en pacientes con DM y sin DM.

VARIABLE	OBESOS DIABÉTICOS n = 13	OBESOS NO DIABÉTICOS n = 54	p	DIFERENCIA CON IC 95%
Resistina	$10,73 \pm 4,24$	$9,18 \pm 3,67$	ns	1,55 (-0,78 – 3,88)

Tabla 5: Comparación de niveles de resistina entre obesos mórbidos diabéticos y no diabéticos.

4.3.7. Niveles de resistina de obesos hipertensos y no hipertensos

En el grupo de 68 pacientes con obesidad mórbida se consideraron también 2 subgrupos en función de la presencia o no de HTA. En el subgrupo de 19 pacientes con obesidad mórbida e HTA el nivel medio de resistina fue mayor que en el resto ($10,95 \pm 4,61$ ng/ml *versus* $8,90 \pm 4,07$ ng/ml), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,045$) (Figura 18). La diferencia apreciada entre los niveles de resistina fue de 2,05 ng/ml (IC 95% 0,04, 4,07) (Tabla 6).

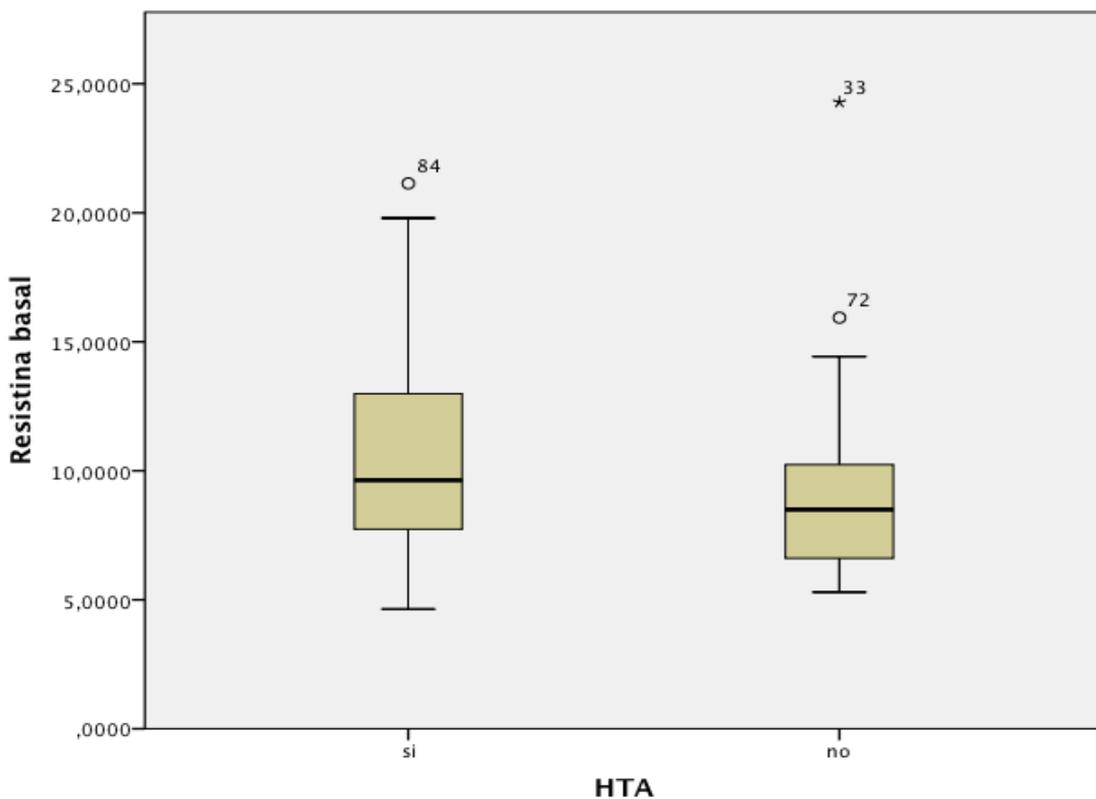


Figura 18: Niveles de resistina plasmática en pacientes con HTA y sin HTA.

VARIABLE	OBESOS HIPERTENSOS n = 19	OBESOS NO HIPERTENSOS n = 54	p	DIFERENCIA CON IC 95%
Resistina	10,95 ± 4,61	8,90 ± 4,07	0,045	2,05 (0,04 - 4,07)

Tabla 6: Comparación de niveles de resistina entre obesos mórbidos hipertensos y no hipertensos.

5



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El principal objetivo de este estudio fue averiguar si los niveles plasmáticos de resistina eran diferentes en obesos mórbidos comparados con sujetos sanos con normopeso; y si esos niveles de resistina en obesos mórbidos se modificaban tras una importante pérdida de peso conseguida con cirugía bariátrica. Además, otro objetivo fue observar si la resistina se relacionaba con diversos parámetros antropométricos y de adiposidad, parámetros relacionados con el metabolismo glucídico, perfil lipídico, variables metabólicas, inflamatorias y otras adipoquinas. Todos estos hallazgos buscaban aclarar el papel de la resistina en las vías fisiopatológicas de la obesidad.

Desde 2001 que se realizaron las primeras descripciones de la resistina y se habló de su posible papel como nexo de unión entre obesidad y resistencia insulínica, han sido muchos los autores que han tratado de averiguar las funciones de esta adipoquina, siendo los resultados hasta el día de hoy muy controvertidos.

En nuestro estudio, realizado en 71 pacientes con obesidad mórbida y 31 sujetos sanos con normopeso, se pudieron comprobar diferencias significativas en la mayoría de las variables estudiadas entre ambos grupos. Los obesos mórbidos presentaron mayores valores en los parámetros antropométricos y de adiposidad, en los valores de TAS y TAD, en las variables relacionadas con el metabolismo glucídico (glucosa, HbA1c, insulina y HOMA), los niveles de TG, ácido úrico, hPCR e IL-6; mientras que los niveles de HDL, QUICKI y adiponectina eran menores que los de sujetos sanos con normopeso.

En el grupo de pacientes con obesidad mórbida, tras una importante pérdida de peso al año de un *bypass* gástrico, existía un descenso significativo de las variables antropométricas y de adiposidad, TAS y la TAD, parámetros relacionados con el metabolismo glucídico, HOMA, CT, TG, LDL, ácido úrico, hPCR e IL-6; y un aumento significativo de los niveles de HDL, QUICKI y adiponectina.

Los niveles de resistina medidos en el grupo de obesos mórbidos y en el grupo control no presentaron diferencias estadísticamente significativas a pesar de las diferencias clínicas y analíticas observadas entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de resistina en los obesos mórbidos antes y después de la pérdida de peso conseguida por cirugía bariátrica.

Nuestros resultados coinciden con muchos de los publicados a día de hoy en la literatura médica y pueden servir para aclarar algunas de las controversias existentes al demostrar de manera clara que los niveles plasmáticos de resistina en humanos no difieren entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso; y que no existe relación entre resistina, resistencia insulínica e inflamación. Sin embargo, si demostramos relación de la resistina con HTA.

En general, podemos decir que los puntos fuertes de nuestro estudio fueron el diseño prospectivo y el seguimiento realizado durante un año de los pacientes con escasa pérdida de pacientes. También son varias las limitaciones a reconocer. En primer lugar, el estudio se realizó sobre obesos mórbidos y sujetos sanos con normopeso de raza caucásica, por lo que las diferencias étnicas impiden la generabilidad de los resultados. La medición de los niveles plasmáticos de resistina se hizo de forma puntual, pudiendo no ser representativos esos valores por la posible variabilidad de los niveles plasmáticos durante 24 horas.

5.1. RESISTINA, RESISTENCIA INSULÍNICA Y OBESIDAD

Nuestros resultados no apoyan la hipótesis de que la resistina pueda ser un nexo de unión entre obesidad y resistencia insulínica. Nuestro trabajo demuestra que no existen diferencias en los niveles plasmáticos de resistina entre un grupo de obesos mórbidos con resistencia insulínica y un grupo de sujetos sanos con normopeso sin resistencia insulínica; y que no existe relación de la resistina con los parámetros antropométricos y de adiposidad (IMC, masa grasa e ICC) ni con los índices de

resistencia insulínica estudiados. También muestra que los niveles plasmáticos de resistina no se modifican en el grupo de pacientes con obesidad mórbida cuando mejora la sensibilidad insulínica tras una gran pérdida de peso.

Son varios los autores con resultados similares a los nuestros, que no pueden demostrar mayores niveles de resistina en obesos con resistencia insulínica. En modelos animales, Juan CC *et al.* (119) comprueban niveles disminuidos de mRNA de resistina en roedores con resistencia insulínica alimentados con fructosa. En humanos, Nagaev *et al.* (128) estudian la expresión de resistina en adipocitos aislados, tejido adiposo y muscular de pacientes con diversos grados de obesidad, con sensibilidad insulínica conservada, resistencia insulínica y DM2, sin encontrar diferencias entre los diferentes grupos estudiados. Gerber *et al.* (130) estudian a 135 niños obesos y los comparan con 201 niños delgados, sin encontrar diferencias en los niveles de resistina entre ambos grupos.

También son varios los autores que no pueden demostrar disminución de los niveles de resistina tras una mejoría de la sensibilidad insulínica conseguida por diferentes métodos, como la pérdida de peso experimentada por los obesos mórbidos en nuestro estudio. En modelos animales, Way *et al.* (114), Milan *et al.* (115), Fukui *et al.* (116) o Le Lay *et al.* (117) no demuestran reducción en la expresión de mRNA de resistina en roedores obesos con la mejoría de la sensibilidad insulínica. Tampoco Makimura *et al.* (118) demuestran reducción de la expresión del mRNA de la resistina al eliminar las glándulas suprarrenales para mejorar la sensibilidad insulínica. En estudios en humanos, Iqbal *et al.* (96) estudian a 71 sujetos obesos con IMC > 35 kg/m² antes y después de una intervención dietética durante 6 meses, sin encontrar variaciones en los niveles de resistina tras la pérdida de peso experimentada. Luis *et al.* (221) no aprecian cambios en los niveles plasmáticos de resistina tras una importante pérdida de peso producida por una derivación biliopancreática.

En humanos, son varios los autores que, al igual que nosotros, no han podido demostrar correlación alguna de la resistina con diferentes marcadores

antropométricos y de adiposidad, ni con los índices de resistencia insulínica. Gerber *et al.* (130) estudian a 135 niños obesos y los comparan con 201 niños delgados sin encontrar relación de la resistina con la resistencia insulínica. Lee *et al.* (163) realizan un estudio en 123 mujeres de edad media y 120 voluntarios jóvenes sanos. Los niveles de resistina no muestran correlación alguna con los marcadores de adiposidad ni con la resistencia insulínica. Chen *et al.* (94) estudian a 71 sujetos sanos con IMC > 23 kg/m² sin encontrar tampoco correlación de la resistina con obesidad ni con resistencia insulínica. Degawa-Yamauchi *et al.* (88) no encuentran relación de la resistina con la resistencia insulínica. Savage *et al.* (76) estudian tejido adiposo de obesos mórbidos y lo comparan con el de sujetos con normopeso, y no encuentran relación de la resistina con la resistencia insulínica. Heilbronn *et al.* (129) estudian los niveles de resistina en un grupo de 38 no obesos, 12 obesos y 22 obesos con DM2, encontrando solo una débil asociación entre resistina y sensibilidad insulínica en los pacientes con normopeso. Kielstein *et al.* (131) estudian los niveles de resistina en 30 varones con glomerulonefritis inmunoglobulina A sin encontrar asociación de la resistina con la resistencia insulínica. Bo *et al.* (132) analizan una cohorte de 300 hombres que dividen en 2 grupos según el IMC. No encuentran asociación de la resistina con la resistencia insulínica en pacientes obesos. Hasegawa *et al.* (123) estudian 111 pacientes con DM2 y 98 sanos, y aunque encuentran mayores niveles de resistina en aquellos con DM2, no demuestran correlación existente entre la resistina y marcadores de resistencia insulínica ni obesidad.

Otros autores, en contraposición a nuestros resultados, demuestran asociación de la resistina con la obesidad. El primero en demostrar en modelos animales que niveles elevados de resistina inducen resistencia insulínica es Steppan *et al.* (71) en 2001 mediante la administración exógena de resistina o la neutralización de la resistina con anticuerpos. Además, demuestra niveles plasmáticos de resistina elevados en ratones con obesidad. Posteriormente otros autores corroboran esos resultados también en modelos animales y mediante diferentes técnicas: Rajala *et al.* (81), Satoh *et al.* (110), Pravenec *et al.* (111), Banerjee *et al.* (101), Muse *et al.* (112), Kim *et al.* (113).

En humanos, son también varios los autores con resultados contrarios a los nuestros, demostrando mayores niveles de resistina en obesos o correlación de la resistina con marcadores antropométricos y de adiposidad, o con índices de resistencia insulínica. Degawa-Yamauchi *et al.* (88) estudian la resistina en un grupo de 27 sujetos con normopeso y otro de 50 obesos, y comprueban mayores niveles de resistina en los obesos. Savage *et al.* (76) comprueban niveles de resistina más elevados en el tejido adiposo de los obesos mórbidos. Piestrzeniewicz *et al.* (215) estudian a 2 grupos de hombres con un primer infarto de miocardio divididos en obesos y normopeso, y observan mayores niveles de resistina en obesos en comparación con delgados. Fujinami *et al.* (85) estudian a 90 pacientes con DM2 en comparación con 74 sujetos sanos, y encuentran una correlación positiva de los niveles de resistina con el IMC. Pagano *et al.* (87) estudian 28 pacientes con síndrome de Prader Willi, 29 obesos sanos y 25 normopeso sanos, y también encuentran correlación de la resistina con el IMC. Schäffler *et al.* (89) estudian niveles de resistina en grupos diferentes: uno de 216 sanos, otro de 555 pacientes con DM2 y otro de 114 pacientes con DM tipo 1. Solo se encuentra una correlación débil de la resistina con el IMC en sujetos sanos.

También, algunos autores demuestran la disminución de la resistina con la pérdida de peso, algo no demostrado en nuestro estudio. Vendrell *et al.* (90) estudian un grupo de 117 obesos no mórbidos y otro de 57 obesos mórbidos encontrando mayores niveles de resistina en los obesos mórbidos. Después estudian un subgrupo de 34 obesos mórbidos antes y a los 6 meses de someterse a un *bypass* gástrico. Los niveles de resistina en este subgrupo de pacientes obesos mórbidos disminuyen tras la pérdida de peso.

Todavía quedan muchas dudas por resolver en el estudio de la relación entre resistina, obesidad y resistencia insulínica. La obesidad y la resistencia insulínica son el resultado de la intervención de múltiples hormonas, y la resistina no parece ser un determinante mayor implicado en las mismas. Las discrepancias entre los diferentes investigadores podrían explicarse por la diversidad de muestras en los diferentes

estudios, por el polimorfismo de la resistina y por la falta de uso de un método estandarizado para la medición de la resistina.

5.2. RESISTINA, DM2 Y OBESIDAD

Diferentes autores han comunicado que los niveles de resistina son superiores en pacientes diabéticos. Así Heidemann *et al.* (121) realizan un estudio prospectivo de casos y controles en el que participan 1038 mujeres sanas que posteriormente desarrollan DM2 y 1136 controles. Los niveles de resistina son mayores en las pacientes diabéticas y el riesgo de DM aumenta con niveles elevados de resistina. Chen *et al.* (122) estudian 359 mujeres postmenopáusicas sanas durante 10 años que desarrollan posteriormente DM2 y 359 controles. Los niveles de resistina son mayores en las pacientes afectas de DM2. Se demuestra que niveles elevados de resistina se relacionan significativamente con un aumento del riesgo de desarrollar DM incluso después de ajustar por factores de riesgo conocidos de DM. Chen *et al.* (122) observan resultados similares al estudiar durante 8 años a 170 hombres sanos, que posteriormente desarrollan DM2, y compararlos con 170 sujetos sanos que no desarrollan DM. Hasegawa *et al.* (123) miden los niveles de resistina en 111 pacientes con DM2 y los comparan con 98 sujetos sanos. Los niveles de resistina son mayores en pacientes con DM2. Tsiotra *et al.* (124) también demuestran que los niveles de resistina son más altos en pacientes de sexo femenino con DM2 en comparación con mujeres sanas. Gharibeh *et al.* (125) comprueban que los niveles de resistina son mayores en pacientes obesos con DM2 que en obesos no diabéticos. Kuzmicki *et al.* (126) demuestran mayores niveles de resistina en mujeres con GDM en comparación con mujeres embarazadas sin diabetes y mujeres no embarazadas.

En nuestro trabajo, existía un pequeño grupo de 13 pacientes con obesidad y DM. En este grupo los niveles de resistina eran superiores al del resto de pacientes obesos no diabéticos, aunque esta diferencia no alcanzaba significado estadístico. Es posible que el reducido número de pacientes de este subgrupo justifique el que no

hayamos podido demostrar una diferencia estadísticamente significativa. El grupo de Stejskal *et al.* (142) que comparan un pequeño grupo de 12 sujetos con DM2 con 77 sujetos sanos tampoco encuentra diferencias en las concentraciones plasmáticas de resistina entre ambos grupos.

Por otra parte en los pacientes con obesidad mórbida comprobamos una correlación positiva entre resistina y HbA1c. Este hallazgo podría apoyar la relación entre resistina y DM.

5.3. RESISTINA E INFLAMACIÓN

La obesidad se considera hoy día como una inflamación crónica de bajo grado. Varios estudios han puesto de manifiesto que diferentes estímulos inflamatorios pueden mediar la producción de resistina (133), y que además la resistina por sí misma puede actuar como un factor proinflamatorio (137). En humanos, la máxima expresión de resistina se encuentra en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos y células de la médula ósea (133); y el tejido adiposo blanco de pacientes obesos contiene un gran número de macrófagos.

En nuestro estudio, no demostramos relación entre resistina e inflamación. Hemos podido comprobar que los pacientes obesos tenían concentraciones mayores de hPCR, IL-6 y menores de adiponectina que los sujetos sanos con normopeso; y que existía una mejoría del estado inflamatorio al año de una importante pérdida de peso con disminución de los niveles de hPCR, IL-6 y aumento de los de adiponectina. Sin embargo, no encontramos diferencias en las concentraciones de resistina entre pacientes obesos mórbidos y sujetos sanos con normopeso, ni modificaciones en los niveles de resistina al año de la pérdida de peso de los obesos mórbidos a pesar de la mejoría del estado inflamatorio. Tampoco existía relación entre los niveles de resistina, hPCR, IL-6 ni adiponectina en los obesos mórbidos.

Nuestros resultados no concuerdan con los descritos en la literatura. Bo *et al.* (132) estudian una cohorte de 300 sujetos que dividen en 2 grupos en función del IMC, y demuestran correlación de los niveles de resistina con la PCR en sujetos con obesidad. Stejskal *et al.* (142) estudian 114 sujetos divididos en 3 grupos: unos con enfermedad inflamatoria de vías respiratorias, otros con DM2 bien controlada y un tercer grupo control. Encuentran correlación de la resistina con PCR e IL-6 en pacientes con trastorno inflamatorio severo, pero no en los otros 2 grupos. Tanaka *et al.* (144) encuentran correlación entre los niveles de resistina y PCR en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas sometidos a tratamiento con glucocorticoides. Forsblad *et al.* (147) estudian 88 mujeres con artritis reumatoide postmenopaúsicas y encuentran correlación de los niveles de resistina con los de PCR y con otras citoquinas inflamatorias.

No pudimos comprobar asociación entre resistina y hPCR. Aunque si comprobamos relación entre IL-6 y resistina en obesos tras una pérdida de peso importante, pero no en los obesos mórbidos antes de esa pérdida de peso.

5.4. RESISTINA Y METABOLISMO LIPÍDICO

Algunos investigadores han encontrado relación entre niveles de resistina y perfil lipídico aterogénico. Así Sato *et al.* (194) encuentran niveles de CT y TG más altos y de HDL más bajos en ratones con sobreexpresión de resistina. En humanos, Costandi *et al.* (196) comprueban que la resistina estimula directamente la ApoB VLDL y la secreción lipídica por parte de los hepatocitos. Koebnick *et al.* (216) encuentran una correlación positiva de la resistina con los ácidos grasos no esterificados y una correlación negativa con la Apo A-1. En hombres, el CT se asocia inversamente con la resistina plasmática; y la pérdida de peso produce un aumento de los niveles de resistina que se relaciona positivamente con la Apo-B. Esto hallazgos confirman la asociación de la resistina con el metabolismo lipídico. Shetty *et al.* (143) encuentran una correlación negativa de la resistina con los niveles de HDL.

Nuestros resultados no coinciden con los publicados en la literatura, ya que hemos encontrado una débil correlación negativa entre resistina y LDL en los pacientes con obesidad mórbida que no se mantuvo al año de la pérdida de peso. Una posible justificación de este extraño resultado podría ser que nuestro grupo de estudio estaba constituido por una cohorte de pacientes de la práctica clínica diaria donde se incluyeron pacientes con hiperlipidemia en tratamiento, de hecho el perfil lipídico de pacientes obesos mórbidos y sujetos sanos delgados difería en los niveles de HDL y TG, pero no en los niveles de CT y LDL colesterol.

Nuestros resultados, por tanto, no permiten aportar luz sobre los posibles mecanismos en los que estaría implicada la resistina en el metabolismo lipídico.

5.5. RESISTINA Y TENSIÓN ARTERIAL

Diferentes estudios han demostrado niveles altos de resistina en pacientes con HTA, pero los mecanismos en los cuales interviene la resistina para el desarrollo de la HTA son aún desconocidos. Nosotros no pudimos comprobar correlación entre resistina, TAS y TAD en el grupo de obesos mórbidos antes y después de la cirugía bariátrica, ni en el grupo control. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con obesidad mórbida e HTA los niveles de resistina fueron significativamente mayores que en el resto. Por otra parte, en los pacientes con obesidad mórbida la MAU tenía una relación lineal positiva con la resistina y esta relación persistía a los 12 meses de la pérdida de peso, pudiendo esto establecer una unión entre la enfermedad microvascular incipiente de la HTA y la resistina. Los resultados de nuestro estudio son importantes porque apoyan la existencia de una relación entre resistina e HTA, aunque todavía se necesitan nuevos estudios que aclaren los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Algunos autores han comunicado resultados similares a los nuestros. Papadopoulos *et al.* (175) estudian pacientes con HTA limítrofe comprobando niveles de resistina más elevados en este tipo de pacientes. Takata *et al.* (217) estudian 210 pacientes y demuestran mayores niveles de resistina en aquellos con HTA y DM2. Shin *et al.* (218) encuentran asociación de la resistina con el grosor de la íntima media carótida en pacientes hipertensos. Tsioufis *et al.* (219) demuestran que los pacientes hipertensos con mayores niveles de resistina presentan un mayor ratio de albúmina-creatinina. Fang *et al.* (220) estudian 144 pacientes no diabéticos e hipertensos y encuentran correlación positiva de la resistina con los valores de TAS, TNF- α , ET-1, LDL, HOMA e IMC.

En general, podemos decir que los puntos fuertes de nuestro estudio fueron el diseño prospectivo y el seguimiento realizado durante un año de los pacientes con escasa pérdida de pacientes. También son varias las limitaciones a reconocer. En primer lugar, el estudio se realizó sobre obesos mórbidos y sujetos sanos con normopeso de raza caucásica, por lo que las diferencias étnicas impiden la generabilidad de los resultados. La medición de los niveles plasmáticos de resistina se hizo de forma puntual, pudiendo no ser representativos esos valores por la posible variabilidad de los niveles plasmáticos durante 24 horas.

Nuestros resultados coinciden con muchos de los publicados a día de hoy en la literatura médica y pueden servir para aclarar algunas de las controversias existentes al demostrar de manera clara que los niveles plasmáticos de resistina en humanos no difieren entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso; y que no existe relación entre resistina, resistencia insulínica e inflamación. Sin embargo, si demostramos relación de la resistina con HTA.

6



CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- Entre pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso existía una diferencia estadísticamente significativa en los valores de IMC, ICC, masa grasa, TAS, TAD, glucosa, HbA1c, insulina, HOMA, QUICKI, HDL, TG, ácido úrico, hPCR, IL-6 y adiponectina. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los niveles medios de CT, LDL y MAU.
- No existían diferencias significativas entre los niveles de resistina de pacientes con obesidad mórbida y sujetos sanos con normopeso.
- En el grupo de obesos mórbidos a los 12 meses de la cirugía existía una mejora significativa en:
 - Variables antropométricas y de adiposidad: IMC, ICC, masa grasa.
 - Variables fisiológicas: TAS y TAD.
 - Variables relacionadas con la homeostasis de la glucosa: glucosa, HbA1c, insulina, HOMA y QUICKI.
 - Perfil lipídico: CT, HDL, TG, LDL.
 - Otras variables analíticas: ácido úrico, MAU, hPCR.
 - Citoquinas inflamatorias: IL-6.
 - Citoquinas antiinflamatorias: adiponectina.
- Sin embargo, los niveles de resistina de los pacientes obesos mórbidos no mostraban diferencias significativas antes y después de la gran pérdida de peso conseguida tras la cirugía bariátrica.
- En los pacientes con obesidad mórbida, los niveles de resistina antes de la intervención tenían relación significativa con los niveles de HbA1c, LDL y MAU; mientras que a los 12 meses tras la pérdida de peso se relacionaban significativamente con TAS, MAU e IL-6.

- No existían diferencias significativas entre los niveles de resistina entre los pacientes con obesidad mórbida diabéticos y los pacientes con obesidad no diabéticos.
- Los niveles de resistina en el subgrupo de pacientes con obesidad e HTA eran significativamente superiores a los del subgrupo de pacientes obesos sin HTA.

7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

7.1. BIBLIOGRAFÍA REFERIDA

1. Who.int. Centro de prensa: Obesidad y sobrepeso [Internet]. WHO Media centre; 2011 [actualizada en Mayo 2012, acceso en Abril 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985; 9 (2): 147-53
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1-253
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults- The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998 Sep; 6 Suppl 2: 51S-209S
5. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77
6. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*. 1998; 97: 2099-2100
7. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-2698
8. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl 8A): 37S-41S
9. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-96
10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 85-97
11. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861-1867

12. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan; 27 (1): 155-61
13. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005 Apr 5; 142 (7): 532-46
14. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998 Jul 18; 352 (9123): 167-72
15. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jan 20; 281 (3): 235-42
16. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011 May; 13 (5): 385-93
17. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011 Oct 4; 155 (7): 434-47
18. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 270
19. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012 Sep 19; 308 (11): 1122-31
20. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991; 115: 956
21. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med* 2008 Oct; 121 (10): 885-93

22. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969; 170: 329
23. Capella RF, Capella JF. Reducing early technical complications in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 1997; 7: 149-157
24. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg* 1994; 4: 353
25. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2001; 120: 669
26. Guedea ME, Arribas del Amo D, Solanas JA, Marco CA, Bernadó AJ, Rodrigo MA et al. Results of biliopancreatic diversion after five years. *Obes Surg* 2004 Jun-Jul; 14 (6): 766-7
27. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982; 117: 701
28. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1993; 165: 155
29. Suter M, Jayet C, Jayet A. Vertical banded gastroplasty: long-term results comparing three different techniques. *Obes Surg* 2000; 10: 41
30. Moreno P, Alastrué A, Rull M, Formiguera X, Casas D, Boix J, Fernández-Llamazares J, Broggi MA. Band erosion in patients who have undergone vertical banded gastroplasty: incidence and technical solutions. *Arch Surg* 1998 Feb; 133 (2): 189-93
31. Romy S, Donadini A, Giusti V, Suter M. Roux-e-Y gastric bypass vs gastric banding for morbid obesity: a case-matched study of 442 patients. *Arch Surg* 2012; 147: 460
32. Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67: 1277-92
33. Von Gierke E. Ueber fett metabolism. *Ver Deutsch Ges Path.* 1906; 10: 182-5
34. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-32
35. Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 4): S5-S7

36. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res* 2000; 32: 485-499
37. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-19
38. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 448-453
39. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 1847-56
40. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316: 129-39
41. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 14: 52273-82
42. Geloën A, Roy PE, Bukowiecki LJ. Regression of white adipose tissue in diabetic rats. *Am J Physiol* 1989; 257: E547-53
43. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 448-453
44. Moreno-Aliaga M, Campion J, Milagro FI, Berjon A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the Chicken or the egg. *Adipocytes* 2005; 1: 1-16
45. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9
46. González M, Bastidas BE, Ruiz B, Godinez S, Panduro A. Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Endocrinol Nutr*. 2002; 10: 140-6
47. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-19
48. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27 (Suppl 3): S25-S28
49. Eriksson P, Van Harmelen V, Hoffstedt J, Lundquist P, Vidal H, Stemme V et al. Regional variation in plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipose tissue from obese individuals. *Thromb Haemost* 2000; 83: 545-548

50. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850
51. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilloni MA et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002; 15: 381-388
52. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-332
53. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830
54. Samad F, Loskutoff DJ. Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice. *Mol Med* 1996; 2: 568-582
55. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997; 3: 37-48
56. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7265-7270
57. De Pergola G, Pannaciuilli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 899-904
58. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91
59. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-1143
60. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1316
61. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135

-
62. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233-242
63. Calabro P, Yeh ET. Inflammatory vascular markers in atherosclerosis. In *Current Topics in Atherosclerosis Research*. Edited by Geng YJ. Hauppauge: Nova Science Publishers; 2005: 49-65
64. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978
65. Zhang B, Graziano MP, Doebber TW, Leibowitz MD, White-Carrington S, Szalkowski DM et al. Down-regulation of the expression of the obese gene by an antidiabetic thiazolidinedione in Zucker diabetic fatty rats and db/db mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 9455-9459
66. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744-747
67. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808
68. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907-2910
69. Itoh K, Imai K, Masuda T, Abe S, Tanaka M, Koga R et al. Relationship between changes in serum leptin levels and blood pressure after weight loss. *Hypertens Res* 2002; 25: 881-886
70. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809

71. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
72. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-6
73. 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
74. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, Alkan S, Gong DW. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 927-935
75. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476
76. 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-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202
77. Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119: 531-539
78. Hu WL, Qian SB, Li JJ. Decreased C-reactive protein-induced resistin production in human monocytes by simvastatin. *Cytokine* 2007; 40: 201-206
79. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008; 33: 135-143
80. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420 (6913): 333-6
81. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53 (7): 1671-9

-
82. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol* 2003; 149 (4): 331-5
 83. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderová L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003; 52 (7): 1611-8
 84. Asensio C, Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Rohner-Jeanrenaud F, Muzzin P. 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* 2004; 145 (5): 2206-13
 85. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin. Chim* 2004; *Acta* 339 (1-2): 57-63
 86. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 6098-6106
 87. Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G et al. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4335-40
 88. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5455
 89. Schäffler A, Buchler C, Muller-Ladner U, Herfarth H, Ehling A, Paul G et al. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36: 702-707
 90. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12: 962-971

91. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53: 430-434
92. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11: 997-1001
93. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279-84
94. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 2005; 54: 471-5
95. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4848-56
96. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 161-5
97. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Int Med.* 2004 Apr; 255: 439-47
98. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol.* 2006 Apr; 17 (2): 170-5
99. Moon B, Kwan JJ, Duddy N, Sweeney G, Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: E106-E115
100. Palanivel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G. Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia.* 2006; 49: 183-190

101. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004; 303: 1195-1198
102. Pravenec M, Kazdova L, Cahova M, Landa V, Zidek V, Mlejnek P et al. Fat-specific transgenic expression of resistin in the spontaneously hypertensive rat. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jul; 30 (7): 1157-9
103. Fu Y, Luo L, Luo N, Garvey WT. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Metab (Lond)*. 2006; 3: 28
104. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell. Biol*. 2005; 25: 1569-1575
105. Brown R, Imran SA, Belsham DD, Ur E, Wilkinson M. Adipokine gene expression in a novel hypothalamic neuronal cell line: Resistin-dependent regulation of fasting-induced adipose factor and socs-3. *Neuroendocrinology*. 2007; 85: 232-241
106. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Roseetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulina action on glucosa production. *J Clin Invest*. 2003 Jan; 111 (2): 225-230
107. Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, Qian H, Gingerich R et al. Cell type-specific expresión and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue. *Mol Endocrinol*. 2002; 16: 1920-30
108. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulina resitance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13: 18-23
109. Chen L, Nyomba BL. Glucose intolerance and resistin expresión in rat offspring exponed to etanol in utero: modulation by postnatal high-fat diet. *Endocrinology*. 2003; 144: 500-8
110. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest*. 2004; 114: 224-231
111. Pravenec M, Kazdova L, Landa V, Zidek V, Mlejnek P, Jansa P et al. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem*. 2003; 278: 45209-45215

112. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, MacKay RA, Rajala MW et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004; 114: 232-239
113. Kim KH, Zhao L, Moon Y, Kang C, Sul HS. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 6780-6785
114. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2001; 276: 25651-25653
115. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res*. 2002; 10(11): 1095-1103
116. Fukui Y, Motojima K. Expression of resistin in the adipose tissue is modulated by various factors including peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4 (5): 342-345
117. Le Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferré P et al. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 289: 564-567
118. Makimura H, Mizuno TM, Bergen H, Mobbs CV. Adiponectin is stimulated by adrenalectomy in *ob/ob* mice and is highly correlated with resistin mRNA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1266-71
119. Juan CC, Au LC, Fang VS, Kang SF, Ko YH, Kuo SF et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulina-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 289: 1328-33
120. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, Elariny H, Collantes R, Afendy A et al. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg*. 2006; 16 (9): 1118-25

121. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 307-316
122. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care.* 2009; 32: 329-334
123. Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M, Yamasaki M et al. Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity. *Acta Diabetol.* 2005; 42: 104-109
124. Tsiotra PC, Tsigos C, Anastasiou E, Yfanti E, Boutati E, Souvatzoglou E et al. Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 892864
125. Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM, Radaideh A, Alhader AA, Khabour OF et al. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2010; 36: 443-449
126. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25: 258-263
127. Tuttolomondo A, La Placa S, Di Raimondo D, Bellia C, Caruso A, Lo Sasso B et al. Adiponectin, resistin and IL-6 plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlations with clinical variables and cardiovascular co-morbidity. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 50
128. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 285 (2): 561-4
129. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (4): 1844-8

130. Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bar J, Schuster E et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4503-4509
131. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 62-66
132. Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M et al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29: 1315-1320
133. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 309: 286-290
134. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Tumor necrosis factor alpha is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 288: 1027-1031
135. Li Y, Totsune K, Takeda K, Furuyama K, Shibahara S, Takahashi K. Differential expression of adrenomedullin and resistin in 3T3-L1 adipocytes treated with tumor necrosis factor- α . *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 231-238
136. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 2002; 530: 158-162
137. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334: 1092-101
138. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005; 174: 5789-5795
139. Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Hörl WH. Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol.* 2008; 181: 3761-3768
140. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and

- induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol.* 2006; 169: 2042-2053
141. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul.* 2010; 44 (1): 25-36
142. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prosková J. Resistin-concentrations in persons with type 2 diabetes mellitas and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147: 63-9
143. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, MAntzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 (10): 2450-7
144. Tanaka N, Kusunoki N, Kusunoki Y, Hasunuma T, Kawai S. Resistin is associated with the inflammation process in patients with systemic autoimmune diseases undergoing glucocorticoid therapy: comparison with leptin and adiponectin. *Mod Rheumatol.* 2013; 23(1): 8-18
145. Almehed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (1): R15
146. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 83-6
147. Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (7): 1082-7
148. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (4): 458-63

149. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkühn T et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19 (12): 1070-4
150. Adrych K, Smoczynski M, Sledzinski T, Dettlaff-Pokora A, Goyke E, Swierczynski J. Increased serum resistin concentration in patients with chronic pancreatitis: possible cause of pancreatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43 (1): 63-8
151. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (2): 379-80
152. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.* 2005; 13 (10): 1764-1771
153. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L, Mendonca C, Palladino G, Fontana A et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e64729
154. Badimon L, Badimon JJ, Penny W, Webster MW, Chesebro JH, Fuster V. Endothelium and atherosclerosis. *J Hypertens Suppl.* 1992; 10 (2): S43-50
155. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004; 1 (2): e45
156. Kunnari A, Ukkola O, Paivansalo M, Kesaniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2755-2760
157. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005; 111 (7): 932-939
158. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006; 69: 76-85

-
159. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2005; 182: 241-248
160. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003; 108 (6): 736-40
161. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 314: 415-419
162. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*. 2004; 110: 3335-3340
163. Lee TS, Lin CY, Tsai JY, Wu YL, Su KH, Lu KY et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages. *Life Sci*. 2009; 84 (3-4): 97-104
164. Kougias P, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao QZ, Chen CY. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg*. 2005; 41: 691-698
165. Chen C, Jiang J, Lü JM, Chai H, Wang X, Lin PH et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299: H193-H201
166. Varady KA, Bhutani S, Kiempel MC, Phillips SA. Improvements in vascular Elath by a low-fat diet, but not a high-fat diet, are mediated by changes in adipocyte biology. *Nutr J*. 2011; 10: 8
167. Meilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111: 932-939

168. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, Ling SM, Carlson O, Egan JM et al. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 501-507
169. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011; 16: 1663-74
170. Gentile MT, Vecchione C, Marino G, Aretini A, Di Pardo A, Antenucci G et al. Resistin impairs insulin-evoked vasodilation. *Diabetes*. 2008, 57: 577-583
171. Dick GM, Katz PS, Farias M, Morris M, James J, Knudson JD et al. Resistin impairs endothelium-dependent dilation to bradykinin, but not acetylcholine, in the coronary circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291: H2997-H3002
172. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1185-91
173. Conneely KN, Silander K, Scott LJ, Mohlke KL, Lazaridis KN, Valle TT et al. Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia*. 2004; 47 (10): 1782-8
174. Osawa H, Ochi M, Tabara Y, Kato K, Yamauchi J, Takata Y et al. Serum resistin is positively correlated with the accumulation of metabolic syndrome factors in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69 (1): 74-80
175. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Stavroulakis G, Hatzizacharias AN et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7 (12): 729-33
176. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K. Circulating resistin levels in essential hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 507-10
177. Hussain S, Bibi S, Javed Q. Heritability of genetic variants of resistin gene in patients with coronary artery disease: A family-based study. *Clin Biochem*. 2011; 44 (8): 618-622

178. Baker JF, Morales M, Qatanani M, Cucchiara A, Nackos E, Lazar MA et al. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2369-2375
179. Krysiak R, Sierant M, Marek B, Okopien B. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Endokrynol Pol.* 2011; 61: 683-690
180. Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, Elshafie MK. Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 2011; 87: 463-467
181. Wang H, Chen DY, Cao J. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J.* 2009; 24: 161-166
182. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin Med J (Engl).* 2007; 120: 871-875
183. Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 2008; 72 (8): 1249-53
184. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Nitobe J et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure. *Circ J.* 2007; 71 (4): 460-4
185. McManus DD, Lyass A, Ingelsson E, Massaro JM, Meigs JB, Aragam J et al. Relations of circulating resistin and adiponectin and cardiac structure and function: The Framingham Offspring Study. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20 (9): 1882-6
186. Frankel DS, Vesin RS, D'Agostino RB, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: The Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 754-762
187. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, de Rekeneire N, Rodondi N, Smith AL et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure

- in older persons: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (7): 1144-9
188. Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *J Card Fail.* 2011; 17 (1): 24-30
189. Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J, Amouyel P et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33 (3): 659-66
190. Weikert C, Westphal S, Berger K, Dierkes J, Möhlig M, Spranger J et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (7): 2647-53
191. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke.* 2011; 42 (7): 1813-20
192. Krecki R, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ, Szczesniak P, Lipiec P, Wierzbowska-Drabik K et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med Sci Monit.* 2011; 17 (1): CR26-32
193. Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, Panagiotou TN, Pefanis AV, Achimastos AD et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta.* 2007; 378 (1-2): 78-85
194. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology.* 2005; 146: 273-279
195. Singhal NS, Patel RT, Qi Y, Lee YS, Ahima RS. Loss of resistin ameliorates hyperlipidemia and hepatic steatosis in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295: E331-E338

196. Costandi J, Melone M, Zhao A, Rashid S. Human Resistin Stimulates Hepatic Overproduction of Atherogenic ApoB-Containing Lipoprotein Particles by Enhancing ApoB Stability and Impairing Intracellular Insulin Signaling. *Circ Res.* 2011; 108 (6): 727-42
197. Morash BA, Willkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett.* 2002; 526 (1-3): 26-30
198. Brunetti L, Orlando G, Recinella L, Michelotto B, Ferrante C, Vacca M. Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 2004; 493 (1-3): 41-4
199. Tovar S, Nogueiras R, Tung LY, Castaneda TR, Vazquez MJ, Morris A et al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: R1-R5
200. Vazquez MJ, Gonzalez CR, Varela L, Lage R, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S et al. Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology.* 2008; 149: 4534-4543
201. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006; 69: 596-604
202. Nusken KD, Kratzsch J, Wienholz V, Stöhr W, Rascher W, Dötsch J. Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 107-12
203. Kawamura R, Doi Y, Osawa H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K et al. Circulating resistin is increased with decreasing renal function in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3236-40
204. Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiropoulos T, Stakias N, Verikouki C et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 421-8

-
205. Chung W, Jung ES, Shin D, Choi SH, Jung JY, Chang JH et al. Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: 377-81
206. Pluskiewicz W, Adanczyk P, Marek B, Czekajlo A, Drozdowska B, Kajdaniuk D et al. Adiponectin and resistin in relationship with skeletal status in women from the RAC-OST-POL study. *Endokrynologia Pol.* 2012; 63 (6): 427-31
207. Dalamaga M, Sotiropoulos G, Karmaniolas K, Pelekanos N, Papadavid E, Lekka A. Serum resistin: a biomarker of breast cancer in postmenopausal women? Association with clinicopathological characteristics, tumor markers, inflammatory and metabolic parameters. *Clin Biochem.* 2013; 46 (7-8): 584-90
208. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Diehl S et al. Systemic therapy of plaque-type psoriasis ameliorates endothelial cell function: results of a prospective longitudinal pilot trial. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303 (6): 381-8
209. Bideci A, Camurdan MO, Yesilkaya E, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, leptin and resistin in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34: 578-84
210. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, Kunnari A, Vartiainen J, Ruokonen A et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156 (2): 263-9
211. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. The effect of rosiglitazones on plasma adiponectin and resistin levels in obese PCO women- preliminary report. *Przegl Lek.* 2007; 64 (2): 70-3
212. Orbetzova MM, Pehlivanov BK, Mitkov MM, Atanassova IB, Kamenov ZA, Kolarov GB et al. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulina-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv).* 2011; 53 (3): 15-24
213. Inancli HM, Enoz M. Obstructive sleep apnea syndrome and upper airway inflammation. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010; 4 (1): 54-7

-
214. Capella RF, Capella JF. Reducing early technical complications in gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 1997; 7: 149-57
215. Piestrzeniewicz K, Łuczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Jankiewicz Wika J, Goch JH. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction. *Metabolism.* 2008; 57 (4): 488-93
216. Koebnick C, Wagner K, Garcia AL, Gruendel S, Lahmann PH, Weickert MO et al. Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30 (7): 1097-103
217. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M et al. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension.* 2008; 51 (2): 534-9
218. Shin HJ, Park S, Yoon SJ, Choi DS, Cho DK, Kim JS et al. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients. *Int J Cardiol.* 2008; 125 (1): 79-84
219. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Miliou A, Toutouzas K, Roussos D et al. Association of resistin with urinary albumin excretion in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2010; 23 (6): 681-6
220. Fang C, Lei J, Zhou SX, Zhang YL, Yuan GY, Wang JF. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (4): 646-9
221. De Luis DA, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Primo D, Aller R et al. Resistin levels in morbid obese patients following the biliopancreatic diversion surgery. *Horm Metab Res.* 2011; 43 (3): 205-8

7.2. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Mc Ternan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 170-5
- Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucosa homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8: 612-31
- Savopoulos C, Michalakis K, Apostolopoulou M, Miras A, Hatzitlios A. Adipokines and stroke: A review of the literatura. *Maturitas*. 2011; 70: 322-7
- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp*. 2007; 22: 511-27
- Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers*. 2009; 26 (5-6): 247-63
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008; 34 (1): 2-11
- Lee SE, Kim HS. Human resistin in cardiovascular disease. *J Smooth Muscle Res*. 2012; 48 (1): 27-35
- Kershaw EE, Filer JS. The adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 2548-56
- Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6 (3): 163-70
- Gnacińska M, Małgorzewicz S, Stojek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*. 2009; 54 (2): 150-7
- Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*. 2013; 419: 87-94
- Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22 (7): 259-65
- Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Med* 2011; 16: 25
- Ding Q, White SP, Ling C, Zhou W. Resistin and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2011; 21 (1): 20-7

