

## Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **10**  
Volume

Número **3**  
Number




Julio-Septiembre **2002**  
July-September

*Artículo:*




### Adipocitoquinas

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Artículo de revisión

# Adipocitoquinas

Óscar Lozano Castañeda\*

\* Miembro Honorario SMNE.  
Ex-Presidente SMNE

Correspondencia:  
Dr. Óscar Lozano Castañeda  
Hospital Ángeles de las Lomas  
Vialidad de la Barranca s/n 645  
Col. Valle de las Palmas  
C.P. 52763

Fecha de recepción: 30-Julio-2002  
Fecha de aceptación: 12-Agosto-2002

### Resumen

Recientemente se ha demostrado que el tejido adiposo funciona como un órgano endocrino capaz de secretar adipocitoquinas que participan en la regulación del metabolismo. De particular importancia son la resistina y la adipocitoquina por su papel en la etiología de la resistencia a la insulina, la resistina es un polipéptido específicamente secretado por los adipocitos que se eleva en la obesidad. Su administración a ratones disminuye la acción de la insulina y altera la tolerancia a la glucosa. La adiponectina también secretada por los adipocitos, disminuye en la obesidad y en la diabetes tipo 2; se ha sugerido que la hipoadiponectinemia es un defecto genético primario que contribuye a la etiología de la obesidad y de la resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** Adipocitoquinas, resistina, adiponectina, resistencia a la insulina.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 147-150.

### Abstract

*Recently it has been demonstrated that the fatty fabric works as an endocrine organ able to secrete adipocytokines that participate in the regulation of the metabolism. Of particular importance they are the resistin and the adipocytokine for their role in the etiology from the resistance to the insulin; the resistin is specifically a polypeptide secreted by the adipocytes that rises in the obesity. Its administration to mice diminishes the action of the insulin and it alters the tolerance to glucose. The adiponectin also secreted by the adipocytes diminishes in the obesity and in the diabetes type 2; it has been suggested that the hypo adiponectinemia is a primary genetic defect that contributes to the etiology of obesity and the resistance to insulin.*

**Key words:** Adipocytokine, resistin, adipocytokine, resistance to the insulin.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 147-150.

En una época se consideró al tejido adiposo como depósito inerte de grasa, posteriormente se demostró que metabólicamente era muy activo y que constantemente sintetizaba triglicéridos o liberaba a la circulación ácidos grasos libres y glicerol; durante la última década su importancia se acrecentó al demostrarse que funcionaba como órgano endocrino capaz de participar en la regulación del metabolismo mediante la secreción por los adipocitos de moléculas conocidas como citoquinas o adipocitoquinas entre las que destacan la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TFN alfa), el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI 1), la resistina y la adiponectina. En particular estas dos últimas parecen desempeñar un papel destacado en la etiología de la resistencia a la insulina y de otros componentes de este síndrome como

la intolerancia a la glucosa, obesidad, dislipidemia y la hipertensión arterial.

### RESISTINA

Steppan y colaboradores<sup>1</sup> partiendo de la hipótesis de que la resistencia a la insulina podría ser mediada por algún factor derivado de adipocitos, regulado por las tiazolidinedionas (TZD), llevaron a cabo la búsqueda de genes que fueran inducidos durante la diferenciación de los adipocitos, pero que tuvieran regulación disminuida en el adipocito maduro expuesto a TZD, que mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina<sup>2</sup> y que funcionan como ligandos de alta afinidad para un receptor nuclear muy abundante en las células del tejido adiposo, llama-

do receptor activado del proliferador de peroxisomas gamma (PPAR gamma),<sup>3</sup> es probable que éste sea el blanco biológico de las acciones antidiabéticas de la TZD. Esa búsqueda de genes llevó al descubrimiento de la proteína que llamaron resistina; la expresión de su gene es inducida durante la diferenciación de los adipocitos y el polipéptido es específicamente secretado por éstos. Se ha encontrado que circula en el suero del ratón y su nivel se eleva en la obesidad inducida por dieta o en modelos animales de obesidad genética. Su inmunoneutralización mejora la acción de la insulina y por lo tanto la glucosa sanguínea en el ratón modelo de diabetes tipo 2. Por el contrario la administración de resistina altera la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina en el ratón normal, lo que permite considerar a la resistina como un candidato para explicar el efecto antidiabético de las TZD y el mecanismo por el que, el exceso de tejido adiposo causa resistencia a la insulina.

El gene de la resistina se expresa en el ratón como un ARNm de 750 residuos aproximadamente, muy abundante en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el café, pero no en otros tejidos estudiados. Su mayor expresión fue en la grasa gonadal femenina, aunque también es abundante en el citoplasma del tejido adiposo del epidídimo.

La resistina inmunorreactiva se ha detectado en el suero de ratones y ratas normales. En el ratón los niveles disminuyen después de ayuno de 48 horas y se recuperan al realimentarlo; y disminuyen acentuadamente con la administración de rosiglitazona. En cambio en los ratones que desarrollan obesidad y resistencia a la insulina con alimentación rica en grasa, sus niveles aumentan importantemente; este aumento también se observa en el ratón ob/ob y en el db/db en los que la obesidad y la diabetes son genéticas.

La neutralización de la resistina con IgG anti-resistina produjo disminución significativa de la glucosa sanguínea en ratones con obesidad, resistencia a la insulina e hiperglucemia inducidos con dieta.

La administración intraperitoneal de resistina recombinante produjo elevación mayor de la glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa, sin reducir los niveles de insulina; esto sugiere que el tejido muscular además del adiposo, podría ser blanco para la acción de la resistina, sin embargo su efecto a nivel molecular es aún desconocido.

Estos mismos autores<sup>1</sup> identificaron una secuencia expresada en humanos relacionada a la resistina, la región de codificación del gene de la resistina humana se localizó en un fragmento clonado del cromosoma 19.

Los resultados obtenidos en roedores, inicialmente fueron inconsistentes con los obtenidos en humanos. Por una parte Savage y colaboradores<sup>4</sup> encontraron que la

expresión de ARNm resistina en muestras de tejido adiposo de sujetos con obesidad mórbida estaba aumentada en comparación con muestras provenientes de sujetos delgados, sin embargo, en adipocitos humanos aislados los niveles de ARNm resistina eran muy bajos y no mostraban correlación con el índice de masa corporal (IMC) de los sujetos de los que se obtuvieron las muestras (22 a 59 kg/m<sup>2</sup>) y de hecho sólo fue posible detectarla en 4 de 14 sujetos estudiados. Tampoco se pudo encontrar en preadipocitos, células endoteliales y células de fibras musculares lisas vasculares, aunque, en células mononucleares fue abundante, en 8 de 8 sujetos examinados.

También encontraron que la expresión de ARNm resistina en tejido adiposo subcutáneo y omental abdominal de sujetos con obesidad mórbida, fue similar, lo que no explica la relación entre adiposidad visceral y resistencia a la insulina. Además, en el estudio de adipocitos de un sujeto con resistencia a la insulina severa, causada por una mutación dominante negativa en PPAR gamma no se pudo detectar ARNm resistina. Estos resultados permiten concluir a los autores que los datos obtenidos en roedores no pueden extrapolarse al ser humano y atribuyen las diferencias a que las respuestas metabólicas interespecies no concuerdan, por ejemplo, la respuesta acentuada a los agonistas de PPAR gamma que se observa en los modelos murinos de resistencia a la insulina, es sólo modesta en el ser humano,<sup>5</sup> lo que también sucede con la interferencia en los adipocitos del TNF alfa, que causa disminución importante de la resistencia a la insulina en ratones obesos,<sup>6</sup> mientras que la inhibición del TNF alfa tiene poco efecto en la resistencia a la insulina de obesos humanos.<sup>7</sup> Cabe aclarar además, que en este estudio sólo se determinó ARNm resistina y que es posible que la determinación de la proteína circulante pudiera dar resultados distintos.

Por otra parte, Mc Ternan y colaboradores,<sup>8</sup> en un estudio de 45 muestras de tejido adiposo humano, obtenido de diferentes áreas: 19 subcutáneo abdominal, 10 omental abdominal, 9 de muslo y 7 de mama, encontraron el doble de resistina en ambos tejidos abdominales que en los de muslo y mama y además, los niveles de ARNm resistina correlacionaron con los de la proteína. También encontraron que, los preadipocitos secretaron más resistina que los adipocitos ( $248.7 \pm 16.2$  vs  $0.23 \pm 0.01$  pg/mL) y también la expresión de ARNm correlacionó con estas cifras. Al estratificar las muestras de tejido adiposo subcutáneo abdominal de acuerdo al IMC, el grupo con IMC más alto tuvo 2.7 veces mayor expresión de ARNm resistina que el grupo delgado pero la diferencia no tuvo valor estadístico (P 0.08), por ello concluyen que la ARNm resistina se expresa en el tejido adiposo humano y que la proteína se

secreta por éste. Además su expresión mayor en tejidos abdominales centrales apoya su papel en la unión de obesidad central con diabetes tipo 2, sin embargo están de acuerdo en que se requieren más estudios para aclarar sus efectos biológicos en tejidos humanos sensibles a la insulina, así como el papel que desempeñan las TZD en su expresión y secreción.

## ADIPONECTINA

Varios grupos de investigadores utilizando técnicas diferentes informaron la identificación en el ratón y en el ser humano de transcripciones que codifican una proteína específicamente secretada por los adipocitos<sup>9-11</sup> denominada Acrp30, AdipoQ y adiponectina.

La adiponectina humana fue purificada del plasma como una proteína ligada a gelatina.<sup>12</sup> Su concentración en suero es del orden de 5 a 10 microgramos por mL. Que corresponden a 10 a 30 nM. La expresión de ARNm y los niveles plasmáticos de la proteína están significativamente reducidos tanto en ratones como en seres humanos obesos y diabéticos.

Scherer y colaboradores,<sup>13</sup> debido a que los niveles séricos de Acrp30 están disminuidos en forma significativa tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2, piensan que tienen relación con la resistencia a la insulina. Para probarlo inyectaron Acrp30 a ratones ob/ob que tienen hiperinsulinemia e hiperglucemia, la glucemia descendió a las 4 horas y permaneció baja durante 8 horas, además, en ese lapso no se modificaron los niveles de insulina. Esto permitió suponer que podría actuar disminuyendo la producción hepática de glucosa; para demostrarlo se midió el efecto de Acrp30 en hepatocitos aislados de rata. Se estableció que, la insulina por debajo de 35 pM, no tenía efecto en la producción de glucosa por los hepatocitos y que a niveles de 175 pM producía una supresión de la mitad de la máxima. En cambio en presencia de 50 microgramos/mL de Acrp30 la supresión máxima se obtenía a niveles de 35 pM y que una supresión de la mitad de la máxima se podía obtener con sólo 1 a 5 microgramos/mL de Acrp30.

Los autores proponen que la Acrp30 es un sensibilizador de la insulina que une al tejido adiposo con el metabolismo de la glucosa.

El grupo de Kadowaki<sup>14</sup> también demostró que la disminución de la expresión de adiponectina correlacionaba en ratones modelo de esta condición. En ratones db/db la adiponectina estaba disminuida en comparación con ratones comunes, al restaurarla con una infusión sistémica de adiponectina, disminuyó la hiperglucemia y la hiperinsulinemia inducida por deficiencia del receptor de leptina. En ratones lipoatróficos la resistencia a la insulina se corrigió completamente con la admi-

nistración de dosis fisiológicas de adiponectina y leptina, pero sólo parcialmente cuando se administró únicamente una de las dos.

Los autores sugieren que la restauración de los niveles de adiponectina podría ser un nuevo tratamiento para los casos de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2.

Los estudios en seres humanos han sido igualmente interesantes. La adiponectina circula abundantemente en el orden de microgramos/mL. Sus concentraciones plasmáticas se encontraron disminuidas en individuos japoneses con obesidad,<sup>15</sup> diabetes tipo 2<sup>16</sup> y enfermedad cardiovascular, que son entidades que se asocian con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

Weyer y su grupo,<sup>17</sup> hicieron estudios comparativos entre indios pima (población con elevados índices de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2) e individuos caucásicos. Los resultados confirmaron que la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas a niveles plasmáticos bajos de adiponectina y que esta disminución es evidente en diferentes grupos étnicos a pesar de que no es similar entre ellos la propensión a la obesidad y a la diabetes tipo 2. Por otra parte, encontraron que la concentración de adiponectina está más relacionada con la sensibilidad a la insulina y con la insulinemia en ayunas que con el grado de adiposidad y la glucemia, lo que sugiere que la hipoadiponectinemia en sujetos con obesidad y diabetes tipo 2 puede atribuirse a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia. Además, demuestran que la concentración de adiponectina está inversamente relacionada con la magnitud de grasa corporal. Si bien se piensa que la resistencia a la insulina es de origen poligénico, la adiponectina podría ser uno de los genes que desempeñarán un papel importante en su etiología.

Recientemente se ha identificado un haplotipo en ese locus,<sup>18</sup> asociado con niveles altos de insulina en individuos sanos y además, esta asociación se extiende a aumento en la circunferencia de la cintura, presión arterial elevada y una proporción alta de colesterol total a colesterol de HDL, que son otras manifestaciones de resistencia a la insulina. Aún más, el mismo haplotipo está asociado a niveles circulantes bajos de adiponectina, independientemente del peso corporal o de los niveles de insulina.

Estos hallazgos ofrecen una nueva interpretación de la relación entre niveles de adiponectina y obesidad. El nivel bajo de adiponectina se ha interpretado como consecuencia de un aumento en la adiposidad y/o en la resistencia a la insulina, pero estos resultados sugieren más bien que, la hipoadiponectinemia es un defecto primario genéticamente determinado que contribuye a la etiología de la obesidad y de la resistencia a la insulina.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 1997; 409: 307-12.
2. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-73.
3. Chawla A, Schwars EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor (gamma): Adipose predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology* 1994; 135: 798-800.
4. Savage DB, Seweter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin/FIZZ3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-02.
5. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000; 46: 462-72.
6. 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.
7. Olei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF alpha (CDP 571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881-85.
8. Mc Ternan PG, Mc Ternan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher F, Lauer MN, Crocker J, Barnett AH, Kumar S. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2407-11.
9. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose-collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) Biochem. *Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-89.
10. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26476-49.
11. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10967-73.
12. Nakano Y, Tobe I, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP 28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996; 120: 803-12.
13. Berg H, Combs TP, Xueligan D, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Med* 2001; 7: 947-52.
14. Yamauchi T, Kadowaki T et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med* 2001; 7: 947-52.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Comm* 1999; 257: 79-83.
16. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-99.
17. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-35.
18. Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2306-12.