

ORIGINAL

Papel del polimorfismo del gen de la resistina (rs7139228) en la respuesta metabólica tras una dieta mediterránea hipocalórica



Daniel Antonio de Luis*, David Primo, Olatz Izaola y Rocío Aller

Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina y Svo Endocrinología y Nutrición Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 19 de agosto de 2022; aceptado el 16 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Dieta mediterránea;
Obesidad;
Resistina;
Rs7139228

Resumen

Antecedentes: El SNP (rs7139228) del gen *RETN* es un polimorfismo que se ha asociado con trastorno metabólico en sujetos con obesidad y no se ha evaluado su efecto sobre la respuesta metabólica después de una intervención dietética.

Objetivo: Nuestro objetivo fue analizar los efectos del polimorfismo del gen *RETN* rs7139228 sobre los cambios metabólicos secundarios a la pérdida de peso con una dieta hipocalórica de patrón mediterráneo.

Diseño: Se evaluaron 1.000 pacientes caucásicos con obesidad. Antes y después de 12 semanas de dieta hipocalórica con patrón mediterráneo, se realizó una evaluación antropométrica y un análisis bioquímico. El análisis estadístico se realizó como un modelo dominante (GG vs. GA + AA).

Resultados: Las variaciones en los parámetros antropométricos, los niveles de leptina y la presión arterial sistólica fueron similares en ambos genotipos. En los no portadores del alelo A, los niveles de resistina, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y proteína C reactiva disminuyeron. Las modificaciones fueron estadísticamente significativas en los no portadores del alelo A; resistina ($-1,3 \pm 0,1$ ng/dL: $p = 0,02$), triglicéridos ($-22,9 \pm 4,9$ mg/dL: $p = 0,02$), PCR ($-2,7 \pm 0,4$ mg/dL: $p = 0,02$), insulina ($-6,5 \pm 1,8$ mUI/L: $p = 0,02$) y HOMA-IR ($-2,2 \pm 0,8$: $p = 0,03$). Además, los niveles de insulina, HOMA-IR y resistina fueron más altos en los no portadores del alelo A. Por último, la prevalencia del síndrome metabólico e hiperglucemia fue más elevada en los portadores del alelo A y solo disminuyeron los porcentajes tras la intervención en los no portadores del alelo A.

Conclusión: Existe una asociación del alelo A rs7139228 con una peor respuesta metabólica (insulina, HOMA-IR, triglicéridos y PCR) tras pérdida de peso con dieta hipocalórica de patrón mediterráneo. Además, la disminución de la prevalencia de síndrome metabólico e hiperglucemia en los portadores del alelo A fue no significativa.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dadluis@yahoo.es (D.A. de Luis).

KEYWORDS

Mediterranean diet;
Obesity;
Resistin;
Rs7139228

Role of resistin (rs7139228) gene polymorphism with metabolic response after a hypocaloric mediterranean diet

Abstract

Background: The SNP (rs7139228) of the *DCN* gene is a polymorphism that has been associated with metabolic disorder in subjects with obesity, and its effect on metabolic response after dietary intervention has not been evaluated.

Objective: Our objective was to analyse the effects of the polymorphism of the *DCN* gene rs7139228 on metabolic changes secondary to weight loss with a hypocaloric Mediterranean diet.

Design: 1000 obese Caucasian patients were evaluated. An anthropometric evaluation and a biochemical analysis were performed before and after 12 weeks of a hypocaloric Mediterranean diet. The statistical analysis was performed as a dominant model (GG vs. GA + AA).

Results: Improvements in anthropometric parameters, leptin levels and systolic blood pressure were similar in both genotype groups. In non- A allele carriers, levels of resistin, insulin, HOMA-IR, triglycerides and C-reactive protein decreased. The improvements were statistically significant in this group; resistin (-1.3 ± 0.1 ng/dL; $p = 0.02$), triglycerides (-22.9 ± 4.9 mg/dl; $p = 0.02$), CRP (-2.7 ± 0.4 mg/dl; $p = 0.02$), insulin (-6.5 ± 1.8 mIU/L; $p = 0.02$) and HOMA-IR (-2.2 ± 0.8 ; $p = 0.03$). In addition, insulin, HOMA-IR and resistin levels were higher in A allele carriers than in non-carriers. Finally, the prevalence of metabolic syndrome and hyperglycaemia were higher in A allele carriers, and these percentages only decreased after intervention in non-A allele carriers.

Conclusion: The A rs7139228 allele is associated with a worse metabolic response (insulin, HOMA-IR, triglycerides and CRP) after weight loss with a hypocaloric Mediterranean diet. A non-significant decrease in the prevalence of metabolic syndrome and hyperglycaemia were detected in A allele carriers.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La resistina es una adipocitoquina bien conocida que se relaciona inicialmente con la resistencia a la insulina en modelos *in vivo*¹. La resistina es secretada por adipocitos y macrófagos en el tejido adiposo. El tejido adiposo tiene un papel de almacenamiento de energía, pero además es un órgano endocrino al sintetizar muchas adipocitoquinas. Estas adipocitoquinas tienen funciones importantes en el metabolismo, la sensibilidad a la insulina, el estado inflamatorio, la saciedad y el apetito² y una de las adipocitoquinas más relevante es la mencionada resistina. Por ejemplo, los niveles circulantes de resistina se han asociado con un aumento de la obesidad central, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2³. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar estas asociaciones⁴, por tanto, la literatura es contradictoria ante el papel de la resistina en el metabolismo.

En la literatura, se ha descrito la heredabilidad de los niveles de resistina y un alto porcentaje de la variación en los niveles circulantes de resistina puede explicarse por factores genéticos. El gen que codifica la resistina (*RETN*) se encuentra en el cromosoma 19p13.2 y se han descrito algunas variantes genéticas en este *locus*⁵. Por ejemplo, se ha informado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de este gen aumentan la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 al aumentar los niveles de resistina⁶. Uno de estos SNP es rs7139228, habiendo sido escasamente evaluado en la literatura. La variante del intrón SNP 5'UTR C/T (rs7139228) es un polimorfismo que se ha asociado con niveles

elevados de resistina⁷. A pesar de estos datos previos en estudios transversales, no existen investigaciones en la literatura que evalúen el efecto de la variante rs7139228 sobre los cambios metabólicos posteriores a la pérdida de peso. En la actualidad, uno de los patrones dietéticos con mayor efecto beneficioso sobre los parámetros bioquímicos tras la pérdida de peso es el patrón de dieta mediterránea⁸. El patrón de la dieta mediterránea ha demostrado beneficios cardiometabólicos, como la mejora de la resistencia a la insulina o el perfil de lípidos⁹. Algunos estudios con otros SNP en el gen *RETN* han mostrado diferentes respuestas metabólicas a las intervenciones dietéticas¹⁰, e incluso después de la cirugía bariátrica¹¹.

Nuestro objetivo fue analizar los efectos del polimorfismo del gen *RETN* rs7139228 sobre los cambios metabólicos secundarios a la pérdida de peso tras una dieta hipocalórica de patrón mediterráneo.

Material y métodos

Sujetos

Reclutamos una muestra de 1.018 adultos caucásicos con obesidad, índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² no diabéticos y se analizó finalmente un total de 1.000 sujetos (fig. 1), el reclutamiento fue unicéntrico y de enero de 2017 a enero de 2022. Los 18 pacientes excluidos lo fueron por haber realizado un tratamiento dietético en los 6 previos

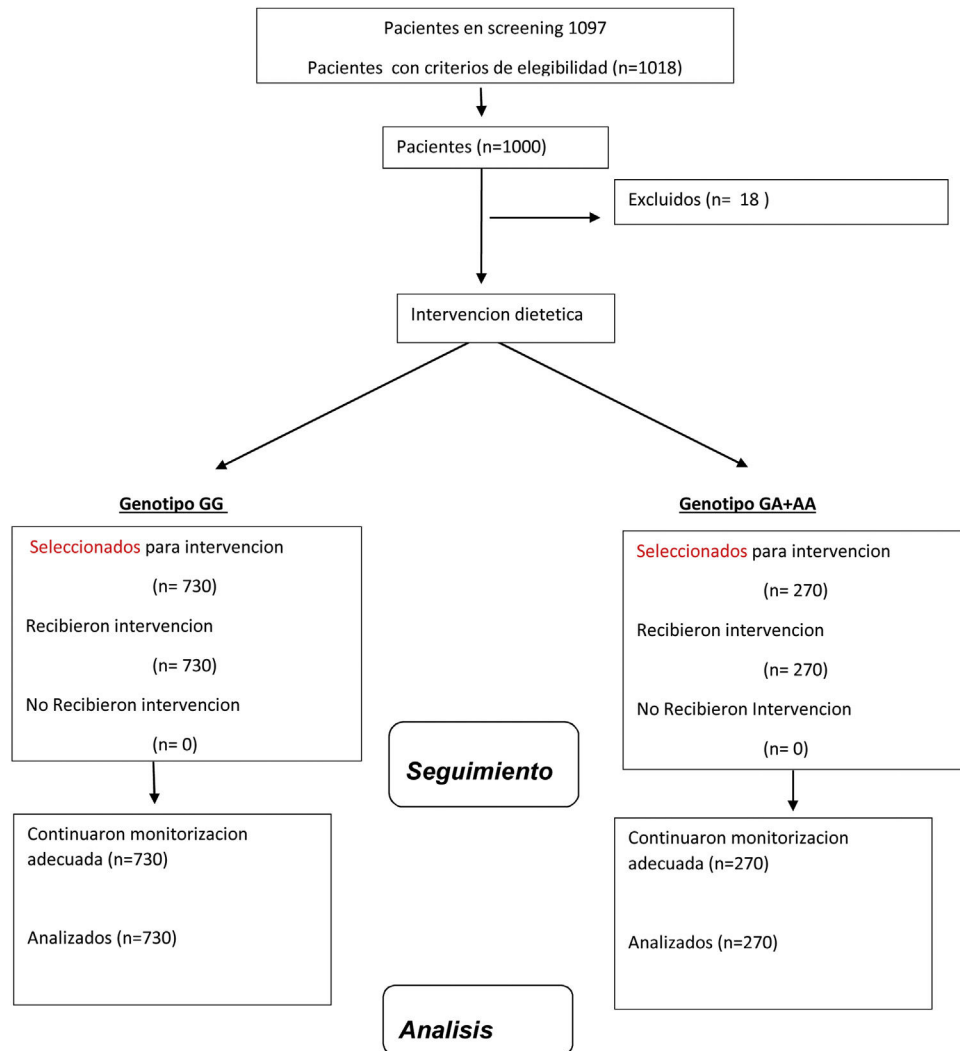


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes.

al inicio del estudio. Estos pacientes fueron reclutados de forma prospectiva con un método de muestreo no probabilístico consecutivo entre pacientes de médicos de atención primaria con obesidad. Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Central de Ética del HCUV. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Para la inclusión de estos pacientes se utilizaron los siguientes criterios; edad mayor de 18 años, IMC > 30 kg/m² y ausencia de dieta durante los tres meses previos al estudio. Los siguientes criterios se utilizaron como criterios de exclusión; eventos cardiovasculares durante los últimos 12 meses, antecedentes de diabetes mellitus, así como el uso de metformina, sulfonilureas, fármacos inhibidores de la dipeptidil tipo IV, tiazolidinedionas, insulina, análogos del receptor GLP-1, glucocorticoides, bloqueadores de los receptores de angiotensina, angiotensina inhibidores de la enzima convertidora, medicamentos psicoactivos y estatinas.

Procedimientos

Se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayunas (12 h) por punción venosa y se recogieron en tubos Vacutainer.

Los siguientes parámetros se determinaron en el tiempo basal y a las 12 semanas; glucosa basal en ayunas, proteína C reactiva, insulina, resistencia a la insulina (HOMA-IR), perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, concentración de triglicéridos plasmáticos) y niveles de adipocitoquinas circulantes (leptina, adiponectina y resistina). En los dos tiempos de estudio comentados anteriormente se determinaron los siguientes parámetros; masa grasa con impedancia, peso y presión arterial. La variante rs7139228 del gen *RETN* se evaluó en el momento basal.

Se utilizaron los criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATPIII) para diagnosticar en los sujetos la presencia de síndrome metabólico (SM)¹². El diagnóstico de SM requirió al menos tres de los siguientes datos; glucosa en ayunas elevada o tratamiento para diabetes mellitus, triglicéridos elevados (> 150 mg/dL) o tratamiento para hiperlipidemia, colesterol HDL bajo < 40 mg/dL (hombres) o < 50 mg/dL (mujeres), presión arterial sistólica o diastólica elevadas (> 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo) y perímetro de cintura aumentado (> 94 cm [hombres] o > 80 cm [mujeres]).

Genotipado del polimorfismo del gen *RETN* rs7139228

El ADN genómico se obtuvo a partir de leucocitos de sangre periférica con el *kit* comercial Vineo Extract DNA (Biorad CA, LA, EE. UU.), de acuerdo con el protocolo del fabricante. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real se realizó con 50 ng de este ADN genómico, 0,5 μ L de 100 μ M de cada cebador oligonucleotídico (cebador directo: 5'-ACGTTGGATGGCAAAGATTCTGATCTCGGG-3' y reverso 5'-ACGTTGGATGCCATCATTTTCAGCATGTATG-3'). El ADN se desnaturizó a 95 °C durante tres minutos; se realizaron 45 ciclos de desnaturización a 95 °C durante 15 s, y posteriormente a 59,3 °C durante 45 s. La PCR se realizó en un volumen final de 25 μ L que contenía 12,5 μ L de IQ supermix (Bio-Rad®, Hercules, CA) con ADN polimerasa TAq. Si ambas cadenas crecían en la muestra, esta muestra se clasificaba como heterocigota. Si solo crecía una hebra en una muestra, esta muestra se clasificaba como homocigota. El *software* del termociclador clasifica a cada paciente como homocigoto de tipo salvaje (GG), heterocigoto (GA) y homocigoto mutante (AA). Además, en cada reacción se incluyeron un control negativo y muestras de control que representaban todos los genotipos. El equilibrio de Hardy-Weinberg se determinó con una prueba estadística (χ^2). La variante del gen *RETN* estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,49$).

Determinaciones de laboratorio

El análisis bioquímico sérico de glucosa, insulina, proteína C reactiva, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se midió con el analizador COBAS INTEGRA 400 (Roche Diagnostic, Basilea, Suiza). El colesterol LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald (colesterol LDL = colesterol total - colesterol HDL - triglicéridos/5)¹³. Con base en los niveles de glucosa e insulina, la evaluación del modelo de homeostasis para el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) se obtuvo utilizando la siguiente ecuación (glucosa x insulina/22,5)¹⁴. Finalmente, todos los niveles de adipocinas se determinaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); resistina (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, República Checa) con una sensibilidad de 0,2 ng/mL con un rango normal de 4-12 ng/mL, leptina (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, EE. UU.) con una sensibilidad de 0,05 ng/mL y un rango normal de 10-100 ng/mL y adiponectina (R&D Systems, Inc., Minneapolis, EE. UU.) con una sensibilidad de 0,246 ng/mL y un rango normal de 8,65-21,43 ng/mL.

Presión arterial y parámetros antropométricos

La presión arterial se midió tres veces después de un tiempo de descanso de 10 min con un esfigmomanómetro de mercurio (Omrom, LA, CA, EE. UU.) y se promediaron los resultados.

El peso corporal se midió con una balanza con una precisión de 100 g (Omrom, LA, CA, EE. UU.) y el índice de masa corporal se calculó como peso (kg)/talla (m²), clasificando como pacientes con obesidad a aquellos con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m². También se

midió la circunferencia de la cintura con una cinta métrica (Tipo SECA, SECA, Birmingham, UK) (diámetro más estrecho entre el xifoides y la cresta iliaca). La masa grasa total se obtuvo por impedancia con una precisión de 5 g¹⁵ (EFG BIA 101 Anniversary, Akern, It). Se utilizó esta fórmula (0,756 altura²/resistencia) + (0,110 x masa corporal) + (0,107 x reactancia) - 5.463.

Intervención dietética

Los sujetos durante este estudio de intervención (12 semanas) recibieron asesoramiento individualizado por una única dietista ciega al resultado del polimorfismo evaluado sobre una dieta hipocalórica de perfil mediterráneo. Este aporte calórico se calculó restando 500 calorías al aporte calórico obtenido con la fórmula de Harris-Benedict en nuestra población con obesidad (2.018,4 \pm 99,7 kcal por día). El porcentaje objetivo de energía derivada de carbohidratos, grasas y proteínas en la dieta fue; (45,7% de hidratos de carbono, 34,4% de lípidos y 19,9% de proteínas). La distribución de grasas dietéticas en la dieta fue; 21,8% de grasas saturadas, 55,5% de grasas monoinsaturadas y 22,7% de grasas poliinsaturadas (7 g al día de ácidos grasos omega 6, 2 g al día de ácidos grasos omega 3 y una relación omega 6/omega 3 de 3,5). La dieta contenía los siguientes alimentos; aceite de oliva virgen extra (a razón de 30 mL/día) (Oli Duero, Matarromera, Sl), tres raciones de pescado a la semana, tres raciones de frutos secos a la semana, verduras y frutas frescas cuatro a cinco raciones al día. El seguimiento de la intervención dietética se realizó cada 14 días por un dietista, mediante llamada telefónica para aumentar la adherencia a la dieta y el seguimiento del protocolo. Todos los sujetos recibieron información para registrar sus ingestas durante tres días diferentes. Los registros fueron evaluados por un dietista mediante un programa de computadora en línea (<https://calcdieta.ienva.org/?lang=es> calculadora de dietas CIENC®). El programa de ejercicio físico recomendado consistía en un ejercicio aeróbico al menos tres veces por semana (60 min cada una, alcanzando un total de 180 min cada semana) y el paciente lo registraba de manera diaria en una cartilla personalizada.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias superiores a 1 ng/mL en los niveles de resistina circulante tras seguir la dieta con 90% de potencia y 5% de significación ($n = 1.000$). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables. Los datos se mostraron como promedio \pm desviación estándar. Las variables numéricas con distribución normal se analizaron con una prueba *t* de Student de dos colas. Las variables categóricas se evaluaron con la prueba de χ^2 , con corrección de Yates cuando fue necesario. Las variables no paramétricas se analizaron con la prueba *U* de Mann-Whitney. Las diferencias en variables antropométricas y bioquímicas entre los grupos de genotipos se probaron con análisis de la covarianza (ANCOVA) ajustado por edad, sexo, así como BMI inicial y presencia de SM. El análisis estadístico se realizó con los genotipos GA y AA combinados como grupo (genotipo de riesgo, portadores del alelo A) y el genotipo GG

como segundo grupo (genotipo salvaje, no portadores del alelo A), en un modelo dominante. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Resultados

Un total de 730 (73%) eran mujeres y 270 (27%) hombres ($n = 1.000$). La edad media del grupo fue de $51,2 \pm 5,2$ años, sin diferencias significativas de edad entre varones y mujeres ($51,4 \pm 5,1$ años vs. $51,0 \pm 4,1$ años: ns).

Tras el genotipado de los 1.000 sujetos con obesidad en función del polimorfismo rs7139228, la distribución del genotipo fue la siguiente: 850 sujetos con GG (84,8%), 146 sujetos con GA (14,6%) y cuatro sujetos con AA (0,4%). La frecuencia alélica fue G (0,92) y C (0,08). Al agrupar a los sujetos para realizar un análisis dominante, se obtuvieron las siguientes frecuencias: 850 sujetos con genotipo salvaje GG (84,8%), con un total de 613 mujeres (72%) y 237 hombres (28%) y un total de 150 (15,2%) sujetos con genotipo mutante (GA + AA), siendo 117 (78,8%) mujeres y 33 (21,2%) hombres.

Los pacientes siguieron las recomendaciones dietéticas y en ambos genotipos alcanzaron los objetivos de calorías y distribución de macronutrientes. La ingesta calórica total fue similar en ambos genotipos (GG vs. GA + AA) ($1.542,9 \pm 190,1$ vs. $1.495,1 \pm 119,1$ calorías/día; ns). El porcentaje de macronutriente en ambos grupos (GG vs. GA + A) fue similar: (carbohidratos; $36,0 \pm 3,1$ vs. $36,4 \pm 2,4\%$; $p = 0,24$), (grasas; $40,9 \pm 3,0$ vs. $41,0 \pm 2,9\%$; $p = 0,29$) y (proteínas; $23,1 \pm 2,9$ vs. $22,6 \pm 1,5\%$; $p = 0,33$), también. La distribución de las grasas de la dieta en ambos grupos de genotipo (GG vs. GA + AA) fue similar: (grasas monoinsaturadas; $57,9 \pm 4,1$ vs. $56,4 \pm 4,1\%$; $p = 0,41$), (grasas saturadas; $21,9 \pm 3,1$ vs. $23,9 \pm 2,1\%$; $p = 0,39$) y (grasas poliinsaturadas; $19,8 \pm 1,1$ vs. $20,1 \pm 1,9\%$; $p = 0,16$). El ejercicio basal fue similar en ambos grupos de genotipo (GG vs. GA + AA) ($120,9 \pm 21,4$ min/semana vs. $118,1 \pm 11,3$ min/semana: $p = 0,61$). No se detectaron diferencias a los tres meses ($125,1 \pm 11,3$ min/semana vs. $122,1 \pm 11,1$ min/semana: $p = 0,33$).

Tras el seguimiento de la dieta hipocalórica con patrón mediterráneo los siguientes parámetros disminuyeron; peso, IMC, masa grasa, presión arterial sistólica y perímetro de cintura. Estas modificaciones significativas fueron similares en ambos grupos de genotipos, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (tabla 1). En el grupo GG, la disminución de peso fue $-4,9 \pm 1,2$ kg (disminución de portadores del alelo A $-4,7 \pm 1,2$ kg; $p = 0,41$), IMC $-1,0 \pm 0,4$ kg/m² (disminución de portadores del alelo A $-0,8 \pm 0,2$ kg/m²: $p = 0,49$, masa grasa $-3,3 \pm 1,0$ kg (disminución de portadores del alelo A $-3,1 \pm 1,1$ kg; $p = 0,39$) y circunferencia de cintura la disminución fue $-9,0 \pm 2,0$ cm (disminución de portadores del alelo A $-8,6 \pm 2,3$ cm: $p = 0,38$). En los no portadores del alelo A, la disminución de la presión arterial sistólica fue de $-5,7 \pm 1,4$ mmHg (disminución en los portadores del alelo A $-5,0 \pm 2,0$ mmHg $p = 0,39$), similar por tanto en ambos grupos. No se detectaron diferencias en la presión arterial diastólica. Finalmente, no se detectaron diferencias entre los valores basales y postratamiento de los

parámetros antropométricos entre ambos genotipos GG vs. GA/AA.

La modificación tras la dieta en las variables bioquímicas no alcanzó la significación estadística en pacientes con el alelo A (tabla 2). En los no portadores del alelo A, los niveles de insulina, HOMA-IR, triglicéridos y proteína C reactiva disminuyeron. La disminución de estos parámetros en los no portadores del alelo A fue estadísticamente significativa; triglicéridos ($-22,9 \pm 4,9$ mg/dL: $p = 0,02$), PCR ($-2,7 \pm 0,4$ mg/dL: $p = 0,02$), insulina $-6,5 \pm 1,8$ mUI/L: $p = 0,02$) y HOMA-IR ($-2,2 \pm 0,8$: $p = 0,03$). Finalmente, se detectaron diferencias estadísticas en insulina y HOMA-IR entre los valores basales y postratamiento de las variables entre el genotipo del alelo mayor GG y el genotipo del alelo menor (GA + AA), siendo más elevados en estos últimos pacientes.

Los niveles de leptina disminuyeron de manera similar en ambos grupos después de la intervención dietética ($-28,3 \pm 4,9$ ng/dL en no portadores del alelo A frente a $-26,1 \pm 4,2$ ng/dL en portadores del alelo A: $p = 0,48$) (tabla 3). Los niveles de resistina disminuyeron en los no portadores del alelo A después de la intervención dietética ($-1,3 \pm 0,1$ ng/dL en los no portadores del alelo A frente a $-0,5 \pm 0,2$ ng/dL en los portadores del alelo A: $p = 0,01$), y no se modificaron en los portadores del alelo A. Los niveles de adiponectina se mantuvieron sin cambios en ambos grupos. Se detectaron diferencias en los niveles de resistina entre el tiempo basal y postratamiento entre ambos grupos de genotipo GG vs. GA/AA. Los valores de resistina fueron más altos en los portadores del alelo A que en los no portadores del alelo A.

Para analizar la relación entre los niveles de resistina, los genotipos SNP rs7139228 y la presencia de SM, se compararon los valores de resistina en ambos genotipos. Los niveles séricos de resistina fueron mayores en portadores del alelo A con SM (SM $4,9 \pm 0,4$ ng/mL vs. no SM $4,7 \pm 0,3$ ng/mL; $p = 0,03$), sin embargo, no existieron diferencias en los niveles séricos de resistina en pacientes no portadores del alelo A (SM $3,9 \pm 0,5$ ng/ml vs. no SM $3,5 \pm 0,8$ ng/mL; $p = 0,43$).

La prevalencia global de SM en la muestra fue de 52,1% (tabla 4). El porcentaje de pacientes con síndrome metabólico y sus diferentes componentes (obesidad central, niveles bajos de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, hipertensión o hiperglucemia) se muestran en la tabla 4. El porcentaje de sujetos con obesidad que presentaban hiperglucemia (OR = 1,65, IC 95% = 1,16-2,34; $p = 0,03$) y síndrome metabólico (OR = 1,49, IC 95% = 1,12-1,97; $p = 0,03$) fueron mayores en los no portadores del alelo A que en los portadores de este alelo de riesgo. Por otra parte, tras la intervención dietética, en los no portadores del alelo A disminuyó la prevalencia del síndrome metabólico (47,2 vs. 34,4%; $p = 0,01$) y la prevalencia de hiperglucemia (22,8% vs. 8,5%; $p = 0,02$), esta disminución no fue significativa en los pacientes portadores del alelo A (tabla 4).

Discusión

Este es el primer trabajo de investigación en la literatura que analiza los efectos de una dieta hipocalórica y la variante del gen *RETN* rs7139228 sobre la respuesta metabólica tras una pérdida de peso. En nuestro estudio analizando esta variante genética del gen *RETN*, hemos observado una

Tabla 1 Parámetros antropométricos basales y postintervención de obesidad y medición de la presión arterial (media \pm DE)

Parámetros	GG (n = 730)		GA + AA (n = 270)		Valor de p -Tiempo GG - Genotipo basales - Tiempo GA + AA - Genotipo 12 semanas
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
IMC (kg/m ²)	36,7 \pm 2,1	35,7 \pm 2,0*	36,6 \pm 1,5	35,8 \pm 1,7*	p = 0,02 p = 0,39 p = 0,02 p = 0,31
Peso (kg)	98,9 \pm 3,1	94,0 \pm 3,0\$	97,6 \pm 2,2	93,9 \pm 1,8\$	p = 0,01 p = 0,42 p = 0,01 p = 0,48
Masa grasa (kg)	41,7 \pm 2,1	36,6 \pm 2,0#	40,8 \pm 1,7	37,8 \pm 1,4#	p = 0,03 p = 0,29 p = 0,04 p = 0,31
CC (cm)	114,3 \pm 5,0	105,8 \pm 4,1&	112,9 \pm 2,1	105,8 \pm 2,0&	p = 0,02 p = 0,44 p = 0,01 p = 0,50
TAS (mmHg)	128,9 \pm 3,2	123,2 \pm 4,0**	128,1 \pm 4,0	123,1 \pm 3,1*	p = 0,01 p = 0,40 p = 0,01 p = 0,34
TAD (mmHg)	83,2 \pm 4,0	82,1 \pm 3,0	83,2 \pm 3,0	81,1 \pm 4,0	p = 0,50 p = 0,68 p = 0,61 p = 0,52

IMC: índice de masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; CC: circunferencia cintura.

Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$, en cada grupo de genotipo (* IMC, \$ peso, # masa grasa, & WC, ** TAS).

Análisis ANCOVA ajustado por sexo, edad, BMI inicial y presencia de SM. Primera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GG, segunda p, valor de p entre los genotipos GG frente a los valores basales de GA + AA, tercera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GA + AA, cuarta p, valor de p entre los genotipos GG vs. GA + AA postratamiento.

asociación significativa entre el alelo A de este SNP y una peor respuesta de la resistencia a la insulina, insulina basal, triglicéridos, proteína C reactiva y resistina circulante tras la pérdida de peso con un hipocalórico dieta mediterránea. Por otra parte, la pérdida de peso en los portadores del alelo A, no mejoró la prevalencia del SM ni de hiperglucemia. Por último, los pacientes con obesidad y portadores del alelo A, presentan peores niveles de insulina, HOMA-IR y resistina, así como mayor prevalencia de SM.

Como hemos referido previamente, el papel de la resistina en el metabolismo es controvertido y los estudios de intervención que evalúan la relación de esta molécula con algunos de los polimorfismos de su gen son muy escasos. Por ejemplo, algunos estudios han observado que los niveles de resistina están relacionados con la obesidad y

sus comorbilidades¹⁶ y otros estudios no han conseguido demostrar estas asociaciones¹⁷. Por otro lado, el efecto sobre los niveles de resistina de las intervenciones dietéticas u otras intervenciones que producen pérdida de peso también son escasos y contradictorios. Hay estudios con dietas hipocalóricas¹⁰ en los que los niveles de resistina no se han modificado tras la intervención dietética y la pérdida de peso secundaria. Sin embargo, otros estudios sí han demostrado una disminución de los niveles de resistina después de la pérdida de peso¹⁸ o incluso un aumento paradójico de los niveles séricos después de la pérdida de peso¹⁹. Como observamos, la respuesta biológica de la resistina es compleja, por ejemplo, un grupo de pacientes con obesidad tras una intervención quirúrgica con banda gástrica ajustable demostró una respuesta bifásica con una disminución

Tabla 2 Parámetros bioquímicos de niveles basales y postintervención (media \pm DE)

Parámetros	GG (n = 730)		GA + AA (n = 270)		
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
Glucosa (mg/dL)	103,1 \pm 4,0	99,9 \pm 3,1	101,9 \pm 2,2	97,1 \pm 4,3	p = 0,23 p = 0,39 p = 0,19 p = 0,41
Total colesterol (mg/dL)	206,1 \pm 8,7	190,2 \pm 7,2	204,9 \pm 5,1	192,1 \pm 7,1	p = 0,19 p = 0,58 p = 0,37 p = 0,35
LDL-colesterol (mg/dL)	129,9 \pm 5,3	121,2 \pm 4,1	127,1 \pm 4,1	120,1 \pm 3,0	p = 0,19 p = 0,48 p = 0,19 p = 0,41
HDL-colesterol (mg/dL)	52,5 \pm 4,2	53,4 \pm 3,2	54,3 \pm 3,0	55,8 \pm 3,1	p = 0,31 p = 0,40 p = 0,51 p = 0,50
Triglicéridos (mg/dL)	138,6 \pm 8,9	116,5 \pm 6,4#	130,1 \pm 10,1	120,9 \pm 14,2	p = 0,01 p = 0,61 p = 0,19 p = 0,49
Insulina (mUI/L)	16,6 \pm 1,3	10,1 \pm 2,0&	16,4 \pm 2,1+	13,9 \pm 2,1+	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,19 p = 0,03
HOMA-IR	4,9 \pm 0,8	2,7 \pm 1,1*	5,3 \pm 1,0++	4,9 \pm 0,8++	p = 0,03 p = 0,02 p = 0,11 p = 0,02
PCR (mg/dL)	6,4 \pm 1,0	3,8 \pm 1,2&	6,5 \pm 1,0	5,9 \pm 1,1	p = 0,02 p = 0,41 p = 0,28 p = 0,35

HOMA-IR (*homeostasis model assessment*); PCR: proteína C reactiva.

Diferencias estadísticas p < 0,05, en cada grupo de genotipo (triglicéridos # insulina & OMA IR * PCR&).

Diferencias estadísticas p < 0,05, entre diferentes genotipos (+ insulina, ++ HOMA-IR).

Análisis ANCOVA ajustado por sexo, edad, BMI inicial y presencia de SM. Primera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GG, segunda p, valor de p entre los genotipos GG frente a los valores basales de GA + AA, tercera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GA + AA, cuarta p, valor de p entre los genotipos GG vs. GA + AA postratamiento.

de los niveles de resistina inicialmente y un aumento al año de seguimiento²⁰. En estas respuestas tan dispares a la pérdida de peso, pueden estar involucrados, desde los nutrientes presentes en las dietas hipocalóricas utilizadas, así como también variantes genéticas del gen *RETN* que pueden modular las respuestas. Por ejemplo, Cabrera et al.²¹ demostraron que el nivel de resistina se asocia positivamente con la ingesta de grasas saturadas e inversamente con la ingesta de grasas monoinsaturadas. En un estudio de

intervención²², los niveles de resistina disminuyeron después de una intervención dietética suplementada con wakame y algarrobas. Curiosamente, sobre la base de diferentes componentes de la dieta mediterránea (ácidos grasos omega 3, ácidos grasos monoinsaturados, resveratrol, quercetina, etc.), se ha sugerido que las moléculas bioactivas de la dieta mediterránea pueden mejorar diferentes factores de riesgo cardiovascular a través de la modulación de la expresión de genes²³.

Tabla 3 Niveles basales y postintervención de adipocinas séricas (media \pm DE)

Parámetros	GG (n = 730)		GA + AA (n = 270)		
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
Resistina (ng/dL)	3,7 \pm 0,4	2,5 \pm 0,5**	4,8 \pm 0,3+	4,2 \pm 0,4+	p = 0,01 p = 0,02 p = 0,19 p = 0,02
Adiponectina (ng/dL)	30,2 \pm 8,1	34,2 \pm 3,1	29,9 \pm 7,0	34,4 \pm 5,1	p = 0,29 p = 0,52 p = 0,21 p = 0,51
Leptina (ng/dL)	98,2 \pm 8,6	70,2 \pm 8,1*	95,2 \pm 9,2	69,7 \pm 8,0*	p = 0,02 p = 0,48 p = 0,01 p = 0,43

Diferencias estadísticas $p < 0,05$, en cada grupo de genotipo (* leptina, ** resistina).

Diferencias estadísticas $p < 0,05$, entre diferentes genotipos (+ resistina).

Análisis ANCOVA ajustado por sexo, edad, BMI inicial y presencia de SM. Primera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GG, segunda p, valor de p entre los genotipos GG frente a los valores basales de GA + AA, tercera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GA + AA, cuarta p, valor de p entre los genotipos GG vs. GA + AA postratamiento.

Tabla 4 Síndrome metabólico y componentes del síndrome metabólico (SM)

Parámetros	GG n = 850		GA + AA n = 150		
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
(%) de SM	47,2%	34,4%**	59,6%*	52,9%*	p = 0,01 p = 0,03 p = 0,33 p = 0,02
(%) de obesidad central	50,1%	47,1%	50,8%	45,4%	p = 0,21 p = 0,23 p = 0,28 p = 0,32
(%) de hipertrigliceridemia	11,9%	9,5%	9,5%	7,3%	p = 0,23 p = 0,41 p = 0,29 p = 0,34
(%) niveles bajos de HDL colesterol	32,5%	27,1%	30,7%	25,9%	p = 0,12 p = 0,21 p = 0,32 p = 0,24
(%) de hipertensión	44,5%	29,8%	40%	26,4%	p = 0,18 p = 0,22 p = 0,31 p = 0,29
(%) de hiperglicemia	22,8	8,5%**	33,8%*	29,03%*	p = 0,02 p = 0,03 p = 0,32 p = 0,01

Los puntos de corte para los criterios de; obesidad central (perímetro de cintura > 80 cm en mujeres y > 94 en hombres), hipertensión (TA sistólica > 130 mmHg o TA diastólica > 85 mmHg o tratamiento específico), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dL o tratamiento específico) o hiperglicemia (glucosa plasmática en ayunas > 110 mg/dL o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada).

* $p < 0,05$ entre genotipos en un modelo dominante (GG vs. GA + AA).

** $p < 0,05$ dentro del mismo genotipo (GG vs. GA + AA).

Primera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GG, segunda p, valor de p entre los genotipos GG frente a los valores basales de GA + AA, tercera p, valor de p de la intervención dietética después de 12 semanas en el genotipo GA + AA, cuarta p, valor de p entre los genotipos GG vs. GA + AA postratamiento.

El papel de las variantes genéticas de este gen ha sido previamente evaluado, por ejemplo, en un trabajo¹¹ con una dieta hipocalórica de 1.500 calorías y una distribución de macronutrientes de 52% de calorías en forma de carbohidratos, 25% en forma de lípidos (50% grasas monoinsaturadas) y 23% en forma de proteínas se demostró una respuesta metabólica diferenciada basada en la variante genética rs10401670 del gen *RETN*. Estos resultados fueron similares con una dieta que alcanzó la misma restricción calórica, alrededor de 1.500 calorías, pero con un mayor porcentaje de grasa de 41% con 60% de grasas monoinsaturadas²⁴. La composición de esta última dieta es muy similar a la de nuestro actual estudio.

Un resultado relevante de nuestro trabajo es el aumento de los niveles de resistina en portadores del alelo A con peor estado metabólico (insulina y HOMA-IR). Se ha demostrado que la resistina induce la síntesis de citocinas inflamatorias en los macrófagos del tejido adiposo y que el estado inflamatorio induce la expresión del gen de la resistina²⁵, produciendo un círculo vicioso. Es bien sabido que el ambiente inflamatorio está involucrado en la patogenia de la resistencia a la insulina, y la resistina circulante podría vincular la inflamación y la resistencia a la insulina. Por ejemplo, se ha demostrado que la resistina eleva los niveles de TNF-alfa²⁶ y la resistina disminuye la secreción de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina²⁷. En nuestro presente trabajo de intervención, los sujetos con obesidad y portadores del alelo A no mejoraron los parámetros inflamatorios (PCR), la insulina y el HOMA-IR con la misma pérdida de peso que los no portadores del alelo de riesgo. La mejoría observada en los niveles de triglicéridos también puede estar relacionada con la mejora en el estado inflamatorio de los pacientes que se observa tras la pérdida de peso en los no portadores del alelo A. Este papel de la resistina como molécula inflamatoria se ha demostrado en otras patologías no relacionadas con la obesidad como la artritis reumatoide y el estado protrombótico²⁸.

El aumento de los niveles de resistina encontrados en nuestro estudio en los portadores del alelo A puede explicarse mediante varias teorías. El primero, se puede asociar a la unión específica de los factores de transcripción Sp1 y Sp3 a un elemento promotor que conduce a un aumento de la actividad promotora como se ha demostrado con otros SNP²⁹. En segundo lugar, esta variante genética puede estar en desequilibrio de ligamiento con otro SNP que modula la expresión de resistina. En tercer lugar, esta variante genética formaría parte de una secuencia de elementos reguladores que media en la unión de proteínas correguladoras implicadas en la regulación de la expresión del gen *RETN*. Finalmente, este SNP podría formar parte de una transcripción de micro-ARN, que regula la estabilidad de la transcripción de un gen involucrado en la fisiopatología del síndrome metabólico.

Por último, la relación de este SNP con la presencia de SM es interesante para detectar en nuestra práctica clínica a pacientes con obesidad y alto riesgo de desarrollar este síndrome. Esta relación se puede explicar a través de la elevación de los niveles de resistina de los pacientes portadores del alelo A, de este modo la resistina suprime la diferenciación de los adipocitos, lo que conduce a una sobrecarga de ácidos grasos y una alta lipotoxicidad al aumentar la producción de colesterol LDL y la degradación de los receptores de

LDL en los músculos y el tejido hepático, lo que conlleva un aumento de la presencia de síndrome metabólico³⁰. Y, en segundo lugar, la resistina circulante induce la resistencia a la insulina al disminuir la supresión de la gluconeogénesis en el hígado inducida por la insulina, así como los niveles altos de glucosa, al disminuir el transporte de glucosa en los músculos.

En nuestro trabajo podemos citar algunas limitaciones. En primer lugar, solo se ha evaluado una variante genética en el gen *RETN*. En segundo lugar, la falta de un grupo de control sin una intervención dietética para comparar el efecto de la pérdida de peso. En tercer lugar, son necesarios nuevos estudios para validar estos hallazgos en pacientes con sobrepeso, así como en pacientes diabéticos y otras poblaciones de alto riesgo. Finalmente, la corta duración de la intervención dietética no permite observar qué sucedería con los niveles de resistina y sus implicaciones durante un período más largo.

En resumen, existe una asociación del alelo A de la variante rs7139228 del gen de la resistina con una peor respuesta metabólica (insulina, HOMA-IR, triglicéridos y PCR) tras pérdida de peso con dieta hipocalórica de patrón mediterráneo. Además, la disminución de la prevalencia de síndrome metabólico e hiperglucemia en los portadores del alelo A fue no significativa, siendo pacientes con una mayor tasa de estas complicaciones. Son necesarios más estudios para evaluar la importancia de la presencia del alelo A en pacientes con obesidad, para detectar pacientes de alto riesgo metabólico y peor respuesta a la dieta hipocalórica y por tanto realizar una nutrición personalizada a nuestros pacientes.

Contribución de los autores

Daniel Antonio de Luis y Rocío Aller diseñaron el estudio y escribieron el artículo. Olatz Izaola y Rocío Aller realizaron evaluación nutricional. D. Primo y D. de Luis realizaron evaluación bioquímica

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307–12.
2. Di Raimo T, Azzara G, Corsi M, Cipollone D, Vasco VR, Businaro R. Adipokines and their involvement as a target of new drugs. *Aust J Pharm*. 2015;3:166–70.
3. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocrine J*. 2005;52:519–24.
4. Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005;25:569–1575.

5. Ortega L, Navarro P, Riestra P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Association of resistin polymorphisms with resistin levels and lipid profile in children. *Mol Biol Rep.* 2014;41:7659–64.
6. Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at –420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet.* 2004;75:678–86.
7. Onuma H, Tabara Y, Kawamura R, Ohashi J, Nishida W, Takata Y, et al. Plasma resistin is associated with single nucleotide polymorphisms of a possible resistin receptor, the decorin gene, in the general Japanese population. *Diabetes.* 2013;62:649–52.
8. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ, Mancini JG, Filion KB, et al. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med.* 2016;129:407–15.
9. Widmer RJ, Flammar AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128:229–38.
10. Antonio de Luis D, Aller R, Izaola O, Primo D, Bachiller R. The rs10401670 variant in resistin gene improved insulin resistance response and metabolic parameters secondaries to weight loss after a hypocaloric diet. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;14:14–8.
11. Antonio de Luis D, Izaola O, Primo D, Aller R, Pacheco D. Effect of two polymorphisms of the resistin gene (rs10401670 and rs1862513) on resistin levels and biochemical parameters in morbidly obese patients 1 year after a biliopancreatic diversion surgery. *Clin Nutr.* 2016;35:1517–21.
12. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
13. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502.
14. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homesotasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–4.
15. Pflutzner A, Langefeld M, Kunt T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab.* 2003;49:571–6.
16. Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:810–7.
17. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004;255:439e47.
18. 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;9:161e5.
19. Varady KA, Tussing L, Bhutani S, Braunschweig CL. Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolism.* 2009;58:1096–101.
20. Ellooui M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr.* 2009;98:1487–93.
21. Cabrera de León A, Almeida González D, González Hernández A, Domínguez Coello S, Marrugat J, Juan Alemán Sánchez J, et al. Relationships between serum resistin and fat intake, serum lipid concentrations and adiposity in the general population. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:454–62.
22. Moschen AR, Molnar C, Wolf A, Weiss H, Graziadei I, Kaser S, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol.* 2009;51:765–77.
23. Izaola O, Primo D, Rico Bargaúes D, Martín-Diana AB, Martínez Villaluenga C, Miranda J, et al. Effects of a snack enriched with carob and *Undaria pinnatifida* (wakame) on metabolic parameters in a double blind, randomized clinical trial in obese patients. *Nutr Hosp.* 2020 13;34:465–73.
24. Toledo E, Wang DD, Ruiz-Canela M, Clish CB, Razquin C, Zheng Y, et al. Plasma lipidomic profiles and cardiovascular events in a randomized intervention trial with the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:973–83.
25. de Luis D, Aller R, Izaola O, Primo D. Role of the rs10401670 variant in the resistin gene on the metabolic response after weight loss secondary to a high-fat hypocaloric diet with a Mediterranean pattern. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35:722–30, <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12975>.
26. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004;1:e45.
27. Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism.* 2008;57:494–501.
28. Kim KH, Zhao L, Moon Y, Kang C, Sul HS. Dominant inhibitory adipocytespecific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:6780–5.
29. Qi Q, Wang J, Li H, Yu Z, Ye X, Hu FB, et al. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:585–93.
30. El-Shal AS, Pasha HF, Rashad NM. Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. *Gene.* 2013;515:233–8.