



## ***Factores de riesgo implicados en la resistencia a la insulina: un análisis bibliográfico.***

Cesar Bolívar Vaca Salazar <sup>1</sup>, Genaro Christian Domínguez Arboleda <sup>2</sup>, Cesar Sebastián Quera San Miguel <sup>3</sup>, Eleany Maritza Quevedo Rodríguez <sup>4</sup>, Nayarit Maria Reyes Diaz <sup>5</sup>, Fernando Gabriel Guzmán Farfán <sup>6</sup>, Valeria del Rocío León Espinoza <sup>7</sup>, Edwin Stalin Lucas Baño <sup>8</sup>, Sandra Marianela Encalada Ortiz <sup>9</sup>, John Israel Galarza Mendoza <sup>10</sup>, Darling Lizbeth Dávila Burgos <sup>11</sup>, Emily Lilibeth Acosta Villao <sup>12</sup>

### **ARTICULO DE REVISIÓN**

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La resistencia a la insulina (RI) es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Varios factores fisiológicos, hormonales, genéticos, epigenéticos, ambientales y de estilo de vida pueden contribuir a su desarrollo. **Objetivo:** identificar los factores de riesgo asociados con la resistencia a la insulina. **Metodología:** Se revisaron estudios recientes que investigaron la relación entre estos factores y la resistencia a la insulina en diferentes poblaciones y contextos. Se analizaron los resultados de estos estudios para identificar patrones y asociaciones significativas. **Resultados:** Se encontró que la adiposidad visceral, la función muscular alterada y la esteatosis hepática son factores fisiológicos importantes en la resistencia a la insulina. Hormonas como el cortisol y el crecimiento, así como factores genéticos como PPAR $\gamma$ , IRS-1 y GRB14, también desempeñan roles significativos. Las modificaciones epigenéticas, la dieta, el ejercicio, la contaminación ambiental y el estrés inflamatorio y oxidativo también se relacionaron con la resistencia a la insulina. **Conclusiones:** Comprender estos factores es crucial para abordar la resistencia a la insulina y sus consecuencias, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Se necesita más investigación para elucidar completamente las complejas interacciones entre estos factores y desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.

**Palabras clave:** Resistencia a la insulina, adiposidad visceral, esteatosis hepática, hormonas, factores genéticos, epigenéticos, estilo de vida.

## Risk factors involved in insulin resistance: a bibliographic analysis.

### ABSTRACT

**Introduction:** Insulin resistance (IR) is a risk factor for cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Several physiological, hormonal, genetic, epigenetic, environmental and lifestyle factors can contribute to its development. **Objective:** identify risk factors associated with insulin resistance. **Methodology:** Recent studies that investigated the relationship between these factors and insulin resistance in different populations and contexts were reviewed. The results of these studies were analyzed to identify patterns and significant associations. **Results:** Visceral adiposity, altered muscle function and hepatic steatosis were found to be important physiological factors in insulin resistance. Hormones such as cortisol and growth, as well as genetic factors such as PPARG, IRS-1 and GRB14, also play significant roles. Epigenetic modifications, diet, exercise, environmental pollution, and inflammatory and oxidative stress were also linked to insulin resistance. **Conclusions:** Understanding these factors is crucial to addressing insulin resistance and its consequences, such as type 2 diabetes and cardiovascular disease. More research is needed to fully elucidate the complex interactions between these factors and develop effective prevention and treatment strategies.

**Keywords:** Insulin resistance, visceral adiposity, hepatic steatosis, hormones, genetic, epigenetic factors, lifestyle

**Instituição afiliada:** Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-6242-2976><sup>1</sup>, Universidad de Especialidades Espíritu Santo <https://orcid.org/0009-0005-6891-5084><sup>2</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-4582-4359><sup>3</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-6548-3116><sup>4</sup>, Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos <https://orcid.org/0009-0003-9075-5553><sup>5</sup>, Escuela Superior Politécnica del Litoral <https://orcid.org/0009-0008-0405-8185><sup>6</sup>, Universidad Tecnológica Ecotec <http://orcid.org/0009-0004-4573-5032><sup>7</sup>, Universidad de Guayaquil<sup>8</sup>, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-6659-9773><sup>9</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-1598-4027><sup>10</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-4718-1924><sup>11</sup>, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-5419-490X><sup>12</sup>

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 19 de Fevereiro e publicado em 09 de Abril de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p920-929>

**Autor correspondente:** Cesar Bolívar Vaca Salazar [dr.cesarvaca.90@mail.com](mailto:dr.cesarvaca.90@mail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUCCIÓN.**

En el ámbito de la salud y la medicina, la resistencia a la insulina ha generado un gran interés entre académicos, profesionales de la salud y la sociedad en general. Se ha convertido en un factor crucial en el desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y enfermedades cardiovasculares, lo que la convierte en un tema fundamental en la actualidad.

La importancia de investigar los factores de riesgo relacionados con la resistencia a la insulina radica en su impacto en la salud pública y el bienestar de la población. Comprender a fondo los mecanismos subyacentes a esta condición es crucial para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas que representan un desafío creciente para los sistemas de salud en todo el mundo.

A lo largo de los años, varios estudios han abordado la resistencia a la insulina desde diferentes perspectivas, generando una considerable cantidad de literatura científica al respecto. Sin embargo, dada la constante evolución en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, así como en las estrategias terapéuticas disponibles, es esencial llevar a cabo nuevas investigaciones que amplíen y actualicen nuestro conocimiento en este campo.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar detalladamente los factores de riesgo asociados con la resistencia a la insulina, con el fin de sintetizar y evaluar críticamente la evidencia más reciente disponible. Se pretende identificar las últimas tendencias, descubrimientos y controversias en este campo, proporcionando así una visión actualizada y global sobre un tema de gran relevancia en la actualidad.

## **METODOLOGIA.**

Para llevar a cabo este estudio de revisión sobre los factores de riesgo relacionados con la resistencia a la insulina, se siguió una metodología detallada y estructurada. En primer lugar, se llevaron a cabo búsquedas en bases de datos especializadas como PubMed, Scopus y Web of Science utilizando términos clave como "resistencia a la insulina", "factores de riesgo", "síndrome metabólico", entre otros. Se establecieron límites temporales para incluir estudios publicados en los últimos 10 años en inglés y español, con el objetivo de garantizar la relevancia y actualidad de la información recopilada. Los criterios de inclusión abarcaron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que trataran específicamente sobre los factores de riesgo asociados

con la resistencia a la insulina en poblaciones humanas. Se excluyeron estudios que no cumplieran con los objetivos específicos de la revisión o que presentaban un diseño metodológico deficiente.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **Factores de Riesgo en la Resistencia a la Insulina.**

#### **Factores Fisiológicos.**

Estudios recientes han destacado la importancia de la adiposidad visceral en la resistencia a la insulina. En EEUU investigaron la asociación entre el índice de obesidad visceral (VAI) y la resistencia a la insulina en adultos estadounidenses en el 2022, e encontraron que niveles más altos de VAI estaban significativamente asociados con resistencia a la insulina(1) . Por otro lado, en el mismo año examinaron la relación entre la distribución del tejido adiposo y la resistencia a la insulina en adolescentes obesos, descubriendo que la adiposidad visceral se correlacionaba positivamente con la secreción de insulina y la glucosa, así como con la inflamación, destacando su papel en las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad (2).

En el músculo esquelético, la resistencia a la insulina afecta el metabolismo general del cuerpo, aumentando la susceptibilidad a la esteatosis hepática y la adiposidad(3). La captación de glucosa muscular estimulada por la insulina es susceptible a la resistencia, atribuida a una translocación alterada de GLUT4(4). Además, la resistencia a la insulina en el músculo esquelético puede ser causada por defectos en la señalización de la insulina en niveles proximales, como las actividades de IRTK, IRS1, PI3K y AKT(5).

En el hígado, la resistencia a la insulina reduce la supresión de la producción hepática de glucosa y la estimulación de la síntesis de glucógeno inducida por la insulina, contribuyendo a la hiperglucemia(6). Se asocia con defectos en la supresión de la gluconeogénesis hepática y la estimulación de la síntesis de glucógeno(6,7). La resistencia a la insulina también se asocia con la esteatosis hepática y la hiperlipidemia(8).

La resistencia selectiva a la insulina es un fenómeno en el que algunas vías de la insulina responden menos, pero otras responden normalmente o aumentadas. Por ejemplo, en el hígado, la insulina no puede suprimir la producción hepática de glucosa pero estimula la lipogénesis, resultando en hiperglucemia, hiperlipidemia y esteatosis hepática(7,9). Este fenómeno puede deberse a diferencias en la sensibilidad de los sustratos de la fosforilación de AKT entre la gluconeogénesis y la lipogénesis, así como a la activación de diferentes vías de señalización de la insulina(10).

### **Factores Hormonales y Metabólicos.**

La hormona del crecimiento y el cortisol son dos hormonas clave que pueden influir en la resistencia a la insulina(11). Desempeñan un papel importante en la resistencia a la insulina y el metabolismo. En sujetos sanos, la insulina y el cortisol muestran una relación recíproca: la insulina inhibe la ingesta de alimentos, mientras que el cortisol estimula la ingesta(12,13). Los efectos del cortisol y la insulina sobre la ingesta de alimentos pueden estar mediados por la regulación del neuropéptido Y (NPY) hipotalámico(14). Además, los glucocorticoides pueden suprimir la secreción de insulina y reducir la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y los músculos(10).

En el hígado, los glucocorticoides promueven la gluconeogénesis y antagonizan las acciones de la insulina(7,9). En los músculos esqueléticos, los glucocorticoides pueden provocar atrofia y reducir la absorción de glucosa de la circulación(3).

En el tejido adiposo, los glucocorticoides inducen la lipólisis y la redistribución de grasa, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina(2). Estos efectos sinérgicos de los glucocorticoides y la insulina pueden tener implicaciones en el desarrollo del síndrome metabólico y otras enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina.

### **Factores Genéticos y Epigenéticos.**

En estudios para identificar genes causales de resistencia a la insulina (RI), se seleccionaron genes cercanos a los asociados con RI(15). Se generaron líneas de células con genes específicos desactivados y se evaluaron para fenotipos de RI. Se identificaron 12 genes relacionados con diferentes aspectos de la sensibilidad a la insulina, como PPARG, IRS-1, GRB14, MAP3K1, FST, PEPD y PDGFC, sugiriendo su implicación en la RI. Estos genes podrían ser importantes para comprender la resistencia a la insulina y las enfermedades asociadas, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (7,15).

Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, han emergido como reguladores clave en la expresión génica relacionada con la sensibilidad a la insulina(16). Investigaciones recientes han demostrado que cambios en la epigenética pueden influir en la respuesta del organismo a la insulina, lo que sugiere un papel importante de estos mecanismos en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus(15,17).

### **Factores Ambientales y Estilo de Vida.**

- La dieta, el ejercicio y el estrés son factores ambientales y de estilo de vida que pueden modular la sensibilidad a la insulina(18). Una alimentación equilibrada, la actividad física regular y la gestión del estrés son pilares fundamentales en la prevención y el manejo de la resistencia a la insulina(19). Estudios han demostrado que cambios en estos factores pueden tener un impacto significativo en la sensibilidad a la insulina y en la prevención de la diabetes tipo 2 (18).

La contaminación ambiental y la exposición a químicos también han sido asociadas con la resistencia a la insulina(20). Ciertas sustancias presentes en el medio ambiente, como los disruptores endocrinos, pueden interferir con el funcionamiento normal de la insulina y contribuir al desarrollo de resistencia(21). Es crucial investigar y comprender cómo estos factores ambientales pueden afectar la salud metabólica y qué medidas se pueden tomar para mitigar sus efectos negativos.

### **Factores Inflamatorios y Oxidativos.**

La inflamación crónica y el estrés oxidativo son procesos biológicos que han sido implicados en la patogénesis de la resistencia a la insulina(22). Estudios han demostrado que la presencia de una inflamación de bajo grado en el tejido adiposo y otros órganos puede interferir con la vía de señalización de la insulina, contribuyendo así al desarrollo de resistencia(2).

El estrés oxidativo, caracterizado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante del organismo, también puede desempeñar un papel en la resistencia a la insulina(23). La acumulación de productos de oxidación puede afectar negativamente la función de la insulina y promover la disminución de la sensibilidad a esta hormona.

La relación entre marcadores inflamatorios y la sensibilidad a la insulina ha sido objeto de numerosos estudios(24,25). Se ha observado que la presencia de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) y diversas citocinas proinflamatorias, se asocia con una menor sensibilidad a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar resistencia(25). Estos hallazgos sugieren que la inflamación sistémica puede ser un factor importante a considerar en la evaluación y manejo de la resistencia a la insulina.

## **CONCLUSIÓN.**

Varios factores fisiológicos, hormonales, genéticos, epigenéticos, ambientales y de estilo de vida están asociados con la resistencia a la insulina (RI). La adiposidad visceral, la función muscular alterada y la esteatosis hepática son ejemplos de factores fisiológicos que contribuyen

a la RI. Hormonas como el cortisol y el crecimiento, así como factores genéticos como PPAR $\gamma$ , IRS-1 y GRB14, también desempeñan roles importantes. Las modificaciones epigenéticas, la dieta, el ejercicio, la contaminación ambiental y el estrés inflamatorio y oxidativo son otros factores que pueden influir en la RI. Comprender estos factores es crucial para abordar la resistencia a la insulina y sus consecuencias, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

## REFERENCIAS.

1. Jiang K, Luan H, Pu X, Wang M, Yin J, Gong R. Association Between Visceral Adiposity Index and Insulin Resistance: A Cross-Sectional Study Based on US Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 22 de julio de 2022;13:921067. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9353944/>
2. Vajravelu ME, Kindler JM, Zemel BS, Jawad A, Koren D, Brar P, et al. Visceral adiposity is related to insulin sensitivity and inflammation in adolescents with obesity and mild sleep disordered breathing. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2022;35(8):1069-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9381000/>
3. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep* [Internet]. 10 de octubre de 2020;8(19):e14607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547588/>
4. van Gerwen J, Shun-Shion AS, Fazakerley DJ. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 28 de junio de 2023;51(3):1057-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10317183/>
5. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Curr Tissue Microenviron Rep* [Internet]. 21 de febrero de 2024; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s43152-024-00056-3>
6. Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 3 de noviembre de 2018;7(2):447-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369222/>
7. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J* [Internet]. enero de 2022;46(1):15-37. Disponible en:



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831809/>
8. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of Insulin Resistance and Atherogenic Dyslipidemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 28 de diciembre de 2019;7(4):362-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943204/>
  9. Chao HW, Chao SW, Lin H, Ku HC, Cheng CF. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 13 de enero de 2019;20(2):298. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359196/>
  10. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2022;18(9):540-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9116713/>
  11. Lundqvist MH, Pereira MJ, Almby K, Hetty S, Eriksson JW. Regulation of the Cortisol Axis, Glucagon, and Growth Hormone by Glucose Is Altered in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 14 de septiembre de 2023;109(2):e675-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10795937/>
  12. Janssen JAMJL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 25 de julio de 2022;23(15):8178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9331414/>
  13. Higgs JA, Quinn AP, Seely KD, Richards Z, Mortensen SP, Crandall CS, et al. Pathophysiological Link between Insulin Resistance and Adrenal Incidentalomas. *Int J Mol Sci* [Internet]. 14 de abril de 2022;23(8):4340. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032410/>
  14. Conde-Sieira M, Chivite M, Míguez JM, Soengas JL. Stress Effects on the Mechanisms Regulating Appetite in Teleost Fish. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 23 de octubre de 2018;9:631. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205965/>
  15. Chen Z, Yu H, Shi X, Warren CR, Lotta LA, Friesen M, et al. Functional Screening of Candidate Causal Genes for Insulin Resistance in Human Preadipocytes and Adipocytes. *Circulation Research* [Internet]. 31 de enero de 2020;126(3):330-46. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.119.315246>
  16. Klimczak S, Śliwińska A. Epigenetic regulation of inflammation in insulin resistance. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [Internet]. 15 de febrero de 2024;154:185-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108495212200266X>
  17. Liu J, Lang G, Shi J. Epigenetic Regulation of PDX-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2 de febrero de 2021;14:431-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7866918/>
  18. Silvestri E, Giacco A. Diet, Exercise, and the Metabolic Syndrome: Enrollment of the



- Mitochondrial Machinery. *Nutrients* [Internet]. 27 de octubre de 2022;14(21):4519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9656976/>
19. Teymoori F, Jahromi MK, Ahmadirad H, Daftari G, Mokhtari E, Farhadnejad H, et al. The association of dietary and lifestyle indices for insulin resistance with the risk of cardiometabolic diseases among Iranian adults. *Sci Rep* [Internet]. 17 de abril de 2023;13:6224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10110574/>
  20. Khalil WJ, Akeblersane M, Khan AS, Moin ASM, Butler AE. Environmental Pollution and the Risk of Developing Metabolic Disorders: Obesity and Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 17 de mayo de 2023;24(10):8870. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10219141/>
  21. Dagar M, Kumari P, Mirza AMW, Singh S, Ain NU, Munir Z, et al. The Hidden Threat: Endocrine Disruptors and Their Impact on Insulin Resistance. *Cureus* [Internet]. 2 de abril de 2024;15(10):e47282. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10656111/>
  22. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2023;24(9):7898. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/9/7898>
  23. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci* [Internet]. 18 de febrero de 2019;20(4):874. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413037/>
  24. Eboka-Loumingou Sakou RF, Longo-Mbenza B, Nkalla-Lambi M, Mokondjimobe E, Monabeka HG, Moukassa D, et al. Inflammatory biomarkers and prediction of insulin resistance in Congolese adults. *Heliyon* [Internet]. 2 de febrero de 2021;7(2):e06139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7889996/>
  25. Shahid R, Chu LM, Arnason T, Pahwa P. Association Between Insulin Resistance and the Inflammatory Marker C-reactive Protein in a Representative Healthy Adult Canadian Population: Results From the Canadian Health Measures Survey. *Can J Diabetes*. julio de 2023;47(5):428-34.