











Diabetes mellitus TIPO 2: rol de la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia en la etiopatogenia

Type 2 diabetes mellitus: Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the pathogeny

 Daniela Alexandra Quinde Pulla, MD¹  Adriana Pamela Cordero Neira, MD¹.  Diana Estefanía Salinas Sarmiento MD¹.  Guido Alexander Piedra Vásquez MD¹.  Manuel Antonio Fajardo Heredia, MD¹  Ana Belén Urgilés Cabrera, MD¹  Erika Milena Juncal Lliguisupa. Lcda².  Evelyn Alexandra Segarra Tenemea. Lcda²  Gloria de la Paz Naspud Rivera. Lcda²  Wilson Marcelo Siguencia Cruz, MgSc PHD³

¹Médico(a) General. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

²Enfermera. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico Especialidad Medicina de Familia. Coordinador Técnico Centro Salud San Pedro del Cebollar. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Wilson Marcelo Siguencia Cruz, Médico Especialidad Medicina de Familia. Coordinador Técnico Centro Salud San Pedro del Cebollar. República del Ecuador. Correo electrónico: wilsonsigue76@gmail.com

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706084>

Resumen

La diabetes mellitus tipos 2 (DM2) es un trastorno endocrino-metabólico altamente prevalente a nivel mundial, por lo que representa un grave problema de salud pública. Si bien su etiología es multifactorial, la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia (IR) figuran como un punto clave en la etiopatogenia de la enfermedad. Así pues, se ha descrito como ambos factores, en conjunto con altos niveles de glucosa plasmática, contribuyen directamente con el desarrollo de la DM2 y sus complicaciones. Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la IR son diversos, destacando entre ellos la inflamación crónica de bajo grado, las alteraciones en el perfil secretor de los adipocitos, los altos niveles de ácidos grasos libres, la glucotoxicidad, y la presencia de ciertas mutaciones genéticas. Ante tal problemática, la comunidad científica ha buscado estrategias preventivas no farmacológicas contra la IR. Evidencia clínica ha demostrado como las intervenciones nutricionales y la actividad física pueden mejorar el perfil inflamatorio, la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa plasmática en pacientes obesos, con IR o con DM2. Por lo tanto, es recomendable que la población en riesgo de padecer IR y DM2 mantengan un estilo de vida saludable que aminore las probabilidades de desarrollar dichas entidades clínicas. El objetivo del presente artículo de revisión es describir el rol de la IR y la hiperinsulinemia en la etiopatogenia de la DM2, así como exponer el abordaje preventivo no farmacológico contra la IR y la DM2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, insulinoresistencia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, etiopatogenia.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is an endocrine-metabolic disorder highly prevalent worldwide, which represents a severe public health problem. Although its etiology is multifactorial, hyperinsulinemia and insulin resistance (IR) are key points in the pathogeny of this disease. Both factors, along with elevated plasma glucose levels, have been described to contribute directly to the development of DM2 and its complications. The pathophysiologic mechanisms that lead to IR are diverse, chronic low-grade inflammation, alterations in the secretory profile of adipocytes, high levels of free fatty acids, glucotoxicity, and the presence of certain genetic mutations are notorious. Upon this situation, the scientific community has searched for preventive non pharmacological strategies against IR. Clinical evidence has demonstrated nutritional interventions and physical activity can improve the inflammatory profile, insulin sensitivity, plasma glucose control in obese patients, with IR or DM2. Thus, it is recommended that the population at risk of developing IR and DM2 maintain a healthy lifestyle to lower the probability of developing these entities. The objective of this review article is to describe the role of IR and hyperinsulinemia in the pathogeny of DM2, as well as describe the preventive non pharmacological approach against IR and DM2.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, pathogeny.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), uno de los trastornos endocrino-metabólicos más prevalentes a nivel mundial, es considerada como un importante problema de salud pública¹. Según la Organización Mundial de la Salud, más del 8,5% de la población ≥ 18 años de edad presentaba diabetes para el año 2014; mientras que, en el 2019, esta patología ocasionó 1,5 millones de muertes alrededor del mundo². No obstante, en algunas zonas geográficas, la prevalencia de la DM2 puede superar al 12% de la población³. A su vez, se estima que, aproximadamente, 462 millones de personas son afectadas por dicha enfermedad, lo que representa una prevalencia de 6.059 casos por cada 100.000 habitantes. Cabe mencionar que, la carga epidemiológica de la DM2 tiende a ser mayor en países desarrollados, y esta aumentará significativamente en todo el mundo para el 2030⁴.

De acuerdo con la Asociación Americana de la Diabetes (AAD), los pacientes con DM2 tienen un gasto de atención sanitaria 2,3 veces mayor que el resto de la población, observándose que, en los Estados Unidos, la diabetes ocasiona un impacto económico de \$ 327 billones anualmente⁵. Aunado a ello, se ha descrito como la DM2 disminuye la expectativa de vida de los pacientes, así como representa una enfermedad con alto impacto en el desarrollo psicosocial de estos^{6,7}. A su vez, los pacientes con DM2 presentan un alto riesgo de desarrollar complicaciones de origen micro- (neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética) y macrovascular (ictus, hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares), trastornos psiquiátricos, y otras enfermedades endocrinas⁸⁻¹⁰. Por otro lado, la etiopatogenia de la DM2 es compleja, y engloba factores de riesgo genéticos y ambientales como la obesidad, la inactividad física, el consumo alcohólico, el hábito tabáquico, y la presencia de patologías metabólicas como el síndrome metabólico, el síndrome de ovario poliquístico, entre otras^{11,12}.

En este sentido, los factores de riesgo antes mencionados se asocian con el desarrollo de insulinoresistencia (IR) e hiperinsulinemia, ambos elementos que se comportan como una piedra angular en la etiopatogenia de la DM2^{13,14}. En vista de ello, la comunidad científica ha resaltado como los cambios en el estilo de vida pueden considerarse las principales estrategias utilizadas para mejorar la sensibilidad a la insulina¹⁵. El objetivo del presente artículo de revisión es describir el rol de la IR y la hiperinsulinemia en la etiopatogenia de la DM2, así como exponer el abordaje preventivo no farmacológico contra la IR y la DM2.

Mecanismos etiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 2: papel de la insulinoresistencia e hiperinsulinemia

La DM2 es un trastorno metabólico que se caracteriza por conllevar a un estado hiperglucémico persistente o crónico asociado a la disfunción del funcionamiento de la célula

β pancreática¹⁶. En situaciones fisiológicas, el páncreas libera insulina según los requerimientos metabólicos del organismo; esta es una hormona polipeptídica de naturaleza anabólica, cuya función principal radica en la captación, la utilización y el almacenamiento de la glucosa plasmática en tejidos sensibles a la insulina como el hígado, el tejido muscular, y el tejido adiposo (TA)¹⁷.

En situaciones en las que el individuo presenta altos niveles de glucosa en sangre, el páncreas produce y libera insulina de manera exacerbada. No obstante, cuando esto ocurre de forma crónica, la célula β pancreática empieza a cambiar su funcionamiento y la liberación de insulina no da abasto para compensar la captación de la glucosa plasmática, lo que conlleva a estados hiperglucémicos que, a la larga, se relacionan con la sintomatología y las complicaciones de la DM2¹⁸. El déficit en la producción y liberación de insulina por la célula β pancreática se ve agravado por la hiperinsulinemia y la IR resultante^{19,20}. Diversos estudios preclínicos han demostrado como la hiperinsulinemia por altas concentraciones de glucosa plasmática puede conllevar a la IR hepática, muscular y del TA, contribuyendo así al estado hiperglucémico y al desarrollo de la DM2, posiblemente por cambios deletéreos en vías de señalización insulínicas²¹⁻²⁴.

Asimismo, las dietas hipercalóricas y la obesidad, además de ser uno de los principales contribuyentes de la hiperinsulinemia, promueven un estado metabólico e inflamatorio asociado con el desarrollo de la IR²⁵. Particularmente, la obesidad se caracteriza por la acumulación de grasa en depósitos viscerales. Esto se debe a que, una vez el tejido muscular y el hígado hayan almacenado suficiente glucosa en forma de glucógeno, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia conducen a que el resto de la glucosa plasmática vaya a vías lipogénicas asociadas con la hipertrofia de los adipocitos, una huella del TA de los pacientes obesos^{26,27}. El aumento de la masa grasa del TA se relaciona con un cambio en su transcriptoma y secretoma a uno proinflamatorio; esto viene acompañado de hipoxia tisular, procesos fibróticos del TA y la infiltración de células inmunitarias como macrófagos, linfocitos, neutrófilos, entre otras²⁸. Dichos cambios en el funcionamiento y la actividad secretora del TA se asocian con el desarrollo de la inflamación crónica de bajo grado, un proceso patogénico altamente relacionado con la IR y la DM2²⁹.

En esta misma línea, se ha descrito como los macrófagos con un fenotipo M1 (proinflamatorio) se encuentran en altas proporciones en el TA disfuncional de pacientes obesos, lo cual se relaciona significativamente con la inflamación crónica de bajo grado y la IR^{30,31}. La actividad desproporcionada de los macrófagos del TA disfuncional puede llevar a la liberación desmesurada de citocinas proinflamatorias al torrente sanguíneo, entre las que destacan la interleucina (IL)-6, la IL-1 β , y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ³². Estas citocinas se encuentran asociadas al desarrollo de IR mediante distintas vías. El TNF- α es capaz de activar vías de las kinasas activadas por mitógeno (MAPK) y, con ello, fosforilar el residuo Ser307, un sitio inhibitorio en el sustrato

del receptor de insulina (IRS)-1; conjuntamente, incrementa la expresión de la proteína tirosina fosfatasa (PTP1B), un regulador negativo de la señalización insulínica³³.

Por otro lado, la presencia crónica de IL-6 puede provocar un aumento en la expresión de supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3), un potente inhibidor de la señalización de la insulina, puesto que interrumpe la correcta fosforilación del receptor de esta hormona y del IRS-1³⁴. En cambio, la IL-1 β , además de disminuir la cantidad de IRS-1 en células sensibles a insulina y alterar la vía de señalización insulínica, es capaz de aminorar la expresión de transportadores de glucosa GLUT4, así como de inhibir su translocación a la membrana plasmática mediada por insulina³⁵. De tal modo, la liberación de las citocinas proinflamatorias previamente mencionadas puede alterar la actividad de los receptores de insulina y sus segundos mensajeros, conllevando a la disrupción de las acciones de esta hormona y, por ende, a desarrollar IR en órganos sensibles a ella. Cabe mencionar que, dichas citocinas también pueden ser liberadas por los adipocitos hipertróficos del TA disfuncional³⁶.

Del mismo modo, se ha evidenciado como los ácidos grasos libres (AGL) tienen un rol central en la etiopatogenia de la IR y la DM2³⁷. La captación inadecuada de glucosa en el músculo y la disfunción del TA conllevan a un incremento en la producción y la liberación de AGL al torrente sanguíneo, contribuyendo así al agravamiento de la IR. Al mismo tiempo, la inflamación de bajo grado en el TA disminuye la sensibilidad a la insulina, lo que reduce la supresión de la lipólisis en el tejido adiposo y, por lo tanto, un aumento en la liberación de AGL que empeoran el estado inflamatorio e IR del TA y otros tejidos^{38,39}. También, la IR en tejido hepático evita que haya un freno de la gluconeogénesis; esto conduce a un aumento exacerbado de los niveles glucosa plasmática que pueden empeorar la IR sistémica y a la disfunción de la célula β pancreática^{40,41}.

Adicionalmente, el TA disfuncional también se caracteriza por la liberación inadecuada de ciertas adipocinas asociadas a la IR y la DM2. Entre estas destaca la leptina, una hormona cuya liberación es directamente proporcional a la masa grasa del TA. Por tal motivo, los pacientes obesos tienden a presentar altos niveles séricos de leptina, lo que se correlaciona positivamente con la IR y la DM2^{42,43}. Esto puede deberse a que la leptina funciona como una inhibidora de las acciones de la insulina⁴⁴. Por otro lado, bajos niveles de adiponectina, una hormona liberada por el TA, se consideran como un factor de riesgo para desarrollar DM2⁴⁵⁻⁴⁷. Los mecanismos subyacentes a eso podrían deberse a que, una vez liberada por el TA, la adiponectina se une a sus receptores AdipoR1 y AdipoR2, lo que activa a la quinasa dependiente de monofosfato de adenosina (AMPK) y a los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR)- α , ambos puntos importantes de procesos de señalización intracelular asociados a un aumento de la sensibilidad a la insulina⁴⁸⁻⁵⁰; por tanto, un deceso en los niveles de adiponectina pueden conllevar a la IR y, en consecuencia, dar pie a la patogenia de la DM2.

Por otro lado, existen diversos factores genéticos implicados en el funcionamiento de la señalización insulínica que se han relacionado con la DM2. Estudios han demostrado como mutaciones y polimorfismos de genes de los transportadores de glucosa (SLC2A2 que codifica para GLUT2), de enzimas implicadas en la vía de señalización de la insulina y del receptor de insulina (INSR) se asocian con la disfunción de las células β pancreáticas, la IR y la DM2⁵¹⁻⁵³. De esta forma, es claro como existen diversos factores modificables (estilo de vida) y no modificables (mutaciones genéticas) que pueden generar cambios metabólicos que colaboran con el inicio de la IR y la hiperinsulinemia, dos procesos patológicos no excluyentes entre sí, los cuales han demostrado comportarse como disparadores claves en la patogénesis de la DM2.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2: combatiendo la insulinorresistencia

En la actualidad, existen diferentes estrategias terapéuticas y preventivas no farmacológicas que permiten contrarrestar la IR; entre estas destacan la modificación de los hábitos alimentarios y la actividad física. En vista que las comidas hipercalóricas, la dieta occidental y malos hábitos alimentarios se asocian con la IR⁵⁴, es recomendable que los individuos con riesgo de padecer esta entidad disminuyan su consumo de proteínas animales y aumenten las raciones de vegetales en cada comida⁵⁵. Igualmente, se ha demostrado como la ingesta de alimentos con bajo contenido calórico, saturación de grasas e índice glicémico se relaciona con una mayor sensibilidad a la insulina⁵⁶.

A su vez, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) es beneficioso en los pacientes con IR, pues se ha evidenciado como son capaces de mejorar el perfil inflamatorio de los individuos y la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular^{57,58}. En concordancia, estudios han demostrado como la dieta mediterránea, un patrón alimenticio basado en la ingesta de vegetales, granos y alimentos ricos en PUFAs, es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina⁵⁹. Curiosamente, el ayuno intermitente también figura como una herramienta contra la IR. Estudios clínicos han reportado como el ayuno intermitente pueden aminorar los niveles de leptina, TNF- α , glucosa en ayunas, insulina en ayunas, disminuir la IR, y aumentar las concentraciones plasmáticas de adiponectina^{15,60,61}. De tal manera, el abordaje nutricional puede considerarse como una herramienta capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, puesto que, además de modular los niveles plasmáticos de la misma, es capaz de actuar contra ciertos factores inflamatorios asociados a la patogenia de la IR y la DM2.

Similarmente, se ha observado como el ejercicio físico en pacientes obesos se asocia con una mejoría del perfil inflamatorio sistémico y los niveles circundantes de adipocinas asociadas con la disrupción de la señalización insulínica, así como con una reducción de la IR⁶²⁻⁶⁵. En sumatoria, se ha descrito como la dosis de actividad física se relaciona

significativamente con la mejora de la sensibilidad a la insulina⁶⁵. Un meta-análisis de 11 artículos demostró que (440 individuos en el grupo de intervención y 406 controles), los pacientes con DM2 sometidos a régimen de actividad física aeróbica presentaban niveles significativamente menores de insulina en ayuna, homeostatic model assessment (HOMA-IR) glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁶⁶.

Los mecanismos subyacentes a las propiedades sensibilizadoras de la insulina de la actividad física se basan en: la reducción de la dependencia de la insulina para la entrada de la glucosa a las células, un aumento de la actividad de la AMPK y la traslocación del GLUT4 a la membrana celular de las células musculares, es decir, el ejercicio mejora la señalización insulínica y la captación de glucosa por los tejidos sensibles a insulina^{67,68}. En este sentido, la actividad física regular destaca como una estrategia para prevenir o mejorar la IR y, por ende, disminuir el riesgo de desarrollar DM2.

Conclusiones

La DM2 es un trastorno endocrino-metabólico altamente prevalente a nivel mundial, por lo que representa un grave problema de salud pública. Si bien su etiología es multifactorial, la hiperinsulinemia y la IR figuran como un punto clave en la etiopatogenia de la enfermedad. Así pues, se ha descrito como ambos factores, en conjunto con altos niveles de glucosa plasmática, contribuyen directamente con el desarrollo de la DM2 y sus complicaciones. Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la IR son diversos, destacando entre ellos la inflamación crónica de bajo grado, las alteraciones en el perfil secretor de los adipocitos, los altos niveles de AGL, la glucotoxicidad, y la presencia de ciertas mutaciones genéticas. Ante tal problemática, la comunidad científica ha buscado estrategias preventivas no farmacológicas contra la IR. Evidencia clínica ha demostrado como las intervenciones nutricionales y la actividad física pueden mejorar el perfil inflamatorio, la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa plasmática en pacientes obesos, con IR o con DM2. Por lo tanto, es recomendable que la población en riesgo de padecer IR y DM2 mantengan un estilo de vida saludable que aminore las probabilidades de desarrollar dichas entidades clínicas.

Referencias

- Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency!. *Oman Med J*. 2017;32(3):177-179. doi:10.5001/omj.2017.34.
- World Health Organization. Diabetes [Internet]. [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- El-Kebbi IM, Bidikian NH, Hneiny L, Nasrallah MP. Epidemiology of type 2 diabetes in the Middle East and North Africa: Challenges and call for action. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 15 de septiembre de 2021 [citado 7 de febrero de 2022];12(9):1401-25. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v12/i9/1401.htm>.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(1):107-111. doi:10.2991/jegh.k.191028.001.
- American Diabetes Association. The cost of diabetes | ada [Internet]. [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/resources/statistics/cost-diabetes>.
- Penckofer S, Ferrans CE, Velsor-Friedrich B, Savoy S. The psychological impact of living with diabetes: women's day-to-day experiences. *Diabetes Educ*. 2007;33(4):680-690. doi:10.1177/0145721707304079.
- Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder-Huszla S, Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. *Arch Public Health* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 7 de febrero de 2022];79(1):110. Disponible en: <https://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-021-00632-1>.
- Silva EFF, Ferreira CMM, Pinho L. Risk factors and complications in type 2 diabetes outpatients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017 Jul;63(7):621-627. doi: 10.1590/1806-9282.63.07.621. PMID: 28977088.
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167. Published 2018 Mar 11. doi:10.1155/2018/3086167.
- Hajek T, McIntyre R, Alda M. Bipolar disorders, type 2 diabetes mellitus, and the brain. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Jan;29(1):1-6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000215. PMID: 26575297.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127. Published 2018 Mar 20. doi:10.1371/journal.pone.0194127.
- Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):17-23. doi: 10.1097/00005082-200201000-00003. PMID: 11800065.
- Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc*. 2019;3(9):1727-1747. Published 2019 Jul 24. doi:10.1210/js.2019-00065.
- Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):778-9. doi: 10.2337/db12-0073. PMID: 22442298; PMCID: PMC3314346.
- Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb 3;7(1):3. doi: 10.1186/s40842-020-00116-1. PMID: 33531076; PMCID: PMC7856758.
- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and

- Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.
18. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39.
 19. Morita I, Tanimoto K, Akiyama N, Naya N, Fujieda K, Iwasaki T, Yukioka H. Chronic hyperinsulinemia contributes to insulin resistance under dietary restriction in association with altered lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;312(4):E264-E272. doi: 10.1152/ajpendo.00342.2016. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143857.
 20. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care.* 2008 Feb;31 Suppl 2:S262-8. doi: 10.2337/dc08-s264. PMID: 18227495.
 21. Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, Tsang AH, Jöhren O, Müller-Fielitz H, Landgraf D, Naujokat N, van der Horst GT, Oster H. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 May 15;304(10):E1053-63. doi: 10.1152/ajpendo.00512.2012. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23531614.
 22. Ghadieh HE, Russo L, Muturi HT, Ghanem SS, Manaserh IH, Noh HL, Suk S, Kim JK, Hill JW, Najjar SM. Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific Ceacam1 deletion independently of lipolysis. *Metabolism.* 2019 Apr;93:33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.008. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30664851; PMCID: PMC6401268.
 23. Lee Y, Fluckey JD, Chakraborty S, Muthuchamy M. Hyperglycemia- and hyperinsulinemia-induced insulin resistance causes alterations in cellular bioenergetics and activation of inflammatory signaling in lymphatic muscle. *FASEB J.* 2017 Jul;31(7):2744-2759. doi: 10.1096/fj.201600887R. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28298335; PMCID: PMC5471512.
 24. Turner MC, Martin NRW, Player DJ, Ferguson RA, Wheeler P, Green CJ, Akam EC, Lewis MP. Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells. *J Mol Endocrinol.* 2020 Apr;64(3):125-132. doi: 10.1530/JME-19-0169. PMID: 31990657.
 25. Kahn, S., Hull, R. & Utzschneider, K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840–846 (2006). <https://doi.org/10.1038/nature05482>.
 26. Assimacopoulos-Jeannet F, Brichard S, Rencurel F, Cusin I, Jeanrenaud B. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. *Metabolism.* 1995 Feb;44(2):228-33. doi: 10.1016/0026-0495(95)90270-8. PMID: 7869920.
 27. Fryk E, Olausson J, Mossberg K, Strindberg L, Schmelz M, Brogren H, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine* [Internet]. marzo de 2021 [citado 9 de febrero de 2022];65:103264. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396421000578>.
 28. Bermúdez V, Durán P, Rojas E, Díaz MP, Rivas J, Nava M, Chacín M, Cabrera de Bravo M, Carrasquero R, Ponce CC, Górriz JL, D Marco L. The Sick Adipose Tissue: New Insights Into Defective Signaling and Crosstalk With the Myocardium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 15;12:735070. doi: 10.3389/fendo.2021.735070. PMID: 34603210; PMCID: PMC8479191.
 29. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):98-104. doi:10.1900/RDS.2007.4.98.
 30. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des.* 2008;14(12):1225-30. doi: 10.2174/138161208784246153. PMID: 18473870.
 31. McNally AK, Anderson JM. Macrophage fusion and multinucleated giant cells of inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2011;713:97-111. doi: 10.1007/978-94-007-0763-4_7. PMID: 21432016.
 32. Orr JS, Puglisi MJ, Ellacott KL, Lumeng CN, Wasserman DH, Hasty AH. Toll-like receptor 4 deficiency promotes the alternative activation of adipose tissue macrophages. *Diabetes.* 2012 Nov;61(11):2718-27. doi: 10.2337/db11-1595. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22751700; PMCID: PMC3478520.
 33. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem.* 2008 Jul;114(3):183-94. doi: 10.1080/13813450802181047. Erratum in: *Arch Physiol Biochem.* 2009 May;115(2):117. PMID: 18629684.
 34. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(3):229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712. PMID: 29199608.
 35. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology.* 2007 Jan;148(1):241-51. doi: 10.1210/en.2006-0692. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17038556; PMCID: PMC1971114.
 36. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:139239. Published 2013 Dec 22. doi:10.1155/2013/139239.
 37. Shetty S, Kumari S. Fatty acids and their role in type 2 diabetes (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2 de mayo de 2021 [citado 8 de febrero de 2022];22(1):706. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10138>.
 38. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2021 Jul 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>.
 39. Liu L, Mei M, Yang S, Li Q. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:418185. doi:10.1155/2014/418185.
 40. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med.* 2009 Dec;26(12):1185-92. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x. PMID: 20002468.
 41. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poutout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004 Feb;53 Suppl 1:S119-24. doi: 10.2337/diabetes.53.2007.s119. PMID: 14749276.
 42. Osegbé I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med.* 2016;15(1):14-19. doi:10.4103/1596-3519.158524.

43. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. doi:10.1038/aps.2018.40.
44. Paz-Filho G, Mastroradi C, Wong ML, Licinio J. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 3):S549-S555. doi:10.4103/2230-8210.105571.
45. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA [Internet].* 8 de julio de 2009 [citado 8 de febrero de 2022];302(2):179. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.976>.
46. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913. doi:10.1155/2014/658913.
47. Wang Y, Meng RW, Kunutsor SK, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):406. Published 2018 Jan 10. doi:10.1038/s41598-017-18709-9.
48. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2764-2772. doi:10.1172/JCI67227.
49. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23266767.
50. Haluzík MM, Haluzík M. PPAR-alpha and insulin sensitivity. *Physiol Res.* 2006;55(2):115-22. Epub 2005 May 24. PMID: 15910175.
51. Mambiya M, Shang M, Wang Y, Li Q, Liu S, Yang L, et al. The play of genes and non-genetic factors on type 2 diabetes. *Front Public Health [Internet].* 19 de noviembre de 2019 [citado 9 de febrero de 2022];7:349. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00349/full>.
52. Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2002 Feb;2(1):83-95. doi: 10.1007/s11892-002-0063-9. PMID: 12643127.
53. Sethi A, Foulds N, Ehtisham S, Ahmed SH, Houghton J, Colclough K, Didi M, Flanagan SE, Senniappan S. Heterozygous Insulin Receptor (INSR) Mutation Associated with Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycaemia and Familial Diabetes Mellitus: Case Series. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Nov 25;12(4):420-426. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0106. Epub 2020 Jan 28. Erratum in: *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021 Jun 2;13(2):249. PMID: 31989990; PMCID: PMC7711633.
54. Melo BF, Sacramento JF, Ribeiro MJ, Prego CS, Correia MC, Coelho JC, Cunha-Guimaraes JP, Rodrigues T, Martins IB, Guarino MP, Seiça RM, Matafofe P, Conde SV. Evaluating the Impact of Different Hypercaloric Diets on Weight Gain, Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and its Comorbidities in Rats. *Nutrients.* 2019 May 28;11(6):1197. doi: 10.3390/nu11061197. PMID: 31141900; PMCID: PMC6627141.
55. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Pedre-Piñeiro AM. Effect of diet composition on insulin sensitivity in humans. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Oct;33:29-38. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.05.014. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31451269.
56. Mirabelli M, Russo D, Brunetti A. The Role of Diet on Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2020;12(10):3042. Published 2020 Oct 4. doi:10.3390/nu12103042.
57. Jans A, Konings E, Goossens GH, Bouwman FG, Moors CC, Boekschoten MV, Afman LA, Müller M, Mariman EC, Blaak EE. PUFAs acutely affect triacylglycerol-derived skeletal muscle fatty acid uptake and increase postprandial insulin sensitivity. *Am J Clin Nutr.* 2012 Apr;95(4):825-36. doi: 10.3945/ajcn.111.028787. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22338035.
58. Wei Y, Meng Y, Li N, Wang Q, Chen L. The effects of low-ratio n-6/n-3 PUFA on biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2021 Jan 7;12(1):30-40. doi: 10.1039/d0fo01976c. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232407.
59. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zampelas A, Chrysohou C, Stefanadis C. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis.* 2007 Sep 19;6:22. doi: 10.1186/1476-511X-6-22. PMID: 17880675; PMCID: PMC2045655.
60. Kim K-H, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res.* 2017;27(11):1309-26.
61. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt A):1871-8.
62. Khoo J, Dhamodaran S, Chen D-D, Yap S-Y, Chen RY-T, Tian RH-H. Exercise-Induced Weight Loss is More Effective than Dieting for Improving Adipokine Profile, Insulin Resistance, and Inflammation in Obese Men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015;25(6):566-75.
63. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Neamatallah ZA, AlKhateeb AM, AlFawaz SS. Weight reduction ameliorates inflammatory cytokines, adipocytokines and endothelial dysfunction biomarkers among Saudi patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci.* 2020;20(3):1329-36.
64. Elloumi 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 Oslo Nor* 1992. 2009;98(9):1487-93.
65. Dubé JJ, Allison KF, Rousson V, Goodpaster BH, Amati F. Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(5):793-799. doi:10.1249/MSS.0b013e31823f679f.
66. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, Gundmi S, Jadhav R. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019 Mar;62(2):98-103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30553010.
67. Whillier S. Exercise and Insulin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:137-150. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_9. PMID: 32342455.
68. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017;2(1):e000143. Published 2017 Mar 1. doi:10.1136/bmjsem-2016-000143+.