



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**INSULINORRESISTENCIA Y ALTERACIÓN DEL
METABOLISMO LIPÍDICO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

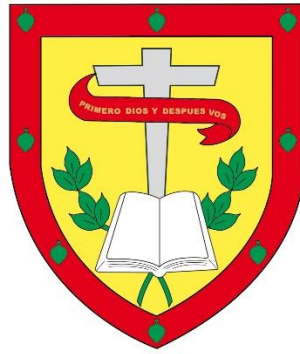
AUTOR: LESLY MARCELA VERDUGO CALLE

DIRECTOR: DRA. NURY LISSIE DEVIA SOLIS

AZOGUES- ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**INSULINORRESISTENCIA Y ALTERACIÓN DEL
METABOLISMO LIPÍDICO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: LESLY MARCELA VERDUGO CALLE

DIRECTOR: DRA. NURY LISSIE DEVIA SOLIS

AZOGUES – ECUADOR

2024

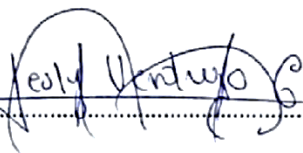
DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Lesly Marcela Verdugo Calle portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0303118830**. Declaro ser el autor de la obra: **"Insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 05 de marzo de 2024

F: 

Lesly Marcela Verdugo Calle

C.I. 0303118830



CERTIFICACIÓN DEL TUTOR/ DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: “Insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico”, realizado por el señorita estudiante Lesly Marcela Verdugo Calle, con documento de identidad: **0303118830**, previo a la obtención del título de Médica ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 05 marzo del 2024

Dra. Nury Lissie Devia Solis
TUTOR/DIRECTOR

DEDICATORIA

A mi madre Nelly y a mis hermanas (Cami y Vane) y todas las personas que me acompañaron en este proceso, están en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme cumplir mi sueño, a mi madre Nelly por su apoyo incondicional, mis hermanas que son fuente de inspiración para mejorar cada día. A mi tutora por sus consejos y apoyo en este proyecto. Y a todos los que aportaron en mi formación académica.

Insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico.

Lesly Marcela Verdugo Calle, Nury Lissie Devia Solis

Universidad Católica de Cuenca, lmverdugoc30@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Cuando existen alteraciones en donde la sensibilidad a la insulina se ve comprometida se desarrolla un estado de resistencia a la insulina (RI), donde la captación de glucosa se ve afectada. Existen varias hipótesis para explicar los mecanismos responsables de esta alteración en personas con obesidad. Se ha descrito una asociación entre estas (insulinorresistencia y obesidad) y estudios han identificado a la obesidad como un factor de riesgo causal de insulinorresistencia, estos aspectos mencionan que esta relación incluye la inflamación crónica de bajo grado, la disfunción de diferentes orgánulos celulares (retículo endoplasmático, mitocondrias), la acumulación tisular ectópica de los lípidos tóxicos en los diferentes tejidos del cuerpo y alteración en los componentes lipídicos (aumento de las lipoproteínas de baja densidad y disminución de las lipoproteínas de alta densidad). **Objetivo:** describir los mecanismos de producción de insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico en el paciente con obesidad. **Metodología:** Se realizó una revisión documental, descriptiva que incluyó revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales publicados en español o inglés durante los últimos 5 años, que aborden la insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico en pacientes con obesidad. **Resultados:** Se identificó que la obesidad genera un ambiente proinflamatorio debido al exceso de lípidos y disfunción del tejido adiposo lo que inhibe las vías de señalización de la insulina. Además, la disfunción de los orgánulos se debe al aumento de lípidos tóxicos (ceramidas y diacilglicerol) y especies reactivas de oxígeno que influyen a nivel de mecanismos inflamatorios activando factores que inhiben la respuesta insulínica.

Palabras clave: Insulinorresistencia, metabolismo lipídico, obesidad, inflamación

ABSTRACT

There are alterations where insulin sensitivity is compromised, and insulin resistance (IR) develops, affecting glucose uptake. There are several hypotheses to explain the mechanisms responsible for this alteration in people with obesity. An association between these -insulin resistance and obesity- has been described, and studies have identified obesity as a causal risk factor for insulin resistance. These aspects mention that this relationship includes chronic low-grade inflammation, dysfunction of different cellular organelles (endoplasmic reticulum, mitochondria), ectopic tissue accumulation of toxic lipids in different body tissues, and alteration of lipid components (increased low-density lipoproteins and decreased high-density lipoproteins). **Objective:** To describe the mechanisms of insulin resistance production and alteration of lipid metabolism in patients with obesity. **Methodology:** A descriptive documentary review was conducted, including systematic reviews, meta-analyses, and experimental studies published in Spanish or English in the last five years, addressing insulin resistance and alteration of lipid metabolism in patients with obesity. **Results:** It was identified that obesity generates a proinflammatory environment due to excess lipids and adipose tissue dysfunction, inhibiting insulin signaling pathways. Additionally, organelle dysfunction is due to increased toxic lipids (ceramides and diacylglycerol) and reactive oxygen species that influence inflammatory mechanisms by activating factors that inhibit insulin response.

Keywords: Insulin resistance, lipid metabolism, obesity, inflammation

ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD	I
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR/ DIRECTOR.....	II
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO	IV
Resumen	V
Abstract.....	VI
Introducción	1
Objetivos	11
Metodología	11
Discusión.....	27
Conclusión	28
Referencias.....	29
Anexos	33
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	38

Introducción

La insulina una hormona peptídica secretada por las células beta pancreáticas, cuya principal función es la de facilitar el paso de la glucosa hacia las células para su aprovechamiento, también se encarga de promover la conversión hacia glucógeno y triglicéridos, al mismo tiempo inhibe su degradación, sobre todo a nivel del hígado impide la gluconeogénesis (1).

La resistencia a la insulina según la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), es una alteración en la respuesta de los tejidos a la insulina provocando una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas lo que genera acumulación de glucosa en la sangre (2).

En diferentes estudios realizados desde 1990 señalan que existe un vínculo entre la obesidad y la resistencia a la insulina. Según la Organización Mundial de la Salud (2), la prevalencia de la obesidad en todo el mundo se triplicó en los últimos 20 años. Si el proceso continúa se calcula que 177 millones de adultos serán afectados por la obesidad en 2025. La obesidad se produce por un desequilibrio entre la ingesta y eliminación, como resultado genera un aumento de peso y alteraciones metabólicas siendo un problema que se asocia con efectos adversos para la salud. A nivel mundial la prevalencia de las enfermedades metabólicas crónicas (obesidad, diabetes, hipertensión arterial y resistencia a la insulina) está aumentando a cifras alarmantes, si esto continúa la tendencia global alcanzará a más de 300 millones de personas quienes podrían sufrir de diabetes tipo 2 en el 2025 como consecuencia de la obesidad (1)(3).

La obesidad se relaciona con la resistencia a la insulina, debido a que al aumentar el tejido adiposo existe hipertrofia y disfunción de los adipocitos, además se inicia una respuesta inflamatoria que aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de macrófagos dando resultado una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado y estrés en el ambiente celular. Este estado produce alteración en las vías de señalización de la insulina, el metabolismo de la glucosa y lípidos (2) (3).

Los efectos combinados de la RI y la obesidad se asoció como dislipidemia metabólica; donde se evidencia niveles plasmáticos marcadamente elevados de colesterol, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG), con una disminución significativa del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Además es importante mencionar que el aumento de ácidos grasos libres que se generan por la obesidad, imposibilitan el correcto funcionamiento de la insulina debido a que se generan lípidos tóxicos (ceramidas y diacilgliceroles), los cuales alteran el ambiente interno de las células

afectando al funcionamiento de orgánulos celulares (retículo endoplasmático y mitocondrias) y rutas de señalización (2) (3) (4).

En el Ecuador aproximadamente el 30.3% de adolescentes desarrolla un estado de insulinoresistencia con una curva que va en ascenso, lo que es preocupante y obliga a indagar sobre los patrones intracelulares involucrados en la génesis de la alteración insulínica y en general en las vías metabólicas de los lípidos (5).

La presente revisión bibliográfica, pretende describir los mecanismos de producción de insulinoresistencia en el paciente con obesidad, mediante la explicación del papel de la inflamación crónica de bajo grado y las alteraciones en los organelos celulares implicados y el posible desarrollo de enfoques terapéuticos en las alteraciones metabólicas asociadas a esta condición (1).

Marco teórico y estado del arte

La insulina es una hormona producida y secretada en el páncreas por las células β en los islotes de Langerhans. Consta de 51 aminoácidos, formada de dos cadenas polipeptídicas, la cadena A tiene 21 aminoácidos y la cadena B 30 aminoácidos, unidas mediante enlaces disulfuro (6).

Desempeña funciones importantes al regular la captación y utilización de glucosa en los tejidos muscular y adiposo, también el almacenamiento en glucógeno y triglicéridos (TG), respectivamente, al tiempo que inhibe su degradación. La insulina inicia su función al unirse a los receptores específicos localizados en la membrana celular (6).

El receptor de insulina (IR) es una glicoproteína, familia de los receptores con actividad tirosina quinasa, formado por dos subunidades α y β , unidas por tres enlaces disulfuro. Las subunidades α se localiza fuera de la membrana plasmática y es sitio de unión a la insulina y las subunidades β están divididas en tres partes (extracelular, transmembrana e intracelular), lugar donde se encuentra la actividad de la tirosina quinasa. La acción de la insulina activa dos vías principales, la primera la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasas o vía MAPK), encargada de regular la síntesis de proteínas, cuenta con factores de transcripción que participan en la regulación de la expresión génica en tejidos sensibles a la insulina, pero no en el transporte de glucosa. Y la segunda vía de señalización de la PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), es el principal mecanismo, por el cual se da el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la transducción de señales a través de esta vía empieza cuando los receptores activos y autofosforilados interactúan con el sustrato del receptor de insulina (IRS) y lo fosforilan en residuos de tirosina (6).

Insulinorresistencia

Una deficiencia de la actividad insulínica a nivel celular puede originarse por diversas alteraciones entre las más frecuentes se incluyen la reducción en la cantidad de receptores de insulina, un aumento en el estado de fosforilación de los residuos Serina/Treonina de los receptores de insulina y un aumento en la actividad de las fosfatasas del residuo tirosina, que está involucrado en la desfosforilación del IRS. Además de una disminución de la actividad de cinasa PI3K y Akt (enzimas que facilitan la transmisión de señales intracelulares) y daños en la función del transportador de glucosa GLUT-4. Estas alteraciones disminuyen la absorción de glucosa en los tejidos muscular y adiposo, dando lugar a cambios metabólicos (4).

Obesidad

La obesidad es una condición patológica en los humanos, debido a que genera cambios en el metabolismo del cuerpo por un aumento de ingesta calórica (7). Se caracteriza por un incremento de tejido adiposo y acumulación de lípidos biológicamente activos (acil-CoA de cadena larga, ceramidas y diacilgliceroles) que de acuerdo a diferentes análisis han determinado que influyen en la sensibilidad a la insulina por medio de la síntesis y secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias generando un estado de inflamación crónica de bajo grado que conlleva a disfunción de organelos celulares que intervienen en las vías de señalización de la insulina (2).

El tejido adiposo (TA) se localiza en diferentes regiones del cuerpo: en la capa más profunda de la piel (hipodermis), en la medula ósea, tejido mamario y grasa intramuscular y alrededor de órganos internos. Se compone estroma visceral, adipocitos, fibroblastos, células de defensa (macrófagos y linfocitos), preadipocitos, terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos. Este tejido cumple diversas funciones, incluyendo el almacenamiento de grasa como energía lipídica, regulación de glucosa sanguínea, control del apetito y termogénesis; también actúa como tejido endócrino al secretar leptina, aponectina y resistina enzimas encargadas de la regulación de la función del tejido adiposo. Además, responde a diferentes hormonas, siendo la insulina una de las más relevantes (8).

Los adipocitos son las células que forman parte del tejido adiposo, se han identificado tres tipos principales de este tejido. El primero (grasa blanca) se encuentra en el tejido celular subcutáneo, mediastino, mesenterio y retroperitoneo, segundo (grasa parda o marrón) se observa principalmente en neonatos, especialmente en la región baja del cuello y supraclavicular, desempeñando un papel crucial en la termogénesis y el tercero (grasa beige), presente dentro del tejido adiposo blanco, se genera en respuesta al clima frío, la

estimulación de receptores β -adrenérgicos o mediante el tratamiento con agonistas del receptor g activado por el factor proliferador de peroxisomas. Este tipo de tejido beige se relaciona con la resistencia insulínica, la obesidad y sus trastornos, lo que ha generado un creciente interés clínico en su estudio. Es importante mencionar que, el tejido adiposo contiene la mayoría de los tipos de células inmunes, que en condiciones de obesidad contribuyen a una compleja red de inflamación e insulinoresistencia con activación e infiltración de células inmunes proinflamatorias donde se incluyen macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, células NK, células T CD4 y T CD8 y células B, así como altos niveles de moléculas proinflamatorias (8).

En casos de obesidad, se presenta hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos que desencadenan la activación de macrófagos tipo M2 (antiinflamatorios), que transforman su fenotipo hacia macrófagos M1 (proinflamatorios). Estos últimos están asociados con estados oxidativos y proinflamatorios, lo que impulsa la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina 6 y 1 beta y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La desregulación hormonal del tejido adiposo de pacientes obesos produce incremento de leptina, resistina, visfatina, angiotensinógeno, mientras que se produce una disminución de la adiponectina. Estos cambios provocan inflamación crónica que sumada a hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, resulta en cambios tanto en el IR como en el IRS. Este último experimenta una hiperfosforilación de serina/treonina que inactiva la vía, generando resistencia a la insulina (8).

En la década de 1990 se realizaron los primeros estudios que identificaron un vínculo directo entre el tejido adiposo y la inflamación, donde se reportó un aumento del TNF α en el tejido adiposo obtenido de diferentes modelos de roedores obesos y diabéticos alterados genéticamente, y también en seres humanos. Identificando que la neutralización del TNF α en roedores obesos mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina. (7). La secreción de citoquinas inflamatorias que puede activar serina/treonina quinasas como JNK (quinasa N-terminal c-Jun) e IKK (inhibidor de la quinasa NF- κ B) que no solo fosforilan IR e IRS1, sino también induce a muchos factores de transcripción, incluidos c-Jun / Fos y NF- κ B, que activados viajan al núcleo y comienzan la transcripción de moléculas inflamatorias (7).

La proteína C reactiva (PCR) constituye otro indicador de inflamación relacionada con la RI y enfermedades metabólicas, siendo un biomarcador clínico de uso extendido. La PCR se conecta con la leptina, obstruyendo su capacidad de transmitir señales y ajustando su función central y la comunicación con el hipotálamo. Esta interferencia directa repercute en la captación de la glucosa y la receptividad a la insulina (7).

Los ácidos grasos libres tienen la capacidad de impactar en la inflamación al unirse a los receptores tipo Toll 2 y 4 mediante la participación de la proteína adaptadora fetuina-A. Esto conduce a la activación de factores como la quinasa N-terminal c-Jun y el factor nuclear kappa B (NF- κ B) en las vías de señalización. Una vez activadas, estas vías pueden estimular la síntesis y liberación de diversas quimiocinas, como proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), en los adipocitos, lo que incrementa tanto a la resistencia a la insulina como a la infiltración de macrófagos proinflamatorios. Se considera que JNK y NF- κ B desempeñan un rol importante en la RI inducida por la inflamación. La quinasa de estrés JNK induce la fosforilación inhibidora (serina/treonina) de las proteínas del receptor de insulina. Específicamente, tanto la vía JNK como la NF- κ B pueden fosforilar el receptor de insulina en el residuo de serina-307. La fosforilación inhibidora de este receptor altera la fosforilación de tirosina, reduciendo su interacción con la fosfatidilinositol 3-quinasa (1).

Por lo que algunos estudios en animales muestran que la inhibición de JNK puede atenuar la insulinoresistencia, al mejorar la sensibilidad a la insulina por medio de un aumento de la fosforilación de tirosina del IRS1 y disminuir la fosforilación de serina. Además, los tratamientos inhibidores de NF- κ B mejoran la insulinoresistencia inducida por la inflamación (1).

Los principales elementos involucrados en la inflamación en pacientes obesos, los macrófagos presentes en el tejido adiposo pueden clasificarse en dos fenotipos principales: M1 y M2, representando estos dos extremos de la polarización de los macrófagos. Los macrófagos M1 poseen una alta capacidad antimicrobiana y de presentación de antígenos, generando citocinas proinflamatorias como el TNF- α y especies reactivas de oxígeno (ROS), contribuyendo así a empeorar la inflamación; los mastocitos, neutrófilos y células dendríticas, ya sea directa o indirectamente, agravan la RI. En cambio, los macrófagos M2 mantienen la sensibilidad a la insulina en el TA magro. Además, tanto los eosinófilos como los linfocitos innatos parecen tener un efecto protector sobre la sensibilidad a la insulina y homeostasis de la glucosa (7).

Las células del sistema inmunológico adaptativo, como los linfocitos B y los linfocitos T, junto con sus subconjuntos respectivos, actúan como reguladores significativos en la homeostasis de la glucosa y desempeñan un papel crucial en la inmunopatogénesis de la diabetes autoinmune. Se ha indicado que los linfocitos T CD4 (+) presentes en el tejido adiposo visceral ejercen control sobre el progreso de anomalías metabólicas asociadas con la obesidad, incluida la expansión de la adiposidad y las células T patógenas, y que estos efectos pueden revertirse con éxito mediante inmunoterapia (7).

Además, otro componente fundamental del sistema inmunológico es el sistema del complemento, el cual desempeña una función crucial sobre la activación de las respuestas inmunes innatas como adaptativas. Este sistema favorece la apoptosis y la eliminación de células endógenas dañadas. En individuos con obesidad, se observa activación del sistema del complemento en el TA, fenómeno que se vincula con alteraciones en la utilización de la glucosa y la presencia de inflamación subclínica (7)(9).

Otro desencadenante significativo para la generación de inflamación en el tejido adiposo es la hipoxia. En la obesidad se produce un aumento de TA causando hipertrofia de las células (adipocitos) que lo componen por medio de una reducción relativa en la perfusión o un aumento en el consumo de oxígeno. La hipoxia a nivel celular puede iniciar el proceso inflamatorio al activar los factores inducibles por hipoxia (HIF), los cuales son una familia de factores de transcripción que son activados por hipoxia (1)(7)(9).

La inflamación del tejido adiposo y la RI son generadas por HIF-1 α . En condiciones de hipoxia intestinal provocada por la obesidad, HIF-2 α incrementa la producción de ceramida, promoviendo así la expresión de la enzima clave sialidasa 3 que codifica Neu3, en el músculo esquelético, la hipoxia actúa como un estímulo que favorece la translocación de GLUT4 por la activación de la cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK), contrarrestando así los defectos en el transporte de glucosa y atenuando la RI (7)(9).

A su vez, se ha observado que la eliminación específica de HIF-1 α en adipocitos previene la inflamación asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina, mientras que, la activación de HIF-2 α , ha demostrado aliviar la inflamación en el TA y mejorar la RI (7)(9).

La lipotoxicidad surge cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se ve superada debido a la obesidad, resultando en una acumulación descontrolada de lípidos en tejidos no adiposos (ectópicos) como el hígado, el corazón, el páncreas y el músculo. Las concentraciones elevadas de lípidos y sus derivados provocan efectos perjudiciales

en las células a través de mecanismos que abarcan el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la toxicidad inducida por la activación de la quinasa c-Jun N-terminal y la disfunción mitocondrial y lisosomal (6)(9).

La insulina regula los procesos antilipolíticos, una consecuencia de la resistencia a la insulina con respecto al metabolismo de los lípidos es la disminución del efecto de la insulina en la liberación de grasa del tejido adiposo. Esto resulta en un incremento en el flujo de ácidos grasos libres debido al aumento de la lipólisis y disminución de actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), estos mecanismos estimulan la síntesis de ésteres de colesterol y triglicéridos (TG) a nivel hepático, lo que resulta en un incremento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) cargadas de TG (4) (10).

Las personas con RI tienen cantidades elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con un patrón de partículas más densas y pequeñas. Estas partículas LDL se mantienen más tiempo en la circulación, son más glicosiladas y oxidadas y pueden atravesar más fácilmente la superficie endotelial con mayor retención en la íntima arterial, lo que contribuye a la formación de la placa aterosclerótica (11).

La principal razón de la hipertrigliceridemia en ayunas en individuos con resistencia a la insulina (RI) es la excesiva producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Después de las comidas, la liberación de insulina por parte del páncreas inhibe la secreción de VLDL. Sin embargo, en el caso de la resistencia a la insulina, este efecto inhibitorio sobre la formación de VLDL se ve reducido, mientras que aumenta la síntesis de grasas en el hígado, lo que contribuye al incremento en la producción de VLDL (11).

La relación entre la concentración plasmática del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su apoproteína más común (apo A-1) está inversamente vinculada al riesgo cardiovascular, lo que indica la existencia de un metabolismo complejo e interdependiente entre las lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos (TG) y las HDL. En el contexto de la resistencia a la insulina, la actividad de la lipoproteinlipasa disminuye debido a la reducción de la acción de la insulina durante el periodo posterior a las comidas. Además, el intercambio de lípidos neutros, facilitado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) promueve una mayor transferencia de TG desde las VLDL hacia las HDL, a cambio de colesterol esterificado. Estas HDL son eliminadas rápidamente por la lipasa hepática, lo que reduce sus concentraciones en sangre y su papel como depuradoras de colesterol (11) (12).

Los estados con RI se caracterizan por una inflamación crónica de bajo grado y las HDL sufren significativos cambios en su composición y estructura durante la inflamación: son

más grandes, escasas en colesterol esterificado y ricas en colesterol, TG y ácidos grasos. Estos cambios disminuyen las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las HDL. Además, estudios demuestran que la tasa de aclaramiento de HDL-apoA-I se incrementa en personas con insulinorresistencia (11).

Las concentraciones séricas de colesterol total, TG y colesterol LDL, tienden a ser más altas en niños y adolescentes obesos, mientras que las concentraciones séricas de colesterol HDL son más bajas. Un estudio realizado en 2017 por Erol et al. (13) evidenció que, en un grupo de niños obesos con dislipidemia, las altas concentraciones de insulina dieron como resultado un índice HOMA-IR elevado, debido a la hiperinsulinemia compensatoria que da como resultado un aumento del colesterol LDL, TG y ácidos grasos libres en el hígado y una disminución del colesterol HDL. También Pajuelo et al. (14) en su estudio observacional menciona que el grupo de adolescentes con obesidad y RI tuvo mayores prevalencias de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y LDL alto, y menor prevalencia de HDL; estos hallazgos son considerados como factores de riesgo para presentar RI.

Por otro lado el aumento de los ácidos grasos saturados tiene el potencial de incrementar la producción de productos lipotóxicos, tales como ceramida y diacilglicerol. Estos compuestos alteran la función de las células beta pancreáticas, la reactividad vascular, y el metabolismo mitocondrial. Además, participa en la inducción de la RI en el músculo. De manera análoga, la oxidación defectuosa de los ácidos grasos, que resulta en lipotoxicidad en las células cardíacas, genera diversas respuestas patológicas, como estrés oxidativo, daño al ADN, inflamación y resistencia a la insulina. Se ha identificado al factor de transcripción GATA-3, como una posible diana molecular que influye en la adipogénesis. Las personas con obesidad y resistencia a la insulina presentan una expresión elevada de GATA-3 en comparación con individuos insulinosensibles con un índice de masa corporal similar. Aunque se ha confirmado que cambios en el estilo de vida, ejercicio, tienen beneficios en la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, afectando el metabolismo de los lípidos (7)(9).

Las ceramidas son una familia de moléculas lipídicas formadas por esfingosina y un ácido graso. La creación de ceramidas depende de la cantidad de ácidos grasos libres. Además de desempeñar su papel en las bicapas lipídicas, se sostiene que estas moléculas también funcionan como agentes biológicamente activos, participando en diversas vías intracelulares, como la generación de radicales libres, la liberación de citocinas inflamatorias, los procesos apoptóticos y la regulación de la expresión genética. Las

ceramidas, como productos metabólicos del exceso de ácidos grasos, se acumulan en individuos afectados por obesidad o dislipidemia, provocando alteraciones en los procesos celulares como respuesta a la sobrecarga de combustible. Con el tiempo, la acumulación de ceramidas modifica las vías metabólicas y de señalización asociadas con la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina, dando lugar a disfunciones en los tejidos (7)(9).

El principal mecanismo por el cual las ceramidas afectan a la sensibilidad de la insulina es mediante la inhibición de los componentes de señalización de la insulina, como la vía de señalización de la proteína cinasa B (Akt/PKB). La ceramida puede inhibir la actividad de Akt/PKB al aumentar la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A). Esta proteína inhibe Akt/PKB al alterar la fosforilación de serina, reduciendo así la transferencia de GLUT4 a la membrana plasmática y la absorción de glucosa. Otro punto importante es que las ceramidas pueden causar insulinoresistencia al acumularse en las mitocondrias y causar especies reactivas de oxígeno mitocondriales que estimulan la secreción de factores proinflamatorios (7)(9).

El diacilglicerol (DAG) es otro metabolito lipídico vinculado estrechamente a la resistencia a la insulina. Se cree que el incremento de DAG en el músculo esquelético, los adipocitos y el hígado promueve la RI al perturbar la señalización celular en sus ubicaciones específicas, exacerbado por el aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres. En la RI por diacilglicerol se menciona la interferencia de la proteína quinasa C en la señalización de la insulina por la acumulación de DAG en los tejidos sensibles a la insulina. En particular, el 1,2-DAG, derivado de la esterificación se acumula predominantemente en las membranas, presenta una clara asociación con la activación de PKC que posteriormente fosforilan la serina del receptor de insulina 1, resultando en una disminución de la activación de PI3K vía importante para la función normal de la insulina (7)(9).

El retículo endoplasmático (RE) y las mitocondrias, son elementos fundamentales en diferentes funciones celulares por medio de su entorno local y composición molecular. Además, estos orgánulos pueden comunicarse y trabajar en conjunto a través de vesículas y membranas. Logrando mantener la homeostasis celular, el intercambio de metabolitos y la fisiología celular normal (9).

La mitocondria es un orgánulo que participa en la respiración celular, en individuos con obesidad, se evidencia una alteración en la morfología, la biogénesis mitocondrial, aumentan los peróxidos de lípidos mitocondriales y se produce una oxidación incompleta

de ácidos grasos que genera diacilglicerol, moléculas de acetil Coenzima A (acetil-CoA) y ceramidas. El aumento de acetil-CoA, directamente o a través del ciclo de Krebs, resulta en la generación de nicotinamida, adenina dinucleótida (NADH) y flavín adenín dinucleótido (FADH₂). Esto provoca un exceso de electrones en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, escapando y reaccionando con el oxígeno para formar radicales superóxido. Estos radicales se transforman en peróxido de hidrógeno, y en situaciones de obesidad, pueden convertirse en radicales hidroxilo, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) altamente activas. La sobrecarga de lípidos y glucosa en la obesidad conduce a una producción excesiva de ROS por las mitocondrias, causando daño en el ADN, membranas lipídicas, proteínas y enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (9).

Las ROS intervienen con varios componentes en las vías de señalización de la insulina. Uno de los más significativos es en el IR y la familia de proteínas del sustrato del receptor de insulina. Las ROS activan las serina quinasas, lo que resulta en una hiperfosforilación de serina/treonina, que inhibe la fosforilación de tirosina de sustrato de receptor de insulina 1 y 2, y disminuye la actividad catalítica de la insulina (7).

El retículo endoplasmático es otro orgánulo, que se encarga de la síntesis, plegamiento y el transporte de proteínas, además mantiene la homeostasis del Ca²⁺ y la síntesis de lípidos (colesterol, fosfolípidos y ceramidas). En pacientes obesos se genera estrés del retículo endoplasmático y es un punto clave para provocar disfunción metabólica. Este mecanismo se produce por una alta carga de lípidos y proteínas desplegadas o mal plegadas que se acumulan en el RE, lo que provoca estrés en el RE e inflamación crónica del tejido adiposo y el hígado según estudios realizados en ratones (9).

El RE normalmente almacena Ca²⁺ y regula su señalización, mediante la bomba de ATPasa cálcica del RE (SERCA). Por lo que la sobrecarga de Ca²⁺ en el citoplasma desencadena el estrés en el retículo endoplasmático y apoptosis. Los ácidos grasos saturados contribuyen a esta alteración al activar JNK al aumentar la rigidez de su membrana, reduciendo la fluidez y inhibiendo SERCA, lo que eleva el Ca²⁺ citosólico. Han señalado que la liberación de Ca²⁺ del RE debido a la inhibición de SERCA y la consiguiente generación de ROS son esenciales para la activación de NF-κB, vía que (9).

Un estudio realizado en personas ha demostrado que el estrés del RE se reduce en los tejidos adiposos y hepáticos de personas obesos después de la pérdida de peso mediante cirugía de bypass gástrico. El estudio también menciona que la obesidad está asociada con la RI y el estrés del RE en el tejido adiposo y el hígado (9).

Los hepatocitos obesos también aumentan el transporte de Ca^{2+} desde el RE a las mitocondrias a través de la membrana del retículo endoplasmático asociada a las mitocondrias, lo que lleva a una sobrecarga de Ca^{2+} , disfunción mitocondrial y activación de la señalización de estrés del RE (15).

Pregunta de investigación

¿Qué mecanismos intervienen para el desarrollo de la insulinoresistencia y alteración del metabolismo lipídico en pacientes obesos?

Objetivos

General

- Describir los mecanismos de producción de insulinoresistencia y alteración del metabolismo lipídico en el paciente con obesidad.

Específicos

- Explicar el papel de la inflamación crónica de bajo grado como generador de insulinoresistencia
- Comentar las alteraciones que se producen en el metabolismo de los lípidos en pacientes con obesidad.
- Mencionar las alteraciones en los organelos celulares implicados en la insulinoresistencia en pacientes con obesidad.

Metodología

• Diseño del estudio:

Se realizó una revisión bibliográfica documental, descriptiva en la cual se describirán los mecanismos de producción de insulinoresistencia y las alteraciones del metabolismo lipídico.

• Estrategias de búsqueda:

Se desarrolló una búsqueda en distintas bases de datos académicas como: Google Scholar, PubMed, Elsevier y Scielo. Se utilizaron operadores booleanos como: “AND”, “OR”, como conectores de las palabras claves insulinoresistencia, metabolismo lipídico, obesidad. Los artículos que se encuentren redactados en idioma inglés serán traducidos con traductor Deepl y DocTranslator.

• Criterios de selección:

Para la elección de los artículos se emplearon los siguientes criterios de inclusión; revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales publicados en español e inglés durante los últimos 5 años, que aborden la insulinoresistencia y alteración del

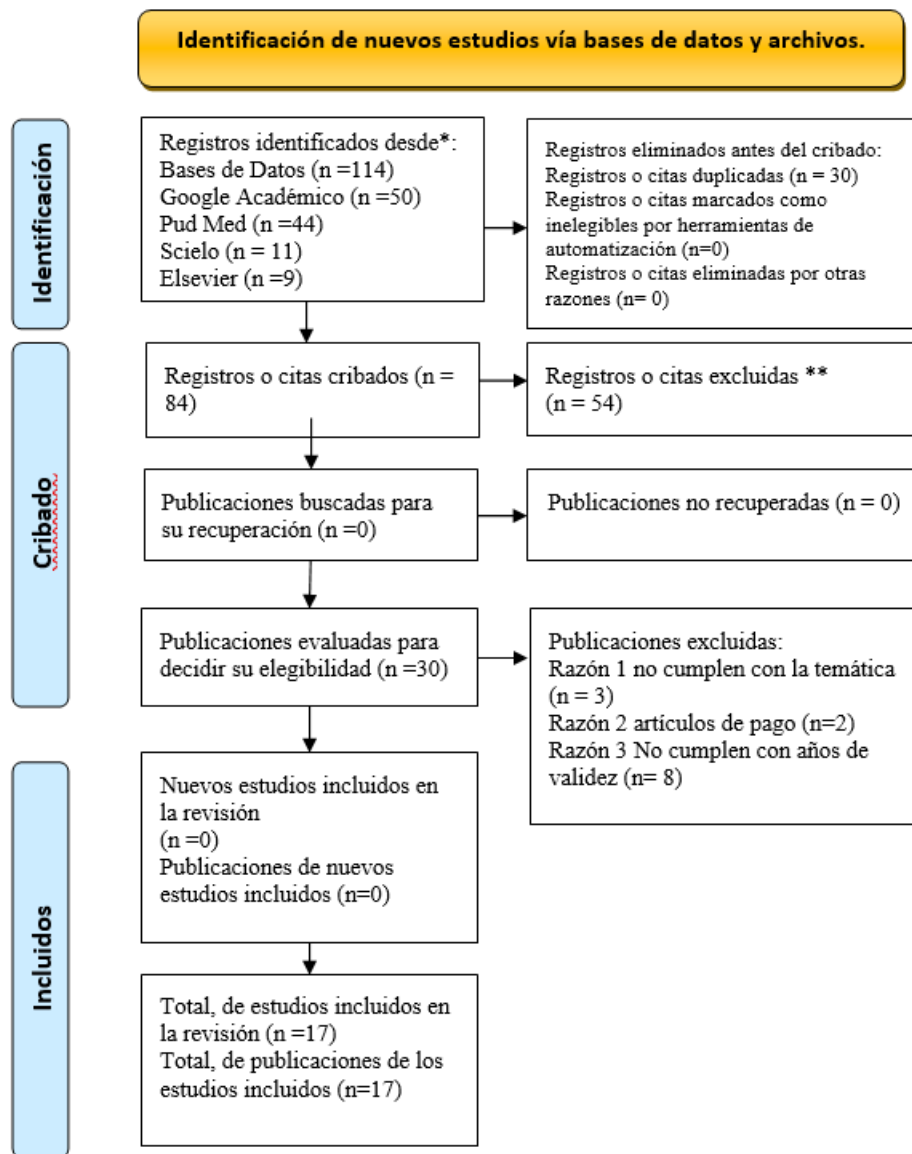
metabolismo lipídico en pacientes con obesidad. Como criterios de exclusión; artículos que no tengan pertinencia con la temática de estudio insulinoresistencia y alteración del metabolismo lipídico, que se presenten en patologías diferentes a obesidad, artículos publicados en un idioma diferente y artículos de pago.

- Plan de análisis

Inicialmente, se encontraron 114 artículos en las 4 bases de datos: en Google académico 50 artículos, en Pub Med 44 artículos, Elsevier 11 artículos y Scielo 9 artículos de los cuales fueron eliminados 30 duplicados. Después de un primer análisis se registraron 84 artículos que fueron examinados mediante lectura de resumen y conclusiones de los cuales 54 fueron excluidos al presentar información de patologías diferentes a la obesidad. Se identificó un total de 30 artículos relacionados con la temática de estudio, 2 de los cuales no estaban disponibles en forma gratuita, 8 no cumplen con los años de validez y 3 no presenta una estructura completa (objetivos, resultados y conclusiones) en el artículo, por lo tanto, se excluyeron 113 publicaciones. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión se consideraron 17 artículos, 15 fueron artículos de revisión y 1 un estudio experimental.

Además, se realizó un análisis estadístico de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica de acuerdo con las bases de datos, 8 artículos pertenecen a Google académico, 7 a Pub Med y 2 a Scielo. En cuanto a los años de publicación de los artículos 5 son del año 2019, 2 del 2020, un 2 en el año 2021, un 4 en el 2022 y finalmente 4 del 2023. En relación con el idioma de los artículos 11 corresponden al idioma inglés y 6 al español. Los datos fueron sistematizados en una matriz de Excel donde consta base de datos, revista, título, año de publicación, objetivos y resultados/conclusiones. Como se detalla en la tabla N1 en la sección anexos.

Figura 1. Diagrama de flujo



Fuente. Elaborado por autora

Tabla 1. Matriz de búsqueda bibliográfica

N°	Base de Datos	Publicado en	Autores y año de la Publicación	Idioma	Titulo	Objetivos	Resultados/ Conclusiones
1	Google Académico	MDPI	Longo M et al (1). (2019)	Ingles	Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications	Describir el conocimiento actual sobre la disfunción del tejido adiposo blanco en la obesidad y sus anomalías metabólicas asociadas, como la Resistencia a la insulina.	La acumulación excesiva de lípidos ectópicos provoca inflamación local y resistencia a la insulina. La obesidad desencadena respuestas inflamatorias incontroladas en el tejido adiposo blando, lo que conduce a una inflamación crónica de bajo grado y, por lo tanto, fomenta la progresión de la resistencia a la insulina.
2	Google Académico	Journal of Molecular Endocrinology	Metcalf L et al (21) (2019)	Ingles	Defining lipid mediators of insulin resistance:	Resumir la evidencia que vincula moléculas lipídicas	El depósito ectópico de lípidos tiene efectos perjudiciales sobre la acción de la insulina.

					controversies and challenges	específicas con la inducción de resistencia a la insulina, describiendo algunas de las controversias actuales y desafíos para futuros estudios en este campo.	
3	Google académico o	Repositorio Institucional de la UNLP	Costa J et al (22). (2022)	Español	El tejido adiposo: su papel en disfunciones endocrinometabólicas	Describir la relación funcional entre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos y su interdependencia, desde el ciclo glucosa ácidos grasos.	La ectopia o asiento de grasa en tejido magro por incapacidad del tejido adiposo para seguir acumulando lípidos y la actividad endocrina del adipocito, con la producción de moléculas influyen sobre los mecanismos inductores de insulinoresistencia (leptina, adiponectina, TNF- α , resistina, etc.) y disfunción de la célula beta.

4	Google Académico	Rev Venez Endocrinol Metab	Mejía J et al (17). (2023)	Español	Obesidad, insulinoresistencia y riesgo de enfermedades asociadas	Analizar la asociación entre la obesidad, insulinoresistencia y riesgo de enfermedades asociadas.	La hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo, provocadas por la obesidad, crea un gran número de señales que pueden iniciar la respuesta inflamatoria. Este conjunto de procesos representa un factor de riesgo para el desarrollo de insulinoresistencia.
5	Google Académico	Nutrients	Kojta I et al (2). (2020)	Ingles	Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance	Determinar el mecanismo exacto por el cual se induce la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad.	La obesidad también se asocia con la acumulación de lípidos biológicamente activos: acil-CoA de cadena larga, ceramidas y diacilgliceroles. Los cuales en el tejido adiposo puede regular la síntesis/secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias.
6	Google Académico	Frontiers	Sokolowska E et al (18)	Ingles	The role of ceramides in insulin resistance (2019)	Evaluar los mecanismos responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina y posibles	La ceramida esfingolípida es la principal culpable de combinar una gran cantidad de nutrientes (p. ej., ácidos grasos saturados) y citocinas inflamatorias (p. ej., TNF α) en la progresión de la resistencia a la insulina.

						perspectivas terapéuticas.	
7	Google Académico	Salud UIS	Bonilla K et al (16). (2022)	Español	Hipertrofia y resistencia a la insulina en un modelo in vitro de obesidad y DMT2 inducida por alta glucosa e insulina	Realizar y caracterizar un modelo in vitro de obesidad empleando concentraciones altas de glucosa e insulina en una línea de células adipocitarias.	Se evidencia hipertrofia adipocitaria, incremento en la acumulación de lípidos, reducción de la ruptura de éstos, alteración de la señalización de insulina y tendencia a modificación de proteínas de marcadores de estrés de retículo y estrés oxidativo.
8	Google Académico	Revista de educación bioquímica	Maldonado M et al (9). (2022)	Español	El Tejido Adiposo Y La Respuesta De Macrófagos En El Proceso Inflamatorio Y Resistencia A Insulina	Describir las funciones metabólicas de los adipocitos, su función endocrina y su interacción con los macrófagos de tejido adiposo en	En la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos se presentan señales de activación en los macrófagos tipo M2 cambiando el fenotipo a macrófagos M1 que están involucrados en estados oxidativos y proinflamatorios, favoreciendo la liberación de citocinas IL-6, IL-1 β y TNF α proinflamatorias. La desregulación hormonal principalmente de la leptina e insulina, inflamación crónica,

						el proceso de inflamación crónica en la obesidad.	hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo genera cambios tanto en el receptor como en el sustrato de la insulina, el cual es hiperfosforilado inactivando la ruta y provocando la resistencia a insulina.
9	Pud med	Frente.Endocrinol	Cheng H et al (7). (2020)	Ingles	The Molecular Mechanisms Underlying Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane-Induced Insulin Resistance	Discutir los posibles mecanismos subyacentes a la resistencia a la insulina asociada a Mitochondrias asociadas a membranas del retículo endoplasmático (MAM), así como el potencial terapéutico de atacar el MAM en	Las Mitochondrias asociadas a membranas del retículo endoplasmático podría servir como un regulador clave de la señalización de la insulina. Además, la evidencia acumulada ha revelado que la comunicación desregulada entre el retículo endoplasmático y las mitochondrias se asocia con diversas condiciones fisiopatológicas, incluidas enfermedades metabólicas como la DM2, la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la resistencia a la insulina inducida por MAM siguen siendo difíciles de alcanzar y los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son contradictorios

						el tratamiento de la diabetes tipo 2.	
10	Pud Med	Journal of lipid Research	Fazakerley D et al (23). (2019)	Ingles	Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism?	Examinar la evidencia de que la resistencia común a la insulina, en el contexto del tejido muscular y adiposo, resulta de un defecto en la señalización de la insulina "proximal".	Evidencia de que el deterioro en la acción de la insulina es independiente de los elementos proximales de la vía de señalización de la insulina y probablemente sea específico de la rama glucorreguladora de la señalización de la insulina. Vías que conducen al estrés intracelular actúan en conjunto para aumentar las especies reactivas de oxígeno mitocondriales para desencadenar la resistencia a la insulina.
11	Pud Med	Pud Med	Ahmed B et al (8). (2021)	Ingles	Adipose tissue and insulin resistance in obese	Resaltar los mecanismos potenciales detrás de la resistencia a la insulina	Los tejidos adiposos obesos disfuncionales liberan excesivamente ácidos grasos libres, ROS y citoquinas proinflamatorias, que inducen condiciones de resistencia a la insulina en una etapa temprana. Un aumento de ácidos grasos libres y lípidos dietéticos ingresa a las células de diferentes órganos no adiposos y

						asociada a la obesidad	genera lípidos tóxicos, por ejemplo, ceramidas. Los lípidos tóxicos luego desregulan varios orgánulos celulares como las mitocondrias, el RE y los lisosomas .
1 2	Pud Med	Internacion al Journal of Molecular Sciences	Szukiewicz D (19). (2023)	Ingles	Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity	Caracterizar todos los componentes de este círculo vicioso, con especial énfasis en la interacción entre la señalización de la insulina y las respuestas inmunes innatas y adaptativas relacionadas con la obesidad	La inflamación crónica caracterizada por la infiltración de células T y macrófagos del tejido adiposo visceral es un sello distintivo de la insulinarresistencia asociada a la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Además, un mayor número de células B2 en los tejidos adiposos obesos exacerba la resistencia a la insulina a través de mecanismos mediados por linfocitos Th1 y macrófagos M1.

13	Pud Med	Frontiers in Endocrinology	Xin Z et al (15). (2023)	Ingles	The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease	Centrar en el papel clave de la RI en una variedad de enfermedades metabólicas en múltiples niveles, incluida la etiología, los mecanismos y los enfoques terapéuticos.	Existe una creciente evidencia que vincula la acumulación ectópica de lípidos, el estrés del RE, la concentración plasmática de citocinas inflamatorias, el estrés oxidativo, las anomalías en la señalización de la insulina y otros factores con la resistencia a la insulina.
14	Pud Med	Bioscience Reports	Suktara G et al (18). (2023)	Ingles	Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex	Destacar algunos de los avances clave en la investigación sobre la función y regulación de la macrófagos del tejido adiposo, y apreciar la compleja	Los adipocitos hipertróficos cargados de lípidos liberan diversas señales quimiotácticas que agravan la infiltración de macrófagos en tejido adiposo y se inclinan hacia un estado mayoritariamente proinflamatorio. La proporción de macrófagos similares a M1 y similares a M2 aumenta sustancialmente, lo que resulta en una secreción copiosa de mediadores proinflamatorios como TNF α , IL-

					dynamics at play	dinámica de macrófagos en el escenario fisiopatológico de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.	6, IL-1 β , MCP-1, fetuina-A (FetA), etc., lo que empeora aún más la resistencia a la insulina.
15	Pud Med	Nature reviews endocrinology	Moringny et al (25). 2021	Ingles	Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics	Comprender las vías metabólicas de lípidos y glucosa en el adipocito blanco.	El fracaso funcional de la insulina contribuye a que exista una reducción en la acción antilipolítica de esta hormona, en correspondencia aumentan los ácidos grasos libres, por tanto, el común denominador de la insulinoresistencia es una disfunción temprana en los adipocitos, con sobrecarga funcional a nivel de las células beta pancreáticas, como medida compensatoria, sin embargo, la misma termina cediendo.
16	Scielo	Salud ciencia y tecnologia.	Perez et al (4) 2022	Español	Resistencia a la insulina como factor	Describir los principales aportes científicos que demuestren si la	La insulina desempeña una función homeostática y metabólica lipídica importante en el hígado, desde esta perspectiva, el aumento sustancial de VLDL, se debe a un fracaso de la

					desencadenante de dislipidemia	resistencia a la insulina es una de las condiciones patológicas esenciales para desarrollar algunas de las enfermedades que constituyen graves problemas de salud pública, como la dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico (SM).	acción aguda de la insulina, e inclusive en un estado hiperinsulinemia crónica existe una hiperproducción de VLDL acumula triglicéridos a la vez que se fortalece la lipogénesis hepática, convirtiéndose en un círculo vicioso que termina afectando la actividad intracelular de la insulina.
17	Scielo	Correo Científico Médico (CCM)	Feria et al (11) 2019	Español	Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina	Describir la prevalencia, categorías y etiología de las	El exceso en la producción de lipoproteínas con alto contenido en triglicéridos, sumado a la depuración de HDL favorece el estado de insulinoresistencia, lo que da lugar a una

					<p>dislipidemias, además de las principales alteraciones que ocurren en las lipoproteínas y su repercusión en las concentraciones de lípidos en sangre y la relación entre la esteatosis hepática y la inflamación.</p>	<p>reducción en la inhibición de la lipólisis y en la captación de ácidos grasos en los adipocitos mediado por la insulina, predispone a un aumento de ácidos grasos libres que terminan sensibilizando prematuramente a las células que deberían haberse estimulado por la insulina.</p>
--	--	--	--	--	---	---

Fuente: Elaborado por la autora

Resultados

Después la lectura y análisis de los artículos seleccionados se identificó que la obesidad es una condición fundamental para el desarrollo de insulinoresistencia por medio de diferentes factores que alteran el medio externo e interno del ambiente celular.

Diferentes autores destacan el papel del tejido adiposo debido a que esta afección causa cambios en los adipocitos. Según Bonilla et al., (16) en su estudio con diseño experimental, demostraron que los adipocitos sufren una marcada hipertrofia frente a altas concentraciones de glucosa, que se acompaña de una pérdida de la homeostasis energética, aumento de la lipólisis, facilitando la insulinoresistencia. Mejía et al., (17) menciona que la hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo provocado por la obesidad genera un gran número de señales que comienzan la respuesta inflamatoria. Maldonado et al., (9) hace énfasis en que la hipertrofia de los adipocitos desregula la función endocrina del tejido adiposo debido a que existe un aumento de leptina y disminución de adiponectina, además de provocar liberación de citocinas que desencadenen inflamación. Otro mecanismo que se identificó fue el desarrollo de una inflamación crónica de bajo grado causada por la liberación de citocinas por el aumento de TA según Suktara et al.,(18) aumenta la infiltración de macrófagos (M1) en este tejido generando un estado proinflamatorio aun mayor lo que resulta en una abundante secreción de mediadores proinflamatorios como TNF α , IL-6, IL-1 β , MCP-1,. Szukiewicz (19) refiere que la inflamación crónica caracterizada por la introducción de células T y macrófagos del tejido adiposo visceral es una característica distintiva de la insulinoresistencia asociada a la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Similar evidencia fue encontrada por Longo (1) quien menciona que la señalización de la insulina se altera mediante un proceso inflamatorio debido a la activación JNK e IKK que inducen a la fosforilación de serina/treonina en el receptor de insulina inhibiendo la fosforilación de tirosina e inactivando la señalización por medio de PI3K que fomenta la progresión de la resistencia a la insulina.

Otro aspecto que genera la obesidad es la liberación de ácidos grasos libres lo que genera un depósito ectópico, debido a la incapacidad del tejido adiposo para acumular lípidos. Ahmed et al., (8) hace referencia que los ácidos grasos libres y lípidos que ingresan a las células de diferentes órganos no adiposos generan lípidos tóxicos como las ceramidas, las mismas que desregulan los organelos celulares como: mitocondrias, retículo endoplasmático y lisosomas. Kojta et al., (2) y Sokolowska et al., (20) encontraron que

la acil-CoAs de cadena larga, las ceramidas, y los diacilgliceroles juegan un rol fundamental no solo en la insulinoresistencia, sino que también alteran la síntesis y secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias lo cual genera un círculo vicioso. Análoga evidencia mencionan Metcalfe et al., (21) y Costa et al., (22), la ectopia de grasa en el tejido magro por incapacidad del TA para acumular lípidos y la producción de moléculas influyen en mecanismo predisponentes a insulinoresistencia.

Cheng et al., (7) plantea que los mecanismos de insulinoresistencia son más profundos e implican alteraciones en las vías de señalización de la insulina intracelular, específicamente la alteración del GLUT 4, tal cual sostiene Fazakerley et al., (23) quien, además de incluye otras alteraciones donde están implicados: IR, IRS1, PI3K y Akt2. Shi et al., (24) y Xuefei et al.,(10) concluyen que no se trata únicamente de las alteraciones de señalización intracelular de la insulina, sino que también existe un aumento de citocinas en el ambiente extracelular como resultado de los cambios en el metabolismo energético vinculado con el exceso de lípidos ectópicos, hipertrofia e hiperlasia del tejido adiposo, estrés del retículo endoplasmático, aumento de especies reactivas de oxígeno lo cual da lugar a una cascada de marcadores inflamatorios y activación de células inmunitarias que inhiben las vías de señalización de insulina.

Poznyak et al.,(25), sostienen que el aumento de LDL, y el déficit de HDL, aumentan el riesgo metabólico y cardíaco en los pacientes, además de explicar la aparición de dislipidemia y diabetes. En contraste, Feria et al., (11) reporta que las lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos, y en relación con los bajos niveles de HDL dan lugar a la insulinoresistencia, así también Pérez et al., (4) complementa y menciona que las VLDL principalmente, tienden acumular triglicéridos, además de favorecer la lipogénesis hepática, lo que en conjunto desencadena un fracaso de la acción de la insulina.

Por otro lado, Morigny et al., (26) en su revisión reporta que la disminución de la acción antilipolítica de la insulina, da lugar a un mayor número de ácidos grasos libres, si bien es cierto se constituye en el principal combustible oxidativo del organismo, no obstante, su exceso tiende a desencadenar un hiperfuncionamiento a nivel de las células beta pancreáticas, hasta ocasionar su fallo.

Discusión

Los mecanismos implicados en la insulinoresistencia en pacientes obesos son una compleja red que se activa mediante procesos que alteran el ambiente celular. Por un lado, tenemos la disfunción del tejido adiposo debido al exceso de lípidos, que genera mediadores inflamatorios (citocinas), alteración de adipocinas que son mecanismos extrínsecos que inhiben las vías de señalización de la insulina mencionadas anteriormente. Y por otro la acumulación ectópica de lípidos ocasiona disfunción del retículo endoplasmático y mitocondrias por la formación de ceramidas, diacilgliceroles y especies reactivas de oxígeno que en el medio intrínseco que participa en la formación de un ambiente lipotóxico y proinflamatorio que inactiva la función de la insulina. La relación insulinoresistencia y obesidad se identifica ya que cualquier mecanismo por el cual se genere un ambiente inflamatorio y tóxico va a afectar la señal insulínica.

Una importante consecuencia de la resistencia a la insulina respecto al metabolismo lipídico es la pérdida del efecto supresor de la insulina sobre la movilización de la grasa del tejido adiposo. El aumento de ácidos grasos libres conlleva a una mayor síntesis de TG y VLDL con altas concentraciones de TG en el hígado. La elevación de VLDL y la disminución del colesterol HDL son efectos indirectos de la insulinoresistencia debido al metabolismo de lípidos hepáticos alterado.

Conclusión

Los mecanismos biomoleculares que desencadenan un estado de insulinoresistencia son variados, pero principalmente se relacionan con alteraciones en la vía de señalización intracelular de la insulina que se acompaña de una disminución y fallo a nivel de los receptores, como resultado de diferentes factores que produce la obesidad: exceso de lípidos ectópicos, inflamación crónica de bajo grado, acumulación de especies reactivas de oxígeno, acumulación de lípidos tóxicos (ceramidas y diacilgliceroles) y daño de organelos celulares. Como consecuencia se obtiene un estado de insulinoresistencia provocando menor ingreso y aprovechamiento de glucosa, además alteración a nivel del metabolismo de los lípidos debido a la función antilipolítica disminuida de la insulina se produce acumulación de ácidos grasos libres, aumento de VLDL y la disminución de HDL que genera un desequilibrio, dificultando el almacenamiento lipídico a nivel de los adipocitos, convirtiéndose en un círculo vicioso.

La inflamación crónica de bajo grado se genera como resultado del aumento de tejido adiposo dado por la obesidad, con la consiguiente secreción de citocinas inflamatorias que reclutan células de defensa macrófagos, células T y B ocasionando un proceso inflamatorio que inhiben el correcto funcionamiento de los receptores de insulina. Y el daño de los orgánulos celulares se refleja en aumento de productos tóxicos originados por el exceso de lípidos y factores inflamatorios. Es así que conocer los mecanismo, vías y conexión que existe entre la obesidad y la insulinoresistencia establece retos para el desarrollo de futuras investigaciones para el descubrimiento de nuevos enfoques terapéuticos.

Aspectos bioéticos y sociales

Al ser una revisión de literatura no existe la participación de seres humanos directos, por lo cual no existirá ningún tipo de vulneración de principios bioéticos.

Referencias

1. Longo M, Federica Zatterale, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Gregory Alexander Raciti, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 May 13 [cited 2023 Nov 18];20(9):2358–8. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2358>
2. Iwona Kojta, Chacińska M, Agnieszka Błachnio-Zabielska. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2023 Dec 1];12(5):1305–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284998/>
3. Shahanas Chathoth, Ismail MH, Alghamdi HM, Zakaria H, Hassan K, Saeed Alshomimi, et al. Insulin resistance induced by de novo pathway-generated C16-ceramide is associated with type 2 diabetes in an obese population. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2022 Feb 20 [cited 2023 Nov 18];21(1). Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-022-01634-w>
4. Pérez, A, Pacha A. Resistencia a la insulina como factor desencadenante de dislipidemia. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 2022 Dec 25 [cited 2023 Oct 16];2:163–3. Available from: <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/163>
5. Valverde Pulla J, Prieto Fuentemayor C. Índice HOMA-IR como indicador de riesgo de enfermedades endocrino-metabólicas en niños y adolescentes con obesidad. *revistavive*. 4 de mayo de 2021;4(11):173-92. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-32432021000200060
6. Townsend LK, Henver Simionato Brunetta, Mori MA. Mitochondria-associated ER membranes in glucose homeostasis and insulin resistance. *American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Nov 18];319(6):E1053–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985254/>
7. Cheng H, Gang X, He G, Liu Y, Wang Y, Zhao X, et al. The Molecular Mechanisms Underlying Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane-Induced Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Nov 23 [cited 2023 Nov 18];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7719781/>
8. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov

- 18];137:111315–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221001001>
9. Maldonado Vega M, Víctor J, Salinas C, El T, Adiposo Y, La R, et al. PROCESO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A INSULINA*. Revista de Educación Bioquímica (REB) [Internet]. 2022;41(1):3–17. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2022/reb221b.pdf>
10. Carmena R. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. Revista Española de Cardiología Suplementos [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2024 Feb 29];8(3):19C26C. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-riesgo-elevado-disfuncion-lipoproteica-diabetes-articulo-S1131358708735519>
11. Feria Díaz GE, Leyva Proenza CA, Rodríguez Moldón Y, Rodríguez Reyes ER, Rodríguez Duque R. Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina. 2019. 30 de agosto de 2023;23(4):1347-73. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000401347#:~:text=La%20dislipidemia%20se%20caracteriza%20por,y%20LDL%20peque%C3%B1as%20y%20densas.
12. Hernández Pifferrer, Gretel, María A, Niño Escofet, Silvio, Hernández Pifferrer, Gretel, María A, Niño Escofet, Silvio. Lipoproteínas, dislipidemia y resistencia a la insulina. Correo Científico Médico [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 29];23(3):1020–6. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000301020
13. Erol M, Bostan Gayret Ö, Hamilçikan Ş, Can E, Yiğit ÖL. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. Arch Argent Pediatr 2017;115:133-9. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.133>.
14. Pajuelo J, Bernui I, Sánchez J, Arbañil H, Miranda M, Cochachin O, Aquino A, Baca J. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. An Fac med. 2018;79(3):200-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i3.1531>
15. Xin Z, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2023 Mar 28 [cited 2023 Nov 20];14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10086443/>
16. Bonilla-Carvajal K, Ángel-Martín A, Moreno-Castellanos N. Hipertrofia y resistencia a la insulina en un modelo in vitro de obesidad y DMT2 inducida por alta glucosa e insulina. revsal [Internet]. 22 de febrero de 2022 [citado 30 de agosto de 2023];54(1). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/12576>

17. Mejia J, Reyna-Villasmil N, Fernandez A, Reyna-Villasmil E. Obesidad, Insulinorresistencia y Riesgo de enfermedades asociadas. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet]. 2023;21(2) :64-73. Available from: <https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2023/08/rvem.-vol.-21-no.-2-ano-2023.pdf>
18. Suktara Guria, Anupama Hoory, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Bioscience Reports* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 29];43(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10011338/>
19. Dariusz Szukiewicz. Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2024 Jan 29];24(12):9818–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10298329/>
20. Sokolowska E, Agnieszka Urszula Błachnio-Zabielska. The Role of Ceramides in Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2024 Feb 15];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00577/full>
21. Metcalfe LK, Smith GC, Turner N. Defining lipid mediators of insulin resistance: controversies and challenges. *Journal of Molecular Endocrinology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Feb 15];62(1):R65–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30068522/>
22. Costa J, Spinedi E. El tejido adiposo: su papel en disfunciones endocrinometabólicas. *Unlpeduar* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 15]; Available from: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/147807>
23. Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, Hocking SL, James DE. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *Journal of Lipid Research*. octubre de 2019;60(10):1720-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054342/>
24. Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol*. 30 de octubre de 2019;10:703. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736870/>
25. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose

Metabolism and Chronic Inflammation. IJMS. 6 de marzo de 2020;21(5):1835.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155866/>

26. Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. Nat Rev Endocrinol. mayo de 2021;17(5):276-95.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627836/>

Anexos

Anexo 1. Recolección de datos

Tabla 2. Base de datos

Nº	Base de datos	Título	Año	Idioma	Tipo de documento	Enlace
1	Google académico	Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease	2014	Ingles	Artículo de revisión	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1011035
2		Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications	2019	Ingles	Artículo de revisión	https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2358#metrics
3		Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance?	2016	Ingles	Artículo de revisión	https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/130/18/1603/71455/adipose-tissue-inflammation-a-cause-or-consequence?redirectedfrom=fulltext
4		Acción y resistencia de la insulina en la obesidad y la diabetes tipo 2.	2017	Ingles	Artículo de revisión	https://www.nature.com/articles/nm.4350
5		Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation	2015	Ingles	Artículo de revisión	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1128/mcb.01321-14
6		Defining lipid mediators of insulin resistance: controversies and challenges	2019	Ingles	Artículo de revisión	https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/62/1/jme-18-0023.xml

7		El tejido adiposo: su papel en disfunciones endocrinometabólicas	2022	Español	Capítulo de libro	http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/147807
8		Obesidad, insulinoresistencia y riesgo de enfermedades asociadas	2023	Español	Artículo de revisión	https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2023/08/rvem.-vol.-21-no.-2-ano-2023.pdf
9		The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation	2020	Ingles	Revisión bibliográfica	https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1835
10		Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance	2020	Ingles	Revisión bibliográfica	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284998/
11		Gasa y resistencia insulínica	2001	Español	Artículo de revisión	https://www.medwave.cl/puesta-dia/cursos/3188.html
12		The role of ceramides in insulin resistance	2019	Ingles	Artículo de revisión	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00577/full
13		Obesidad, insulinoresistencia y riesgo de enfermedades asociadas.	2023	Español	Revisión bibliográfica	https://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2023/08/rvem.-vol.-21-no.-2-ano-2023.pdf
14		El tejido adiposo y la respuesta de macrófagos en el proceso	2022	Español	Revisión bibliográfica	https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?idarticulo=105312

		inflamatorio y resistencia a insulina				
15		Relación lípidos y resistencia insulínica en un modelo experimental de dislipemia inducido por dieta rica en sacarosa.	2005	Español	Estudio experimental	https://www.researchgate.net/publication/286839787_relationship_between_lipid_and_insulin_resistance_in_an_experimental_model_of_dyslipidemia
16	Pud med	Obesity, inflammation, and insulin resistance	2007	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498510/
17		Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance	2006	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16613757/
18		The molecular mechanisms underlying mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane-induced insulin resistance	2020	Ingles	Revisión bibliográfica	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329397/
19		Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism?	2019	Ingles	Revisión bibliográfica	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054342/
20		Adipose tissue and insulin resistance in obese	2021	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561645/
21		Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the	2023	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37372966/

		inflammatory response in obesity				
22		The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease	2023	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056675/
23		Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play	2023	Ingles	Estudio prospectivo de seguimiento N=334	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36718668/
24		Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics	2021	Ingles	Artículo de revisión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627836/
25	Elsevier	Lipid-induced glucose intolerance is driven by impaired glucose kinetics and insulin metabolism in healthy individuals	2022	Ingles	Estudio aleatorizado, cruzado, simple ciego	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049522001251
26		Experimental models of lipid overload and their relevance in understanding skeletal muscle insulin resistance and pathological changes in mitochondrial oxidative capacity.	2022	Ingles	Artículo de revisión	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908421002224
27	Scielo	Lipoproteínas, dislipidemia y resistencia a la insulina	2019	Español	Artículo de revisión	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000301020

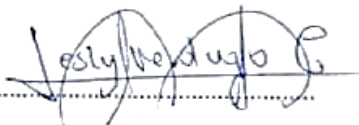
28		Tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina	2015	Español	Revisión bibliográfica	https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1409-00152015000200015
29		Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina	2019	Español	Artículo de revisión	http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s1560-43812019000401347&script=sci_arttext&tlng=en
30		Hipertrofia y resistencia a la insulina en un modelo <i>in vitro</i> de obesidad y dmt2 inducida por alta glucosa e insulina	2022	Español	Estudio experimental	http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=s0121-08072022000100335&script=sci_arttext

Fuente. Elaborado por autora



Lesly Marcela Verdugo Calle portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0303118830. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Insulinorresistencia y alteración del metabolismo lipídico**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 05 de marzo de 2024

F: 

Lesly Marcela Verdugo Calle

C.I. 0303118830