LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La hiperinsulinemia crónica promueve la metainflamación y la deposición de matriz extracelular en el tejido adiposo: implicaciones del óxido nítrico - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si un exceso persistente de insulina en la sangre puede contribuir directamente a la inflamación del tejido adiposo, es decir, el tejido que acumula energía en forma de grasa. En ratones tratados con insulina durante ocho semanas, los autores observaron más células inmunitarias proinflamatorias, menos poblaciones con funciones reguladoras y una mayor deposición de matriz extracelular, la red de proteínas que sostiene físicamente los tejidos. En los modelos obesos, una reducción parcial de la insulina circulante se asoció con una menor inflamación adiposa y una mejor sensibilidad a la insulina.La investigación contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual la hiperinsulinemia puede actuar como un factor activo de la inflamación metabólica, no solo como su consecuencia. Evidencias independientes muestran que la insulina puede aumentar las señales inflamatorias en el tejido adiposo humano y que la prevención de la hiperinsulinemia en ratones se asocia con una menor inflamación. Sin embargo, los datos experimentales también indican que reducir el reclutamiento de macrófagos no siempre mejora la sensibilidad a la insulina. La conclusión más prudente es, por tanto, que el mecanismo está bien respaldado en los modelos experimentales, mientras que requiere confirmaciones clínicas crónicas en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 21, 2026
Updated: November 21, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24423315

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la hiperinsulinemia crónica, es decir, una concentración persistentemente elevada de insulina en sangre, puede favorecer por sí misma la inflamación del tejido adiposo y las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. La hipótesis era relevante porque, en la obesidad y la diabetes tipo 2, los niveles elevados de insulina pueden ser tanto una respuesta compensatoria a la menor eficacia de la hormona como un posible factor que empeora el cuadro metabólico.La pertinencia con el apartado 5.2 es específica. La publicación analizada pone a prueba experimentalmente el segmento de la narración según el cual un aumento persistente de la insulina puede preceder y promover cambios inflamatorios en la grasa visceral. No demuestra que esto ocurra con la misma secuencia, intensidad o duración en personas con obesidad. Demuestra, en cambio, en modelos murinos, que modificar la exposición a la insulina puede alterar conjuntamente las células inmunitarias, la matriz extracelular y la respuesta metabólica del tejido adiposo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron ratones sometidos a una infusión continua de insulina exógena durante ocho semanas mediante minibombas osmóticas, pequeños dispositivos que liberan una sustancia de forma constante. Para evaluar el efecto opuesto, redujeron parcialmente la producción de insulina destruyendo una parte de las células beta pancreáticas con estreptozotocina, una sustancia empleada experimentalmente para reducir la masa de las células que producen insulina.La reducción de la insulina se estudió en dos contextos de obesidad: ratones con obesidad inducida por la dieta y ratones db/db, un modelo genético caracterizado por obesidad grave y alteraciones metabólicas. En la grasa blanca epididimal, un depósito visceral del ratón, los autores aislaron la fracción vascular estromal, es decir, el conjunto de células no adiposas que incluye células inmunitarias. Posteriormente, utilizaron la citometría de flujo, una técnica que cuenta y caracteriza las células según sus marcadores, para cuantificar las poblaciones inmunitarias.Asimismo, se evaluó el papel de la iNOS, la sintasa inducible del óxido nítrico, una enzima que puede aumentar la producción de óxido nítrico durante la inflamación. Se emplearon ratones carentes del gen iNOS. El material disponible es solo el resumen: el tamaño de los grupos, el sexo y la edad de los animales, la dosis de insulina, los criterios de exclusión, los detalles de los controles, los análisis estadísticos, los valores de significación y los datos completos sobre el consumo energético no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

En los ratones expuestos crónicamente a la insulina, el tejido adiposo mostró un perfil más inflamatorio. Aumentaron los macrófagos M1 y las células NK, dos poblaciones generalmente asociadas a señales proinflamatorias. Por el contrario, disminuyeron los macrófagos M2, los eosinófilos y los linfocitos T reguladores, células que en muchos contextos contribuyen a limitar o regular la inflamación. Esta distinción M1/M2 es una simplificación útil, pero no agota la variedad real de los macrófagos presentes en el tejido adiposo.El cambio en las poblaciones inmunitarias estuvo acompañado por un empeoramiento del fenotipo metabólico asociado a la obesidad. El resumen no reporta valores absolutos, variaciones porcentuales, valores P o medidas cuantitativas de la sensibilidad insulínica; por lo tanto, no es posible estimar la magnitud precisa de los efectos a partir del material disponible.En el mecanismo propuesto por los autores, la mayor prevalencia de macrófagos M1 respecto a los M2 favoreció un desequilibrio entre la iNOS y la arginasa-1, una enzima a menudo asociada a funciones de reparación tisular. Este desequilibrio se vinculó a una mayor deposición de matriz extracelular y al desarrollo de resistencia a la insulina en el tejido adiposo. En términos sencillos, la grasa apareció más infiltrada por células inmunitarias proinflamatorias y más rígida debido a la acumulación de componentes estructurales.La reducción parcial de la insulina circulante en los modelos de obesidad atenuó la inflamación inducida por el exceso calórico y mejoró la sensibilidad a la insulina. Además, en los ratones carentes de iNOS no se observaron el desequilibrio M1:M2, la deposición de matriz extracelular ni la resistencia a la insulina atribuidos por los autores a la hiperinsulinemia. Estos resultados respaldan un papel

experimental de la iNOS en el modelo, pero no establecen que la enzima sea el único mediador relevante en los seres humanos.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que la insulina, además de su papel fisiológico en la facilitación de la entrada de glucosa en las células, puede contribuir a cambiar el microambiente del tejido adiposo cuando permanece elevada durante mucho tiempo. En el modelo murino estudiado, este cambio incluyó el aumento de células inmunitarias proinflamatorias, la reducción de poblaciones reguladoras y una acumulación de matriz extracelular.El segmento documentado directamente por la publicación es: hiperinsulinemia crónica experimental alteración de las poblaciones inmunitarias en el tejido adiposo mayor depósito de matriz extracelular y reducida sensibilidad a la insulina. La parte relativa a la reducción parcial de la insulina refuerza la hipótesis causal porque modifica la exposición y observa cambios en la dirección opuesta. Sin embargo, en los modelos de obesidad, la reducción de la insulina también puede influir en el peso corporal, el metabolismo de los lípidos y otras vías biológicas; por lo tanto, no permite atribuir cada mejora exclusivamente a la menor inflamación.La limitación central es la transferibilidad. Los experimentos se llevaron a cabo en ratones y el texto completo no está disponible para verificar la cantidad, la magnitud de los efectos y los posibles factores de confusión. El trabajo sostiene, por tanto, un mecanismo patogénico plausible y experimentalmente probado en el ratón, no una demostración clínica de que la hiperinsulinemia sea siempre la causa primaria de la inflamación metabólica en las personas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación se refiere al efecto directo de la insulina sobre el tejido adiposo humano. En nueve voluntarios sanos sometidos a un clamp hiperinsulinémico-euglucémico, un procedimiento que mantiene la glucemia estable mientras aumenta de forma controlada la insulina, la expresión del gen de la interleucina-6 en la grasa subcutánea aumentó 11 veces después de dos horas, 3 veces después de cuatro horas y 5 veces después de seis horas. La expresión del gen del TNF-alfa también aumentó en el tejido adiposo. El estudio proporciona una señal experimental en humanos de que la insulina puede aumentar rápidamente los marcadores inflamatorios en la grasa, pero no evalúa una exposición crónica ni la aparición de obesidad o diabetes [1].Pedersen y sus colegas examinaron a 36 personas con obesidad y observaron una asociación positiva entre la insulina circulante y los genes inflamatorios en el tejido adiposo visceral, independientemente del índice de masa corporal. Sin embargo, la parte más informativa para el nexo causal es experimental: en las mismas líneas de investigación, reducir aproximadamente un 50% la insulina circulante en ratones obesos redujo el contenido de macrófagos y las señales inflamatorias en la grasa; además, la infusión de insulina en ratones delgados, mantenidos en euglucemia, aumentó la expresión de citocinas en el tejido adiposo. Esta convergencia vincula la hiperinsulinemia con la inflamación adiposa tanto en la observación humana como en la intervención murina [2].Una prueba adicional independiente proviene de un modelo genético. Mehran y sus colegas redujeron genéticamente la capacidad de desarrollar hiperinsulinemia en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Los animales con menor producción de insulina estaban protegidos contra la obesidad inducida por la dieta y presentaban tejido adiposo con adipocitos más pequeños, menor inflamación y menor liberación de ácidos grasos. Este estudio confirma que prevenir la hiperinsulinemia puede modificar la trayectoria metabólica e inflamatoria, pero el resultado está entrelazado con la prevención del aumento de peso: no aísla completamente la inflamación como único mecanismo [3].En conjunto, estos estudios independientes respaldan una cadena coherente: la insulina elevada puede aumentar las señales inflamatorias en el tejido adiposo; en ratones, limitar la hiperinsulinemia reduce los marcadores inflamatorios y algunas consecuencias metabólicas. La confirmación es más directa en los experimentos murinos, mientras que en humanos sigue limitada a efectos agudos y asociaciones tisulares.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Una evidencia pertinente invita a no transformar automáticamente la secuencia inflamación adiposa resistencia a la insulina en una relación única y obligatoria. En ratones alimentados con una dieta rica en grasas, el bloqueo selectivo de la trans-señalización de la interleucina-6 previno el reclutamiento de macrófagos en el tejido adiposo, pero no mejoró la acción de la insulina. En otras palabras, reducir una vía específica de entrada de los macrófagos en la grasa no fue suficiente para corregir la resistencia a la insulina en ese modelo [4].Este resultado no contradice directamente la observación de que la hiperinsulinemia pueda promover la inflamación adiposa. Sin embargo, reduce la interpretación de que toda reducción de la inflamación o de una sola población inmunitaria deba traducirse necesariamente en una mejora de la sensibilidad a la insulina. La relación depende del modelo, de la duración de la obesidad, de las señales inmunitarias involucradas y de otros factores, incluida la sobrecarga lipídica de los tejidos.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la revisión de las publicaciones independientes utilizadas para verificar los pasos individuales de la narración.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, intervención con insulina y modelos de obesidad	Ratones con infusión insulínica; modelos de obesidad inducida por la dieta y db/db; ratones sin iNOS	La hiperinsulinemia crónica aumentó el perfil inmunitario proinflamatorio y la deposición de matriz en la grasa; reducir la insulina atenuó la inflamación y la resistencia a la insulina.	confirmación directa	moderada
[1]	Intervención fisiológica humana	Nueve voluntarios sanos sometidos a clamp hiperinsulinémico-eu glucémico	La insulina elevada de forma aguda aumentó la expresión de IL-6 y TNF-alfa en el tejido adiposo subcutáneo.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[2]	Observacional humano, celular y animal	36 personas con obesidad; ratones obesos y delgados; adipocitos cultivados	Una mayor insulina se asoció con una mayor inflamación adiposa; reducir la insulina en ratones obesos disminuyó los macrófagos y los marcadores inflamatorios.	confirmación directa	moderada

[3]	Animal genético	Ratones con capacidad reducida para desarrollar hiperinsulinemia alimentados con una dieta rica en grasas	La prevención de la hiperinsulinemia protegió contra la obesidad inducida por la dieta y se asoció con una menor inflamación de la grasa.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal, intervención sobre señalización inmunitaria	Ratones con dieta rica en grasas y bloqueo de la trans-señalización de la interleucina-6	La reducción del reclutamiento de macrófagos en la grasa no mejoró la acción insulínica.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa, en ratones, que la hiperinsulinemia crónica puede favorecer un entorno inflamatorio en el tejido adiposo, acompañado de una remodelación de la matriz extracelular y una menor sensibilidad a la insulina. Por tanto, su mención en el párrafo del libro es coherente con el resultado experimental efectivamente documentado.Las evidencias independientes hacen que la narrativa esté bastante bien respaldada: en los seres humanos, la insulina puede aumentar rápidamente ciertas señales inflamatorias en la grasa, mientras que en los modelos murinos, reducir o prevenir la hiperinsulinemia se asocia con una menor inflamación adiposa. Sigue siendo necesario distinguir la contribución de la insulina de la del exceso energético, el aumento de peso, los lípidos y las distintas vías inmunitarias. Aún no se ha demostrado que toda condición de hiperinsulinemia produzca en los seres humanos la misma cadena causal observada en los ratones.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation**
Pedersen et al., 2015
Molecular Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.003

[2] **Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production**
Mehran et al., 2012
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.019

[3] **Blocking IL-6 trans-Signaling Prevents High-Fat Diet-Induced Adipose Tissue Macrophage Recruitment but Does Not Improve Insulin Resistance**
Kraakman et al., 2015
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.006

[4] **Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-a gene expression in human subcutaneous adipose tissue**
Krogh-Madsen et al., 2004
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00274.2003