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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Macrófagos, inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia: una relación recíproca y ambigua en el desarrollo de las enfermedades metabólicas - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

La publicación analizada es una revisión narrativa dedicada a la relación bidireccional entre la inflamación crónica de bajo grado, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los macrófagos. Los autores describen cómo estas células inmunitarias poseen receptores para la insulina y pueden modificar su actividad en respuesta a la señal insulínica. La revisión no presenta un nuevo experimento, una nueva cohorte de pacientes o un metaanálisis cuantitativo.En el párrafo 5.2 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, el estudio contribuye a la narrativa según la cual la exposición persistente a niveles elevados de insulina puede alterar la regulación inmunitaria de los macrófagos, favoreciendo circuitos que mantienen la inflamación y la disfunción metabólica. Estudios independientes en monocitos humanos, modelos murinos y cultivos celulares respaldan algunos pasos de esta cadena. Sin embargo, otros experimentos muestran respuestas antiinflamatorias o similares a M2, lo que indica que el efecto no es uniforme. La conclusión más prudente es que el circuito es biológicamente plausible y está moderadamente respaldado, pero no demostrado de forma unívoca en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24463690

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 consistía en comprender si los macrófagos, células inmunitarias que eliminan microorganismos, residuos celulares y exceso de lípidos, participan en la relación recíproca entre las alteraciones metabólicas y la inflamación, y cómo lo hacen. La hipótesis planteada es que la resistencia a la insulina y el daño metabólico pueden hacer que los macrófagos sean más propensos a producir señales inflamatorias y que, a su vez, dichas señales empeoren la respuesta de los tejidos a la insulina.La pertinencia con el apartado 5.2 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere sobre todo a un segmento de la cadena: los macrófagos expresan el receptor de insulina y la exposición persistente a concentraciones elevadas de esta hormona puede modificar sus señales reguladoras, aumentando en algunas condiciones la respuesta a estímulos proinflamatorios.La publicación no demuestra que la hiperinsulinemia sea siempre el primer evento de las enfermedades metabólicas, ni prueba que tenga el mismo efecto en todos los tejidos o en todas las personas. Al tratarse de una revisión, su contribución consiste en conectar resultados ya publicados y en describir una posible red de interacciones biológicas, no en establecer por sí sola una relación causal clínica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio original es una revisión narrativa de la literatura científica, con especial atención al tejido adiposo y al hígado. Los autores seleccionaron ejemplos experimentales y observacionales relacionados con la señalización de la insulina en los macrófagos, el reclutamiento de células inmunitarias en tejidos metabólicamente estresados y el papel de las citocinas proinflamatorias, es decir, proteínas que transmiten señales entre células.No se menciona un protocolo de revisión sistemática. No se indican las bases de datos consultadas, las cadenas de búsqueda, los criterios formales de inclusión y exclusión, el periodo de la búsqueda bibliográfica, la evaluación estandarizada del riesgo de sesgo ni metaanálisis. No hay participantes reclutados directamente por los autores, grupos de tratamiento, seguimiento ni criterios de valoración clínicos propios de la publicación.La revisión analiza resultados obtenidos en seres humanos, ratones, macrófagos aislados, monocitos y líneas celulares. Esta variedad es útil para reconstruir un posible mecanismo, pero requiere cautela: un cambio observado en células cultivadas o en un ratón no equivale automáticamente a un efecto clínico demostrado en las personas.

4. RESULTADOS

El mensaje biológico central es que los macrófagos no son simples espectadores del metabolismo. En condiciones fisiológicas, contribuyen a la reparación de los tejidos y a la eliminación de lípidos o células dañadas. Sin embargo, cuando el tejido adiposo o el hígado se someten a una sobrecarga energética prolongada, pueden acumularse señales de estrés, lípidos y mediadores inflamatorios que modifican la actividad de estas células.La revisión describe que el receptor de insulina utiliza vías intracelulares compartidas con señales inmunitarias. Entre estas se encuentran PI3K/AKT, una secuencia de proteínas que regula el metabolismo, la supervivencia y la respuesta celular, y MAPK, una familia de señales implicada en la respuesta al estrés y la inflamación. Los autores señalan que la activación de AKT1 puede favorecer señales reguladoras y antiinflamatorias, mientras que otros nodos, incluidos AKT2 y MAPK, pueden sostener respuestas proinflamatorias en contextos específicos.La publicación resume además datos según los cuales la insulina puede aumentar, en algunos modelos, la producción de TNFα, IL-1β e IL-6, tres citocinas proinflamatorias. No obstante, también describe experimentos en los que la insulina aumentó la IL-10, una citocina generalmente asociada a la limitación de la inflamación, y redujo ciertas señales inflamatorias. No se presentan nuevos valores absolutos, intervalos de confianza o valores P producidos por los autores de la revisión, ya que dichos datos pertenecen a los estudios primarios analizados.El resultado más pertinente para el libro es, por tanto, cualitativo y mecanístico: una exposición metabólica anómala, que incluye hiperinsulinemia e insulinorresistencia, puede desplazar el equilibrio de los macrófagos hacia funciones que mantienen la inflamación; a su vez, la inflamación resultante puede agravar la insulinorresistencia.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, la insulina no actúa únicamente sobre las células que gestionan la glucosa y las grasas. También puede modificar el comportamiento de las células inmunitarias. Si esta regulación se mantiene equilibrada, puede participar en la respuesta normal ante daños y en la reparación de los tejidos. Si, por el contrario, el entorno metabólico permanece alterado durante mucho tiempo, el sistema puede entrar en un circuito de retroalimentación: los tejidos con dificultades activan macrófagos, los macrófagos liberan mediadores inflamatorios y estos dificultan la respuesta a la insulina.El segmento efectivamente documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es el vínculo entre la señalización insulínica en los macrófagos, su polarización funcional y la posible amplificación de señales inflamatorias. La polarización no debe entenderse como una división rígida entre macrófagos "buenos" y "malos": las definiciones M1 y M2 son modelos simplificados y las células presentes en los tejidos metabólicamente alterados suelen mostrar características mixtas.La interpretación más amplia, según la cual la hiperinsulinemia representa un determinante patogénico primario en cada fase de la obesidad o de la diabetes tipo 2, va más allá de lo que esta revisión puede demostrar. Los propios autores subrayan que el problema del orden temporal entre estrés metabólico, resistencia a la insulina e inflamación no está resuelto definitivamente. La relación parece ser recíproca, dependiente del tejido y de la duración de la exposición.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación directa en humanos a nivel celular proviene de un estudio sobre monocitos primarios, es decir, precursores circulantes de los macrófagos, obtenidos de voluntarios sanos. La exposición aguda a la insulina activó la vía PI3K/Akt/mTOR, que coordina el uso de energía y las funciones celulares, y aumentó la secreción de IL-6 inducida por lipopolisacárido, un componente bacteriano utilizado experimentalmente para estimular la inmunidad innata. Tras 24 horas de exposición a la insulina, los monocitos mostraron un aumento en la producción de TNFa inducida por lipopolisacárido y una mayor migración hacia MCP-1. El estudio también observó una asociación positiva entre la insulina plasmática y el número de macrófagos en el tejido adiposo de personas con sobrepeso. El experimento respalda la secuencia “insulina elevada mayor reactividad proinflamatoria”, pero no demuestra que dicho efecto cause enfermedad metabólica en la población general [1].Un segundo estudio en ratones identificó un paso más específico de la cadena reguladora. En los macrófagos de animales con obesidad, la hiperinsulinemia redujo la expresión de IRS2, una proteína que transmite parte de la señal del receptor de insulina. La reducción de IRS2 comprometió la respuesta a la IL-4, una señal normalmente involucrada en los programas reparadores y reguladores de los macrófagos. Los ratones con deleción de IRS2 en las células mieloides desarrollaron una mayor inflamación en el hígado y en el tejido adiposo, así como resistencia a la insulina con una dieta rica en grasas. Esto vincula de forma causal, en el ratón, la hiperinsulinemia, la alteración de la señalización macrofágica y el empeoramiento metabólico; sin embargo, no constituye una prueba clínica en humanos [2].Un tercer experimento genético en ratones refuerza la idea de que la señalización insulínica de las células mieloides contribuye al circuito inflamatorio de la obesidad. Al eliminar el receptor de insulina en las células de la línea mieloide, los animales expuestos a una dieta rica en grasas mantuvieron un aumento de peso similar al de los controles, pero mostraron una menor acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, menores señales inflamatorias locales y un menor deterioro de la sensibilidad a la insulina. El resultado sugiere que, en ese modelo, la señal insulínica en las células inmunitarias favorece el reclutamiento macrofágico y la inflamación asociada a la obesidad. La principal limitación es que la manipulación genética no reproduce simplemente la hiperinsulinemia humana y puede tener efectos propios del modelo [3].Una confirmación a nivel tisular proviene de una investigación que integró muestras humanas, ratones obesos y adipocitos en cultivo. En 36 personas con diferentes valores de índice de masa corporal, concentraciones más elevadas de insulina circulante se asociaron a una mayor expresión en el tejido adiposo de CCL2, IL6, TNFa e IL1B, incluso después de considerar el índice de masa corporal. En los ratones, la reducción de la

insulina circulante atenuó la inflamación adiposa y mejoró la sensibilidad a la insulina; la infusión de insulina en ratones delgados mantenidos en euglucemia aumentó la expresión de citocinas en el tejido adiposo. En los adipocitos, la insulina aumentó la CCL2 a través de ERK, una señal que puede favorecer la atracción de células inmunitarias. Esta evidencia respalda el contexto del circuito inmunometabólico, pero no atribuye todo el efecto directamente a los macrófagos [4].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existen resultados pertinentes que invitan a la cautela. En un estudio sobre macrófagos murinos que se volvieron resistentes a la insulina mediante la exposición crónica a esta hormona o alteraciones en los componentes de la señalización, las células desarrollaron un fenotipo similar al M2, con una menor respuesta al lipopolisacárido y una menor producción de señales proinflamatorias tras la estimulación. Los autores también observaron un aumento de la actividad de mTORC1 y de la glucólisis, es decir, del uso de glucosa a través de una vía energética rápida [5].Este resultado no niega que los niveles elevados de insulina puedan favorecer la inflamación en otros contextos. Más bien demuestra que la resistencia a la insulina del macrófago, la exposición crónica a la hormona y la activación inflamatoria no producen una respuesta única. El origen de la célula, la presencia de microbios o lípidos, la concentración de glucosa, el tejido de procedencia y la duración del estímulo pueden cambiar la dirección del efecto.No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes que demuestren en humanos la ausencia de cualquier vínculo entre la hiperinsulinemia y la activación proinflamatoria de las células mieloides; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

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

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Revisión narrativa	Literatura sobre seres humanos, animales y células	Describe una relación recíproca entre macrófagos, inflamación, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Celular en células humanas primarias	Monocitos primarios de voluntarios sanos y tejido adiposo de personas con sobrepeso	La insulina aumentó la reactividad proinflamatoria inducida por lipopolisacáridos y la migración celular.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal y celular	Ratones con deleción mieloide de IRS2 y macrófagos	La hiperinsulinemia redujo IRS2 y comprometió el programa regulador inducido por IL-4.	confirmación directa	moderada

[3]	Animal genético	Ratones con deleción del receptor de insulina en células mieloides	La pérdida del receptor redujo la inflamación adiposa y la resistencia a la insulina inducidas por una dieta rica en grasas.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Observacional humano, animal y celular	36 muestras humanas, ratones y adipocitos 3T3-L1	Los niveles elevados de insulina se asociaron con un aumento de la inflamación adiposa y la promovieron en los modelos experimentales.	confirmación indirecta	moderada
[5]	Celular y animal	Macrófagos murinos resistentes a la insulina y ratones	La resistencia a la insulina en los macrófagos produjo un fenotipo similar a M2 y menores respuestas a los lipopolisacáridos.	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente el segmento de la narrativa dedicado a los macrófagos como punto de encuentro entre el metabolismo y la inflamación. Las evidencias independientes confirman que la insulina puede modificar directamente la función de los monocitos y macrófagos, y que las alteraciones de estas señales pueden acompañarse de inflamación e insulinorresistencia en los modelos experimentales.

El panorama está moderadamente respaldado, pero no es definitivo. El efecto de la insulina no es invariablemente proinflamatorio: depende del tipo celular, del tejido, de la presencia de lípidos o estímulos microbianos, del nivel de glucosa y de la duración de la exposición. Se necesitan estudios longitudinales e intervencionistas en humanos para aclarar cuándo la hiperinsulinemia actúa como factor inicial, cuándo como consecuencia y cuándo como amplificador de la disfunción metabólica.

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] **Insulin acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype**
Ratter et al., 2021
Journal of Leukocyte Biology
DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.3AB0120-019RR

[2] **Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-indeuced M2a-subtype macrophage activation in obesity**
Kubota et al., 2018
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-07358-9

[3] **Myeloid Cell-Restricted Insulin Receptor Deficiency Protects Against Obesity-Induced Inflammation and Systemic Insulin Resistance**
Mauer et al., 2010
PLoS Genetics
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000938

[4] **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

[5] **Insulin Resistance in Macrophages Alters Their Metabolism and Promotes an M2-Like Phenotype**
Ieronymaki et al., 2019
The Journal of Immunology
DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800065