

OBESIDAD, INSULINORRESISTENCIA Y RIESGO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(2): 64-73

RESUMEN

En el siglo XXI, la obesidad es una epidemia mundial y es una de las principales causas de aumento de los costos sanitarios. 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. El consumo excesivo de energía provoca una sobrecarga celular, que activa mecanismos de defensa permitiendo que las células acumulen más energía y disminuyan la sensibilidad a la insulina. El exceso de tejido adiposo y su mal funcionamiento son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de inicio y progresión de enfermedades como dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis y diabetes mellitus, entre otras. El desarrollo de insulinoresistencia ha sido ampliamente investigado, algunos de los mecanismos subyacentes siguen siendo objeto de debate. Aunque no existen estadísticas precisas sobre la prevalencia de la insulinoresistencia, se está convirtiendo en un problema cada vez más importante debido a su estrecha relación con la obesidad. El objetivo de este artículo fue analizar la asociación entre la obesidad, insulinoresistencia y riesgo de enfermedades asociadas.

Palabras clave: Insulinoresistencia; obesidad; tejido adiposo.

OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND ASSOCIATED DISEASE RISK.

ABSTRACT

In the 21st century, obesity is a worldwide epidemic and a major cause of rising healthcare costs. The hyperplasia and hypertrophy of adipose tissue, caused by obesity, create a large number of signals that can initiate this inflammatory response. This set of processes represents a risk factor for the development of insulin resistance. Excessive energy consumption causes cellular overload, which activates defense mechanisms, allowing cells to accumulate more energy and decreasing insulin sensitivity. Excess adipose tissue and its malfunction are risk factors that increase the probability of the onset and progression of diseases such as dyslipidemia, hypertension, atherosclerosis, and diabetes mellitus, among others. The development of insulin resistance has been extensively investigated, but some of the underlying mechanisms are still under debate. Although there are no precise statistics on the prevalence of insulin resistance, it is becoming an increasingly important problem due to its close relationship with obesity. The aim of this article was to analyze the association between obesity, insulin resistance and risk of associated diseases.

Keywords: Insulin resistance; obesity; adipose tissue.

Artículo recibido en: mayo 2023. Aceptado para publicación en: junio 2023.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad heterogénea y crónica causada por factores genéticos, fisiológicos y ambientales. Está caracterizada por acumulación excesiva de tejido adiposo que conduce a consecuencias negativas¹. El número de personas con sobrepeso aumenta 10% cada 10 años, por lo que es considerada como una epidemia no transmisible. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2016 había alrededor de 2 mil millones de personas con sobrepeso y cerca de 650 millones con obesidad de la población mundial^{2,3}.

Las principales razones de aparición de la obesidad son el sistema de nutrición incorrecto y la inactividad física. El consumo excesivo de alimentos en el contexto del bajo gasto energético conduce inevitablemente al desarrollo de obesidad primaria. El hombre moderno consume más kilocalorías de las que puede gastar. La obesidad secundaria causada por diversas enfermedades (genéticas, endocrinas, enfermedades del sistema nervioso central), incluida la obesidad iatrogénica, representa alrededor del 5% de los casos⁴.

Las personas obesas a menudo perciben el exceso de peso corporal como un problema estético, sin considerar las potenciales consecuencias para la salud. Este es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades como diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca coronaria, hígado graso no alcohólico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastornos reproductivos, algunas enfermedades oncológicas (cáncer de mama, endometrio y colorrectal) y lesiones del aparato locomotor⁵.

La asociación entre obesidad y trastornos del metabolismo de los carbohidratos es el desarrollo de insulinorresistencia (IR), en el contexto de hipertrofia y disfunción de los adipocitos. Durante las últimas décadas, varios estudios han evaluado los efectos del exceso de tejido adiposo en el desarrollo de la IR sistémica, pero aún existen

muchas dudas^{5,6}. El objetivo de este artículo es analizar la asociación entre la obesidad, IR y riesgo de enfermedades asociadas.

OBESIDAD E INSULINORRESISTENCIA

La obesidad es uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de trastornos del metabolismo de carbohidratos. La DM es otra catástrofe global en el mundo moderno. Según la Federación Internacional de Diabetes, en 2019 fueron registrados alrededor de 463 millones de pacientes con diagnóstico de DM, de los cuales más del 90% son pacientes con DM tipo 2^{6,7}.

Varios estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar DM cuando aumenta la cantidad de tejido adiposo corporal. Además, la obesidad visceral indica mayor riesgo de desarrollar múltiples complicaciones cardio-metabólicas. Por lo tanto, al evaluar el estado de los pacientes, es fundamental establecer tanto el índice de masa corporal como la circunferencia de la cintura. El valor de corte asociado al desarrollo de complicaciones es de 84 centímetros para las mujeres y 90 centímetros para los hombres⁸. La hiperinsulinemia, consecuencia de la IR, lleva al aumento del peso corporal, creando un sistema de retroalimentación que provoca complicaciones fisiopatológicas, como hipertensión arterial, hiperlipidemia y aterosclerosis⁹ (figura 1).

Existen métodos directos e indirectos para diagnosticar la IR. Cada uno tiene ventajas y desventajas. El estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de pinzamiento hiperinsulinémico/euglucémico, el cual es un método directo con altos valores de sensibilidad y especificidad. La base del método es aumentar la concentración sérica de insulina mediante su infusión, a razón de 1 UI/min por 1 kg de peso corporal, junto a la administración intravenosa simultánea de glucosa para mantener valores glucémicos de aproximadamente 100 mg/dL. La cantidad de glucosa administrada para mantener el valor de glucemia especificado refleja el metabolismo tisular mediado por la insulina. En consecuencia, cuanto más

elevada es la IR, menor cantidad de glucosa es necesaria. Sin embargo, este método es laborioso, necesita la administración de insulina exógena y es difícil de implementar en la práctica clínica diaria¹⁰.

Los métodos indirectos para evaluar la IR utilizando índices especiales basados en la determinación de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas y 2 horas después durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa tienen amplia aplicación en la práctica clínica. En varios países, el índice más utilizado es el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA-IR, por sus siglas en inglés), propuesto en 1985, cuya fórmula es $[(\text{Glucemia (mg/dL)} \times 0,0555) \times \text{Insulina (UI/mL)}] \div 22,5$. Un valor del HOMA-IR superior a 2,7 indica la presencia de IR¹¹. No obstante, no existen criterios únicos para interpretar el HOMA-IR. Diferentes estudios utilizan distintos puntos de corte, pero siempre es necesario considerar que a

mayor valor de HOMA-IR, más pronunciada es la IR¹².

Otro indicador de IR utiliza elementos del perfil lipídico, como el cociente de concentraciones de triglicéridos / concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Un valor de corte de superior a 3,5 indicaría la presencia de IR. Estos modelos matemáticos son utilizados ampliamente en la práctica clínica¹³. También se ha evaluado un índice de IR que incluye las concentraciones de adiponectina (HOMA-AD). Este es calculado con la fórmula: $[\text{glucosa en ayunas} \times \text{insulina en ayunas}] / [22,5 \times \text{adiponectina en ayunas}]$. El valor de corte de 0,95 puede ser considerado útil para el diagnóstico de IR¹⁴. Otro coeficiente utiliza indicadores del metabolismo de los carbohidratos y de perfil lipídico. El índice triglicéridos y glucosa (TyG) es definido como: $\text{LogN} (\text{glucosa en ayunas} \times \text{triglicéridos}) / 2$. El valor de corte de 7,0 es considerado diagnóstico de IR¹⁵.

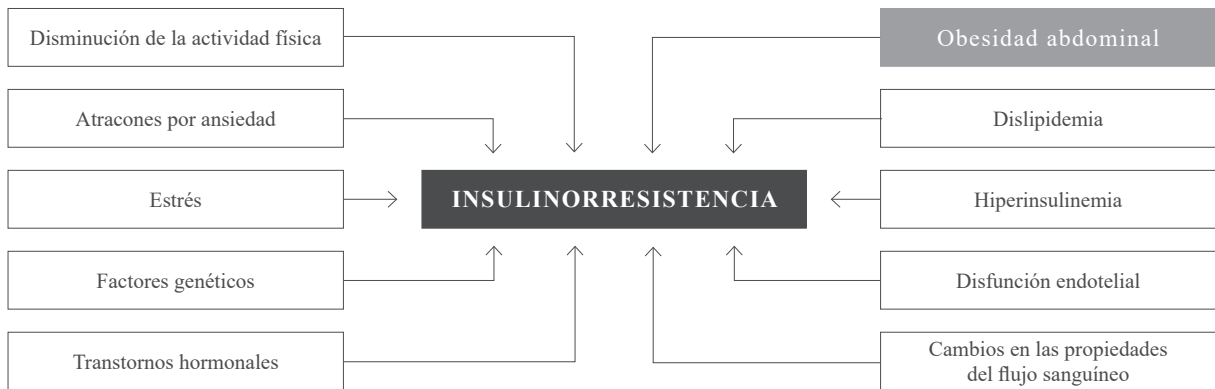


Fig. 1. Factores que contribuyen al desarrollo de insulinoresistencia.

EFFECTOS DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN SUJETOS NORMALES Y OBESOS

La insulina afecta el metabolismo con efectos anabólicos pronunciados. La insulina estimula el ingreso de glucosa a los adipocitos, induce la formación de ácidos grasos, triglicéridos y glicerofosfato y suprime la lipólisis. Estos efectos son mediados por reacciones en cascada tras la activación de los receptores. El número de receptores celulares varía entre los grupos celulares, las

mayores concentraciones de receptores están en hepatocitos, adipocitos y miocitos. El receptor consta de dos sub unidades alfa con afinidad por insulina y dos sub unidades beta-catalíticas que activan la tirosina proteína quinasa. El receptor de insulina activado interactúa con proteínas citoplasmáticas - sustratos de los receptores de insulina (IRS)¹⁶.

El grado de sensibilidad celular a la insulina depende del grado de fosforilación del sustrato. De esta forma, la insulina activa la fosfatidilinositol-

3-quinasa, que estimula la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) del citoplasma a la membrana, favoreciendo la transferencia transmembrana de glucosa. Además, en las células adiposas, la activación de la fosfatidilinositol-3-

quinasa inhibe la lipólisis, estimula la translocación del GLUT4, cuya participación lleva a cabo la transferencia transmembrana de glucosa a las células (figura 2)^{17,18}.

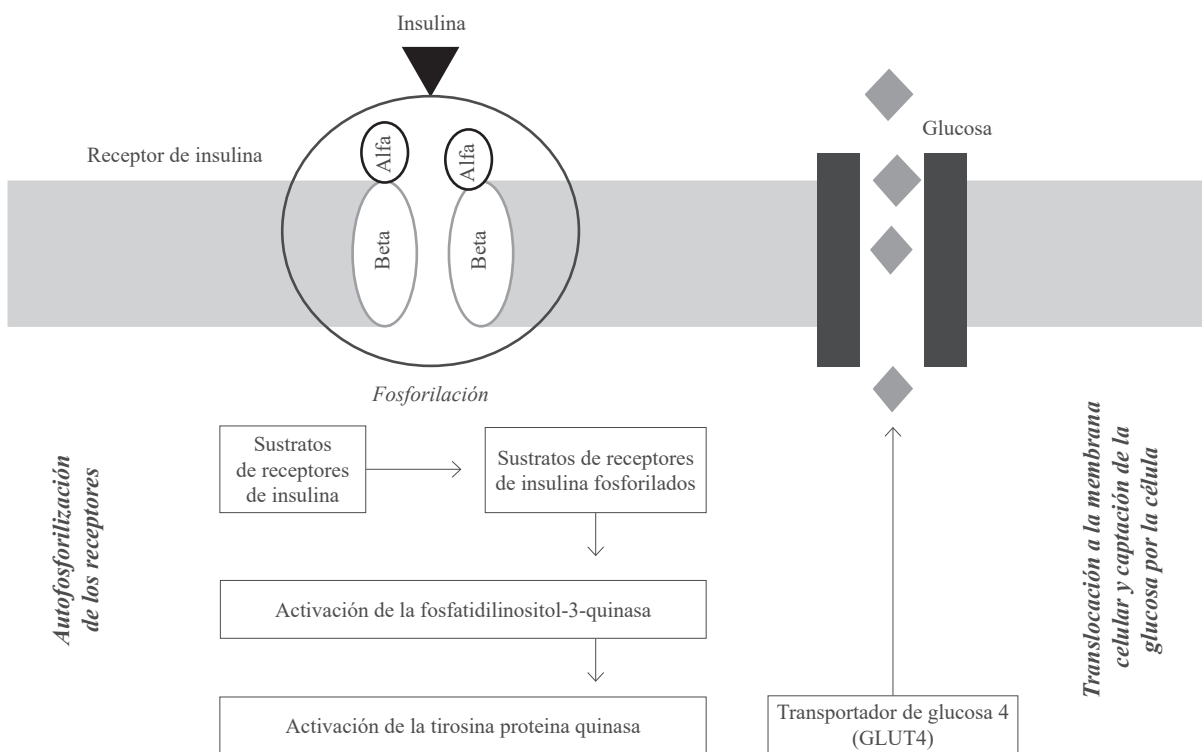


Fig. 2. Transporte transmembrana de glucosa.

La hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos en los sujetos obesos está asociado a desequilibrio en la secreción de adipocinas, aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias, ácidos grasos libres (AGL), especies reactivas de oxígeno y otros metabolitos. Todo esto conduce al desarrollo de inflamación crónica de bajo grado progresiva, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Como consecuencia, aumenta el riesgo de desarrollar DM tipo 2, aterosclerosis e hipertensión arterial (figura 3)¹⁷⁻²⁰.

La IR en los sujetos obesos está caracterizada por disminución del transporte y metabolismo de la glucosa en células adiposas, musculoesqueléticas y hepáticas²¹. Estas alteraciones funcionales son debidas en parte a la alteración en la transducción de la señal de la insulina en los tejidos diana.

Los cambios en la translocación y regulación de la acción de GLUT4, disminución del número de receptores en los miocitos y adipocitos, alteración de la autofosforilación del receptor, disminución de la actividad de la tirosina quinasa y fosforilación del IRS. Además, otro de los mecanismos que produce defectos de señalización puede ser el aumento de la expresión y actividad de varias proteínas tirosina fosfatasas, que aumentan en estados de inflamación crónica de bajo grado, llevando a la desfosforilación de los IRS y detienen la señalización, lo que contribuye al desarrollo de IR²².

Existe evidencia que demuestra la asociación entre las concentraciones séricas de adiponectina y el desarrollo de IR. Algunos estudios señalan relaciones inversas entre las concentraciones de

adiponectina e índice HOMA-IR, índice de masa corporal y circunferencia de la cintura²³. Mientras que otros estudios han demostrado en pacientes con intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, las concentraciones séricas de adiponectina son más bajas²⁴. Además, existen datos de los efectos de la leptina sobre la secreción de insulina en sujetos

obesos y su asociación con la IR. Los resultados de estas investigaciones demuestran correlación positiva entre la severidad de la hiperleptinemia y la IR en individuos con diferentes índices de masa corporal²⁵. Estos resultados sugieren que el desequilibrio en la secreción de adipocinas contribuye al desarrollo de IR en sujetos obesos.

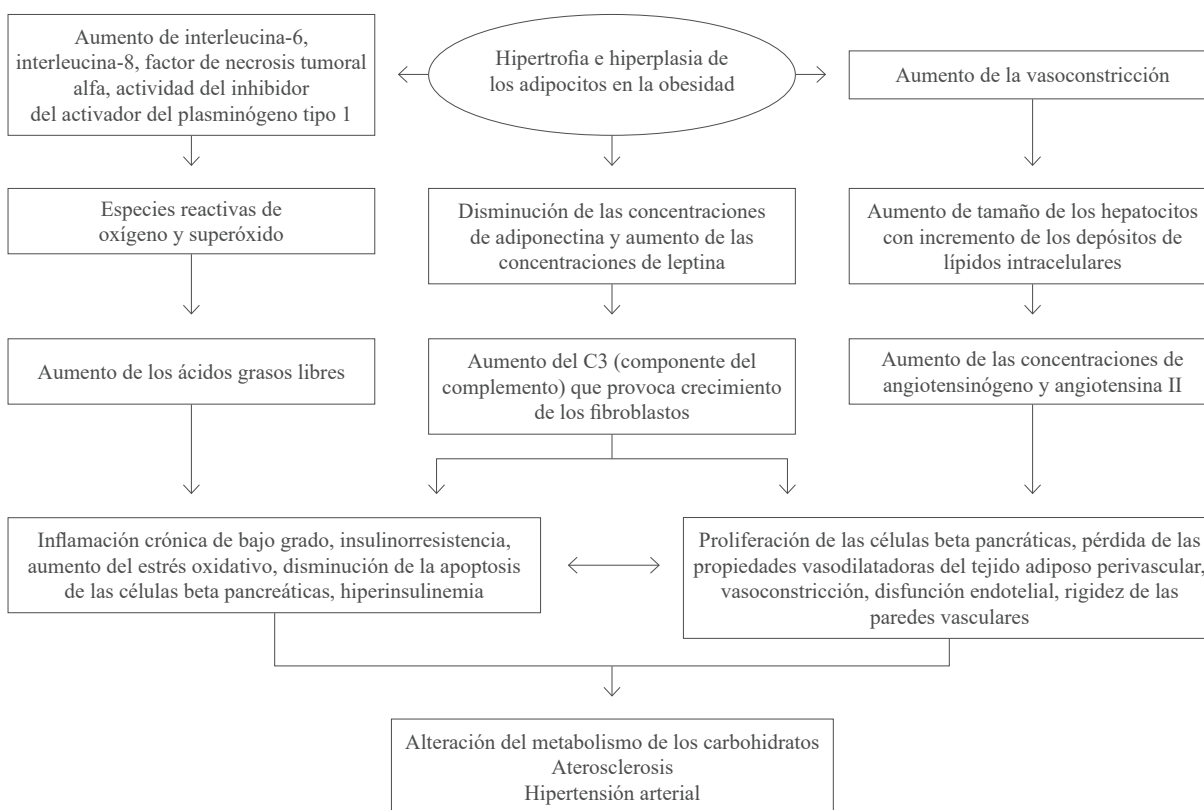


Fig. 3. Consecuencias de la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo en sujetos obesos.

Diferentes mecanismos tienen efectos en la disminución de la sensibilidad a la insulina en distintos tipos celulares. En los adipocitos, prevalece la disminución en la densidad de los receptores de insulina. En el tejido muscular, disminuye la actividad de la tirosina quinasa, lo que produce absorción deficiente de la glucosa, inhibición del efecto antilipolítico de la insulina y aumento de las concentraciones de AGL²⁶.

La insulinorresistencia es el eslabón más importante en la etiología de varios trastornos metabólicos asociados con la obesidad, en cuya

patogénesis está estrechamente relacionada la disfunción del tejido adiposo.

INSULINORRESISTENCIA, DISLIPIDEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe evidencia de la estrecha relación entre IR, hiperinsulinemia e hipertensión arterial. Hasta 58% de los pacientes hipertensos presentan algún grado de IR²⁷. Otros datos indican que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión en personas con peso corporal normal, siendo el principal predictor de

su aparición²⁸. En la obesidad, la IR potencia el desarrollo de reacciones inflamatorias y aumenta la activación de los sistemas simpático-adrenal y renina-angiotensina-aldosterona. Esto produce aumentos del volumen sanguíneo circulante causado por la mayor reabsorción de sodio por los túbulos renales, lo que conduce a aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica²⁹. La hiperinsulinemia también produce supresión de la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, acompañado de aumento en la síntesis de vasoconstrictores³⁰.

La inflamación crónica de bajo grado, junto con la reducción de la síntesis de óxido nítrico, vasoconstricción y estrés oxidativo, tiene impacto marcado en el desarrollo de aterosclerosis. Diferentes resultados demuestran aumento en la frecuencia y severidad de las lesiones ateroscleróticas coronarias en presencia de IR e hiperinsulinemia. Además, contribuye con la severidad de las complicaciones de la enfermedad cardíaca coronaria³¹. El desequilibrio de la secreción de hormonas activas por el tejido adiposo afecta también el proceso de coagulación. La IR y la hiperinsulinemia acentúan estos trastornos, llevando al aumento de las concentraciones de fibrinógeno y de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. Por otra parte, la disminución de la actividad fibrinolítica contribuye a la formación de placa aterosclerótica y desarrollo de trombosis, lo que aumenta en forma marcada los riesgos cardiovasculares en estos pacientes³².

La disminución de la sensibilidad a la insulina afecta a todas las células musculares, incluido los cardiomiocitos. La progresión de la IR miocárdica agrava la disfunción y los cambios en las mitocondrias en sujetos obesos, lo que conduce a disminución de las reservas energéticas de los cardiomiocitos y aumenta el riesgo de disfunción ventricular izquierda, asociada al aumento del volumen sanguíneo circulante y estimulación crónica del sistema nervioso simpático³³.

La IR induce dislipidemia en los sujetos obesos, al aumentar las concentraciones de triglicéridos,

lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad, al mismo tiempo que disminuyen los valores de lipoproteínas de alta densidad. El sustrato para el aumento de las concentraciones de triglicéridos son los AGL, cuya síntesis aumenta en los pacientes obesos y con IR. Estos cambios también están asociados con alteraciones de los mecanismos reguladores de la insulina sobre el metabolismo lipídico. En condiciones de IR e hiperinsulinemia, existen cambios en la actividad en la lipoproteína lipasa y triglicérido lipasa hepática, lo que produce aumento en la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad, así como el enlentecimiento de su eliminación de la circulación sistémica por el hígado. Por otra parte, la dislipidemia contribuye al aumento de la IR. Las concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad contribuyen a la disminución del número de receptores de insulina³⁴.

INSULINORRESISTENCIA Y ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado es uno de los principales órganos diana para la acción de la insulina, cuya función es afectada por la obesidad y la IR. Una condición asociada a la obesidad, cuya patogenia está íntimamente relacionada con la IR es la enfermedad por hígado graso no alcohólico con aumento en la incidencia según la edad y su tasa de detección en sujetos obesos es cercana al 100%³⁵. La condición tiene tres estadios principales: esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis hepática. La condición a menudo es asintomática o los pacientes refieren síntomas inespecíficos. En los casos que se produce cirrosis hepática, las manifestaciones de insuficiencia hepática e hipertensión portal son evidentes³⁶.

La patogenia de enfermedad por hígado graso no alcohólico es un proceso complejo con múltiples componentes: IR junto a la acumulación de triglicéridos y otros lípidos dentro del hepatocito. Tanto la obesidad como la IR contribuyen a la formación de grandes cantidades de AGL, enlenteciendo su utilización y liberación he-

pática, lo que conduce a su acumulación en los hepatocitos. Las altas concentraciones de AGL activa la peroxidación, con acumulación de especies reactivas de oxígeno, daño mitocondrial, producción excesiva de factor de necrosis tumoral alfa, e inflamación crónica. Como consecuencia, se produce la destrucción de los hepatocitos con aumento paradójico de la producción de glucosa hepática, a pesar de la hiperinsulinemia. Diferen-

tes estudios clínicos han demostrado asociaciones entre las concentraciones séricas de insulina y evidencia de citólisis hepática como en el aumento del índice HOMA-IR con la severidad de la fibrosis hepática³⁷. Además, el ciclo de ejecución de los procesos patológicos en pacientes con la enfermedad por hígado graso no alcohólico estimula la IR, promueve la aterogénesis y aumenta los riesgos cardiovasculares (figura 4).

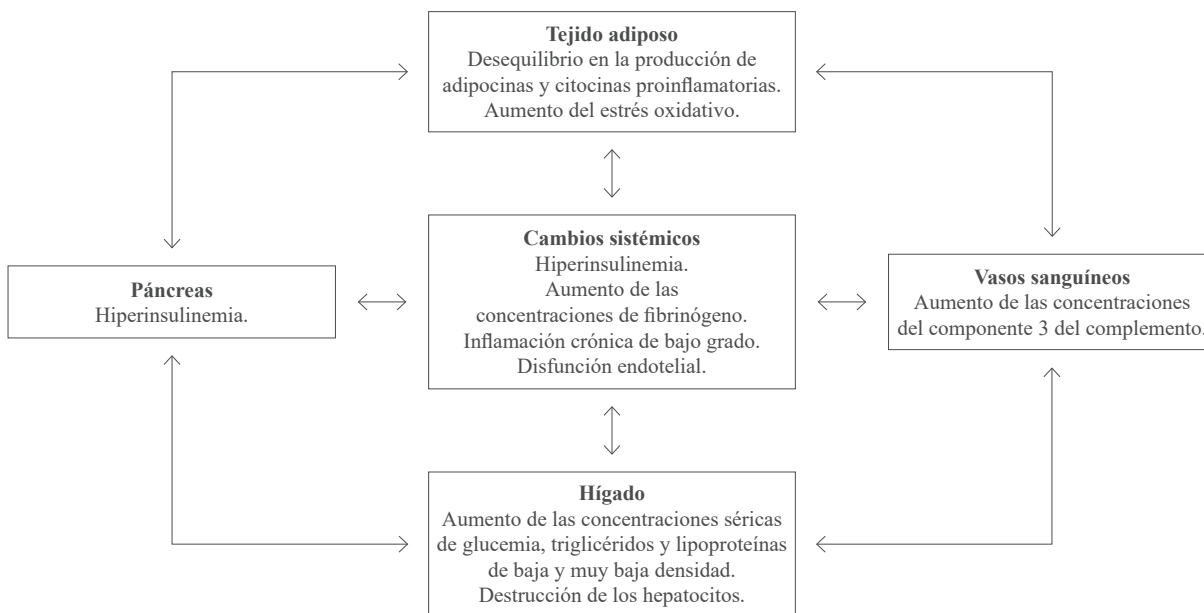


Fig. 4. Interrelación de las alteraciones metabólicas en la obesidad.

INSULINORRESISTENCIA, OBESIDAD Y TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

Existe evidencia de alteraciones de la función reproductiva, tanto en mujeres como en hombres, con obesidad e IR. Los trastornos menstruales, incluido los ciclos anovulatorios, son 3-5 veces más comunes en mujeres obesas que en aquellas con peso normal. Además de los trastornos hormonales relacionados al exceso de tejido adiposo, la IR acentúa la aparición de hiperandrogenismo en mujeres obesas, que puede causar trastornos del ciclo menstrual y provocar infertilidad. Por ejemplo, la prevalencia de obesidad e IR en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos es cercana al 65%. La hiperinsulinemia estimula la secreción de andrógenos ováricos e inhibe la producción hepática de globulina transportadora

de hormonas sexuales, lo que conduce al aumento de las concentraciones de andrógenos libres en la circulación³⁸.

Por otra parte, la IR durante el embarazo puede causar diabetes gestacional e hipertensión arterial. El riesgo de complicaciones neonatales, como alteración del desarrollo, hipertrofia y/o desnutrición fetal ocurre 2-3 veces más frecuentemente comparado con las mujeres sanas³⁹.

La obesidad también tiene impacto negativo en el potencial reproductivo masculino. La hiperleptinemia produce aumento en la actividad de la aromatasa y, en consecuencia, se produce incremento en la conversión de andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo, llevando a deficiencia de andrógenos. Además, la inflamación

sistémica crónica de bajo grado y el estrés oxidativo tienen efecto directo sobre la morfología, cantidad y motilidad de los espermatozoides. Estos procesos son los principales mecanismos que producen infertilidad en hombres obesos. La relación entre índice de masa corporal alto y frecuencia de infertilidad masculino ha sido demostrada por varios estudios previos^{40,41}. El hipogonadismo en hombres obesos exacerba la IR, aumenta el riesgo de DM y contribuye en forma significativa al desarrollo de trastornos metabólicos y aumento de peso.

TRATAMIENTO DE LA INSULINORRESISTENCIA.

Un aspecto clave del tratamiento de la IR en los sujetos obesos es la pérdida de peso. Esto está basado en una dieta equilibrada, selección individual del contenido calórico y promoción de la actividad física. Es importante que el gasto supere el consumo energético manteniendo la utilidad y diversidad nutricional⁴².

En pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m², al igual que aquellos pacientes con valores entre 25 y 30 Kg/m² con complicaciones metabólicas, es posible utilizar medicamentos para ayudar en el proceso de pérdida de peso. Cada medicamento tiene su mecanismo de acción y debe utilizarse de acuerdo con las indicaciones y considerando las posibles contraindicaciones y efectos adversos. En casos de pacientes con índice de masa corporal superior a 35 Kg/m² y con complicaciones, el tratamiento quirúrgico puede ser una opción. Los fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina (biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) son útiles solo en casos de DM e hipertensión arterial. No deben utilizarse para pacientes con IR y obesos, sin estas características⁴³.

CONCLUSIÓN

La IR, asociada al sobrepeso u obesidad, es un factor independiente y agravante de enfermedades asociadas a estas condiciones, como DM,

enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión arterial y enfermedad por hígado graso no alcohólico, con estrecha relación patogénica entre todas. Este círculo de retroalimentación negativo debe tratar de interrumpirse en las primeras etapas de la condición. Para esto es importante comprender el diagnóstico, tratamiento y prevención de la obesidad. Los pacientes con sobrepeso u obesidad necesitan modificaciones en el estilo de vida (dieta y actividad física).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dramé M, Godaert L. The obesity paradox and mortality in older adults: A systematic review. *Nutrients*. 2023;15:1780. doi: 10.3390/nu15071780.
2. Lemamsha H, Randhawa G, Papadopoulos C. Prevalence of overweight and obesity among Libyan Men and Women. *Biomed Res Int* 2019;2019:8531360. doi: 10.1155/2019/8531360.
3. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
4. Páscoa R, Teixeira A, Henriques TS, Monteiro H, Monteiro R, Martins C. Characterization of an obese population: a retrospective longitudinal study from real-world data in northern Portugal. *BMC Prim Care* 2023;24:99. doi: 10.1186/s12875-023-02023-7.
5. Cotangco KR, Liao CI, Eakin CM, Chan A, Cohen J, Kapp DS, Chan JK. Trends in incidence of cancers associated with obesity and other modifiable risk factors among women, 2001-2018. *Prev Chronic Dis* 2023;20:E21. doi: 10.5888/pcd20.220211.
6. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:546. doi: 10.3390/medicina55090546.
7. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:534-548 doi: 10.1038/s41574-021-00512-2.
8. Hayden MR. Overview and new insights into the metabolic syndrome: Risk factors and emerging variables in the development of type 2 diabetes and cerebrocardiovascular disease. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:561. doi: 10.3390/medicina59030561.
9. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res* 2023;51:3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548.

10. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring)* 2022;30:1549-1563. doi: 10.1002/oby.23503.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
12. González-González JG, Violante-Cumpa JR, Zambrano-Lucio M, Burciaga-Jimenez E, Castillo-Morales PL, Garcia-Campa M, Solis RC, González-Colmenero AD, Rodríguez-Gutiérrez R. HOMA-IR as a predictor of health outcomes in patients with metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022;29:547-564. doi: 10.1007/s40292-022-00542-5.
13. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:150-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000241.
14. Vilela BS, Vasques AC, Cassani RS, Forti AC, Pareja JC, Tambascia MA; BRAMS Investigators; Geloneze B. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely mirrors the HOMA-IR index in the screening of insulin resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS One* 2016;11:e0158751. doi: 10.1371/journal.pone.0158751.
15. Meneses MJ, Patarrão RS, Pinheiro T, Coelho I, Carriço N, Marques AC, Romão A, Nabais J, Fortunato E, Raposo JF, et al. Leveraging the future of diagnosis and management of diabetes: From old indexes to new technologies. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13934. doi: 10.1111/eci.13934.
16. Vorotnikov AV, Popov DV, Makhnovskii PA. Signaling and gene expression in skeletal muscles in type 2 diabetes: Current results and OMICS perspectives. *Biochemistry (Mosc)* 2022;87:1021-1034. doi: 10.1134/S0006297922090139.
17. Li X, Ma Z, Zhu YZ. Regional heterogeneity of perivascular adipose tissue: Morphology, origin, and secretome. *Front Pharmacol* 2021;12:697720. doi: 10.3389/fphar.2021.697720.
18. Huang S, Shi K, Jiang L, Ren Y, Wang J, Yan WF, Qian WL, Li Y, Yang ZG. Adverse association of epicardial adipose tissue accumulation with cardiac function and atrioventricular coupling in postmenopausal women assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1015983. doi: 10.3389/fcvm.2022.1015983.
19. Ali S, Alam R, Ahsan H, Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33:483-493. doi: 10.1016/j.numecd.2022.11.023.
20. Mitidieri E, Turnaturi C, Vanacore D, Sorrentino R, d'Emmanuele di Villa Bianca R. The role of perivascular adipose tissue-derived hydrogen sulfide in the control of vascular homeostasis. *Antioxid Redox Signal* 2022;37:84-97. doi: 10.1089/ars.2021.0147.
21. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J* 2014;61:B4890.
22. Thomas MS, Calle M, Fernandez ML. Healthy plant-based diets improve dyslipidemias, insulin resistance, and inflammation in metabolic syndrome. A narrative review. *Adv Nutr* 2023;14:44-54. doi: 10.1016/j.advnut.2022.10.002.
23. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and breast cancer risk: The oncogenic implications of metabolic dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2154-2166. doi: 10.1210/clinem/dgac241.
24. Gugliucci A. Biomarkers of dysfunctional visceral fat. *Adv Clin Chem* 2022;109:1-30. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.001.
25. Son DH, Ha HS, Park HM, Kim HY, Lee YJ. New markers in metabolic syndrome. *Adv Clin Chem* 2022;110:37-71. doi: 10.1016/bs.acc.2022.06.002.
26. Wang L, Shan T. Factors inducing transdifferentiation of myoblasts into adipocytes. *J Cell Physiol* 2021;236:2276-2289. doi: 10.1002/jcp.30074.
27. Bensussen A, Torres-Magallanes JA, Roces de Álvarez-Buylla E. Molecular tracking of insulin resistance and inflammation development on visceral adipose tissue. *Front Immunol* 2023;14:1014778. doi: 10.3389/fimmu.2023.1014778.
28. Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, Miura K, Ohkubo T, Asayama K, Ohashi Y; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res* 2019;42:567-579. doi: 10.1038/s41440-019-0220-z.
29. Liyo B, Webb RJ, Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: A review. *Healthcare (Basel)* 2023;11:966. doi: 10.3390/healthcare11070966.
30. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, Perego C, Muscogiuri G. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:313-324. doi: 10.2174/157339911797415585.
31. Marwah ST, Marwah TR. A study on correlation of random blood sugar levels with cardiovascular outcome in patients of myocardial infarction at a tertiary care centre. *J Assoc Physicians India* 2022;70:11-12.
32. Koca N, Ayar K, Bal Ö, Ersoy C. The evaluation of the role of BMI and insulin resistance on inflammatory markers, PAI-1 levels and arterial stiffness in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Minerva Endocrinol (Torino)* 2021;46:116-123. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03158-2.
33. Riehle C, Weatherford ET, McCarty NS, Seei A, Jaishy BP, Manivel R, Galuppo P, Allamargot C, Hameed T, Boudreau RL, et al. Insulin and insulin-like growth factor 1 signaling preserves sarcomere integrity in the adult heart. *Mol Cell Biol* 2022;42:e0016322. doi: 10.1128/mcb.00163-22.
34. Zhou X, Kang C, Hu Y, Wang X. Study on insulin resistance and ischemic cerebrovascular disease: A bibliometric analysis via CiteSpace. *Front Public Health* 2023;11:1021378. doi: 10.3389/fpubh.2023.1021378.
35. Castellanos-Fernandez MI, Pal SC, Arrese M, Arab JP, George J, Méndez-Sánchez N. Nonalcoholic fatty liver

- disease in Latin America and Australia. *Clin Liver Dis* 2023;27:301-315. doi: 10.1016/j.cld.2023.01.015.
36. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic fatty liver disease and recent guideline updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;17:23-28. doi: 10.1002/cld.1045.
 37. Khandelwal R, Dassanayake AS, Singh SP. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetics: The role of hepatologist. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2022;12:S37-S40. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1376.
 38. Yu J, Zhou Y, Ding J, Zhang D, Yu C, Huang H. Characteristics and possible mechanisms of metabolic disorder in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13:970733. doi: 10.3389/fendo.2022.970733.
 39. Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. *J Reprod Immunol* 2015;108:42-47. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
 40. Pedro J, Brandão T, Schmidt L, Costa ME, Martins MV. What do people know about fertility? A systematic review on fertility awareness and its associated factors. *Ups J Med Sci* 2018;123:71-81. doi: 10.1080/03009734.2018.1480186.
 41. Pooladi M, Sharifi M, Dashti G. Assessment of adiponectin and sperm function parameters in obese and non-obese: A comprehensive study. *Cell J* 2022;24:715-722. doi: 10.22074/cellj.2022.557337.1044.
 42. Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG. Hyperinsulinemia and age-related diseases: interrelations and approaches to treatment. *Vopr Pitan* 2022;91:21-31. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-21-31.
 43. Grodzinsky A, Arnold SV, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The impact of cardiovascular drugs on glycemic control: A review. *Endocr Pract* 2017;23:363-371. doi: 10.4158/EP161309.RA.