

Capítulo 6

Etiología, diagnóstico y tratamiento de la resistencia a la insulina. Revisión sistemática

Etiology, pathophysiology, diagnosis
and treatment of insulin resistance.
Systematic review

Carla Raquel Coronel González^{1*}, María Silvana Calle Gutiérrez²

- ¹ Estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca Campus Azogues; carla.coronel@est.ucacue.edu.ec. Azogues, Ecuador. <https://orcid.org/0009-0003-1640-9783>
- ² Docente de la Universidad Católica de Cuenca Campus Azogues; maria.calle.74@ucacue.edu.ec. Azogues, Ecuador. <https://orcid.org/0000-0002-6986-5462>

* Correspondencia: carla.coronel@est.ucacue.edu.ec



DOI:

<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.19.166>

1. Introducción

La resistencia a la insulina se origina a partir de la incapacidad de las células para poder captar la glucosa sérica; por lo tanto, esta patología es la principal causa de prediabetes. Según estudios realizados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), alrededor de 62 millones de individuos en América y 422 millones a nivel mundial son pacientes diabéticos, los cuales en su mayoría residen en países con bajos recursos económicos, además unas 244 084 muertes se atribuyen directamente a la diabetes (1-3).

La prevalencia y la incidencia de diabetes ha ido incrementando con el tiempo. En el Ecuador la obesidad y el sobrepeso, se representa en un 80,7% en adolescentes, entre el 2016 y 2017 gran parte de las muertes en pacientes de ambos sexos, ocurrieron a causa de esta enfermedad de acuerdo con las cifras emitidas por el Instituto de Estadística y Censos (INEC), asimismo la OPS indica que en promedio el 7,8% de las personas han sido diagnosticadas con esta enfermedad (1,4).

La resistencia a la insulina puede obedecer a varias causas, entre las que destacan los desórdenes del metabolismo de los lípidos, como son el caso de las dietas hipercalóricas e hipergrasas las cuales generan obesidad, siendo esta una problemática actual, representada con un 62,5% de acuerdo con la OPS; también se debe a factores ambientales y al uso de corticoides. Atendiendo a ello, es de señalar que la hiperinsulinemia influye de manera negativa en la salud, sobre todo, cuando obedece a causas genéticas, en estos casos las manifestaciones clínicas pueden ser severas desde edades tempranas,

aunque es más frecuente a partir de la juventud alcanzando una prevalencia de alrededor del 35% en la población adulta mundial (4,5).

Según la aprobación de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en el año 2017, plantea al diagnóstico en dos vertientes, por un lado, la presencia de manifestaciones clínicas y, por otro lado, los resultados hallados mediante pruebas de laboratorio. En este sentido, son señaladas como manifestaciones clínicas: la obesidad abdominal mediante la medida de la circunferencia abdominal aceptada en valores > 90 cm en masculino y > 80 cm en femeninas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la presencia de acantosis nigricans. En relación, a los datos de laboratorio son señaladas cifras > 100 mg/dl de glucosa en ayunas, triglicéridos por encima de 150 mg/dl o estar bajo tratamiento por hipertrigliceridemia (6–8).

Según Bonilla – Carvajal et al. en el año 2022, hace referencia que, si bien es cierto, se sabe que después del descubrimiento de la insulina la mortalidad por diabetes mellitus disminuyó, pero la resistencia a la Insulina (RI) sigue en ascenso en la actualidad debido a los malos estilos de vida como el sedentarismo y la obesidad. Pero consideran que la disminución de la glucosa se debe basar en la modificación de estilos de vida como la disminución de la concentración de glucosa, colesterol sérico y la presión arterial, de manera precoz, por otra parte, se recomienda el uso de la metformina como fármaco de primera línea debido a su eficacia, seguridad y beneficios a nivel de varios tejidos y órganos (8,9).

En esta patología se afecta el bienestar de los pacientes, por lo que se debe considerar el riesgo global de cada individuo para mejorar su control, tratamiento y pronóstico. Por esta razón, para promover estilos de vida saludables, es importante realizar estudios investigativos para comprender la etiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico de la resistencia a la insulina; ya que, actualmente, una gran cantidad de la población están expuestos a presentar diabetes y afecciones cardíacas, considerándose una de las principales razones de muerte.

2. Fundamento Teórico

En este capítulo de libro se utilizó un enfoque mixto, descriptivo – inductivo, en razón de que fue sustentada, en una teoría, establecida mediante la recopilación de estudios de diversas bases digitales de alto impacto durante los últimos 5 años, basado en la guía Prisma 2020.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Artículos indexados en revistas de alto impacto, con una antigüedad de publicación de 2018 a 2022.
- Artículos en español e inglés
- Estudios de cohorte, observacionales, descriptivos y transversales, retrospectivos, estudios longitudinales e intervención y metaanálisis.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Investigaciones publicadas en años que sean inferiores al año 2018.
- Estudios publicados en idiomas diferentes a los indicados.
- Artículos de opinión, cartas al editor.

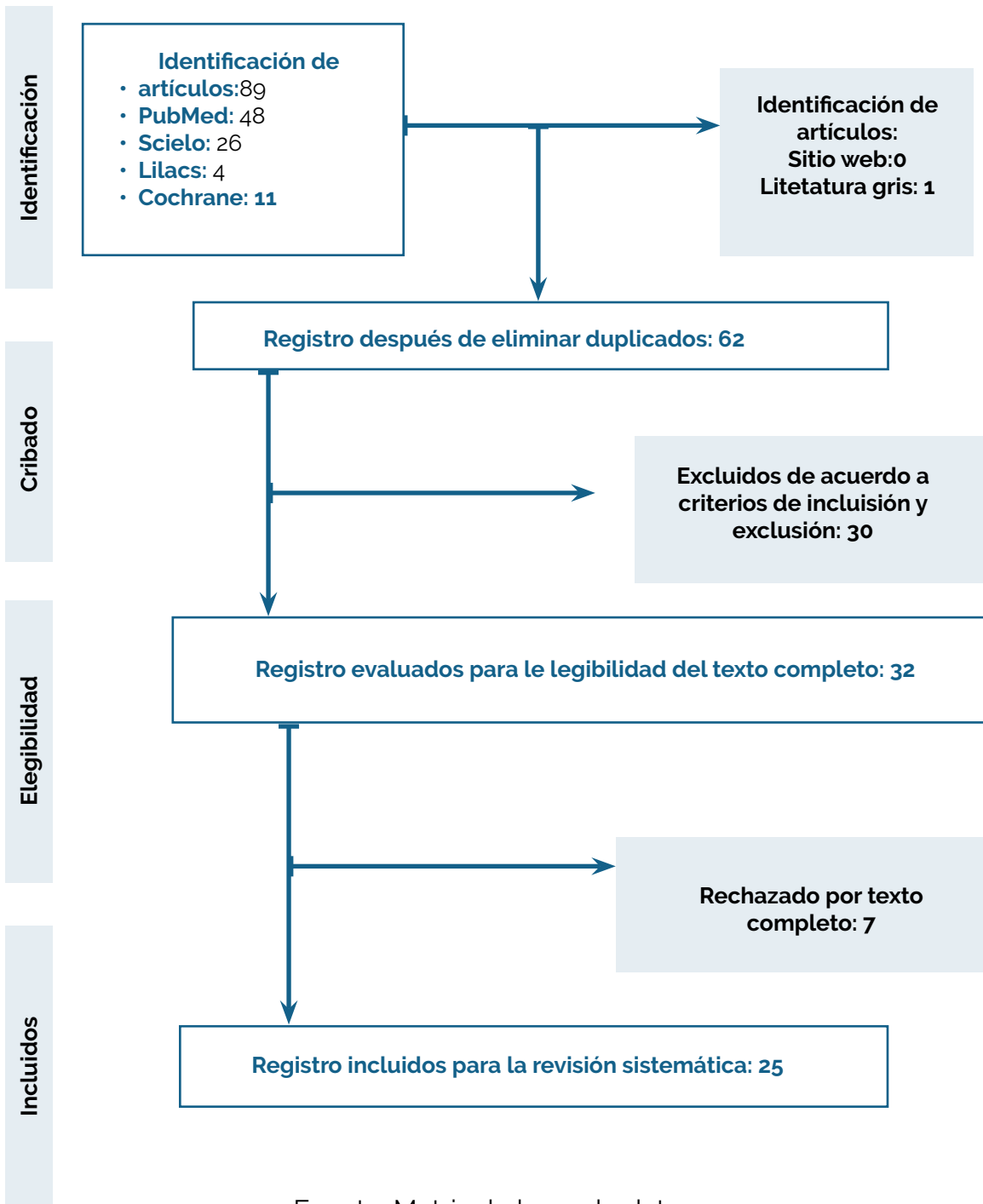
La investigación se llevó a cabo en motores de búsqueda especializados en el almacenamiento de revistas indexadas de alto impacto, atendiendo a los criterios antes indicados: Pubmed que incluye Medline, Cochrane, Scielo, Lilacs y literatura gris. Para las palabras claves se usó los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH); además, se utilizó operadores booleanos para la búsqueda como AND, OR y NOT, observando: 1. resistencia a la insulina, 2. etiología, 3. diagnóstico, 4. tratamiento, 5. metformina y la combinación entre las mismas.

Para el proceso de la selección se identificaron inicialmente 89 artículos, a partir de los cuales se realizó una revisión de los resúmenes y exclusión de duplicados. Luego se eligieron 32 investigaciones, lo cuales fueron leídos en su totalidad para verificar si se asociaban con los objetivos de la revisión, buscando su etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, estableciendo finalmente 25 artículos que han sido parte de los criterios de elegibilidad ya sea de inclusión y exclusión, los mismos que nos servirán para la ejecución de la revisión sistemática.

En cuanto a las 25 investigaciones incluidas en el estudio, 14 se obtuvieron de Pubmed, 4 Scielo, 4 Lilacs, 2 y 1 literatura gris de un repositorio digital, de cada documento se tomaron datos como: título, año, autor, revista, base de datos a la que pertenece, características de intervención de cada estudio, idioma, país, etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Partiendo de lo antes señalado, se planteó siguiente interrogante: ¿Cuál es la etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la resistencia a la insulina?, quedando esta incógnita como base fundamental para la presente revisión. En resumen, los resultados se establecieron de acuerdo a las coincidencias de búsqueda en relación a las palabras claves y a la pregunta de investigación.

Los estudios han sido recopilados en relación a los criterios de inclusión los mismos que se detallan en el siguiente diagrama de flujo, en base a, la identificación se obtuvo un total de 89 artículos, en el cribado y la elegibilidad se redujeron los estudios; por lo tanto, en esta revisión sistemática se trabajó con 25 artículos.

Tabla 1: Flujograma de la selección de los estudios para la revisión sistemática



1.1. ETIOLOGÍA

Como se resume en la tabla 2, podemos observar la etiología de la resistencia a la insulina, en primer lugar los estilos de vida con un 56% la misma que se ve influenciada por el sedentarismo, obesidad y sobrepeso, considerando estas características como problemas que acarrearán la población en la actualidad, en segundo lugar tenemos la genética con un 28% haciendo referencia a familiares de primer y segundo grado que ya presenten patologías como: Diabetes Mellitus Tipo II, Hiperinsulinemia, Síndrome de Ovario Poliquístico y Dislipidemias, en tercer lugar tenemos la adquirida con un 16% explicando que se origina por una falla en los mecanismos fisiológicos del cuerpo humano.

Tabla 2: Principal etiología de la resistencia a la insulina

ETIOLOGÍA		
	N° DE ESTUDIOS	PORCENTAJE
Estilos de vida no saludables	14	56%
Genética	7	28%
Adquirida	4	16%
Total	25	100%

Fuente: Matriz de base de datos

En la tabla 3, se puede observar las principales etiologías según la ubicación geográfica, teniendo así, al continente Europeo que abarca países como: Reino Unido, Dinamarca, España, Alemania y Turquía en el que los estilos de vida no saludables predomina con un 83%, seguido del continente Americano que abarcan países como: México, Honduras, Colombia, Brasil, Perú y Ecuador en el que prevalece los estilos de vida no saludables con un 65%, finalmente se encuentra el continente Asiático que abarca países como: China y Corea con un 38% representando a la etiología por genética y estilos de vida no saludables; por lo tanto, podemos decir que a nivel mundial la prevalencia

de estilos de vida no saludables es preocupante y se debería crear estrategias para una vida saludable.

Tabla 3: Etiología según la ubicación geográfica

ETIOLOGÍA SEGÚN LA UBICACIÓN GEOGRÁFICA			
	Asia	América	Europa
Estilos de vida no saludables	38%	65%	83%
Genética	38%	24%	0%
Adquirida	24%	11%	17%
Total	100%	100%	100%

Fuente: Matriz de base de datos

1.2. DIAGNÓSTICO

En la tabla 4, podemos observar los métodos diagnósticos más usados para determinar la resistencia a la insulina, en primer lugar se tiene la glucosa en ayunas con un 32%, en segundo lugar el índice HOMA-IR con un 24%, en tercer lugar la insulina en ayunas y el índice de masa corporal con un 12%, en cuarto lugar la hemoglobina glucosilada y la prueba de tolerancia a la glucosa con un 8% y finalmente tenemos al perfil lipídico con un 4%. Por lo tanto, podemos destacar que el método de elección usado en todos los artículos revisados es la glucosa en ayunas por su fácil acceso y bajo costo.

Tabla 4: Métodos diagnósticos más utilizados

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS		
	N° DE ESTUDIOS	PORCENTAJE
Glucosa en ayunas	8	32%
Índice HOMA-IR	6	24%
Insulina en ayunas	3	12%
Índice de masa corporal	3	12%
Hemoglobina glucosilada	2	8%
Prueba de tolerancia oral a la glucosa	2	8%
Perfil lipídico	1	4%
Total	25	100%

Fuente: Matriz de base de datos

1.3. TRATAMIENTO

En la tabla 5, podemos observar los mejores métodos de tratamiento en el que prevalece las medidas no farmacológicas con un 68% haciendo referencia a recomendaciones como: realizar ejercicio físico anaeróbico debido a que incrementa la pérdida de grasa, comer más saludable y las medidas farmacológicas con un 32% en el que principal fármaco de elección es la metformina perteneciente al grupo de biguanidas.

Tabla 5: Tratamiento usado en la resistencia a la insulina

MEJORES MÉTODOS DE TRATAMIENTO		
	N° DE ESTUDIOS	PORCENTAJE
Medidas no farmacológicas	17	68%
Medidas farmacológicas	8	32%
Total	25	100%

Fuente: Matriz de base de datos

3. Reflexiones Finales

Del análisis de las investigaciones realizadas en los últimos años sobre la resistencia a la insulina y todas las variables implicadas en esta patología, podemos resaltar que la principal etiología de esta patología son los estilos de vida no saludables representa un 56% en todos los estudios revisados al igual que coincide con los estudios de Mera – Richard Flores et al. y Ruiz Esparza Cisneros et al. que nos dicen que el 60% de resistencia a la insulina viene dada por estilos de vida no saludables en que los individuos han perpetuado durante varios años y que a pesar de las modificaciones no se llegan a las metas deseadas (13–15).

También, cabe mencionar que en el estudio realizado en el año 2018 por Serrano et al. se considera que el principal estilo de vida no saludable es la obesidad en niños y adolescentes, la misma que se relaciona por la falta de lactancia materna en niños de 0 a 6 meses, representando una de las condiciones que predispone a la enfermedad, por lo tanto, en este estudio existe un 75% de niños que padecen sobrepeso y obesidad, el mismo que coincide con el estudio de Pérez – Cruz et al. (16–18).

A su vez, en el estudio de Aprelini et al. existe la posibilidad de que esta patología sea adquirida por medicamentos o debida a la genética de cada paciente, esta última siendo la forma más severa de resistencia a la insulina y la menos estudiada en ensayos clínicos, por la falta de evidencia en la fisiopatología en relación a la disfunción de las células pancreáticas y resistencia a las acciones de la insulina. Las mismas que tienen relación con los resultados de esta investigación representado a la genética con un 28% y la adquirida por un 16% (15,19,20).

En lo que tiene que ver al estudio de sedentarismo y prácticas de vida no saludables ligadas a la resistencia a la insulina, se ve una polarización en el Continente Asiático, donde no se promueve la actividad física, recreativa y alimentación adecuada, esto por las marcadas diferencias entre exceso de trabajo en ciertos países y condiciones precarias de vida en otros de este continente, además de

que se debe tener en cuenta la cantidad creciente en temas de población. Los estudios de comportamiento y relación se han situado principalmente en la población occidental del planeta y se considera que un tercio de esta presenta resistencia a la insulina, muchas de las veces sin un correcto tratamiento no farmacológico para prevenir la progresión hacia la diabetes mellitus tipo II; aunque todos estos resultados pueden ser controversiales (13,21,22).

Con relación al método diagnóstico este ha sido ampliamente analizado y estudiado; por lo tanto, el análisis de glucosa en ayunas representa una sensibilidad de un 90% y especificidad de un 100% para su uso en el diagnóstico de una posible patología crónica, el mismo que tiene relación con la presente investigación siendo el más usado con un 32%; además, este examen es disponible en varios países, el uso de la prueba de tolerancia oral tiene sus limitaciones porque viene dada por la ingesta de un componente oral que muchas de las veces es mezclado con otras sustancias lo que puede producir alteraciones en el estudio (21,24).

A su vez, en cuanto a estudios de laboratorio se tiene que mencionar que la hemoglobina glicosilada es una variable que no se utiliza en países de bajos recursos económicos, ya que no tienen avances científicos considerables, ya que el método debe estar estandarizado en todo el país para que los resultados se puedan analizar por cualquier profesional de salud y las interpretaciones no sean erróneas, Junto con el estudio de laboratorio es importante puntualizar que se debe hacer una valoración completa al paciente para poder llegar a la conclusión de que presenta patologías preexistentes no tratadas oportunamente (13,21).

Se tienen reservas por parte de la comunidad científica para llegar a catalogar a la resistencia a la insulina, como una enfermedad que no presenta síntomas específicos y es una consecuencia de otras condiciones clínicas que el individuo ha manifestado de manera crónica, por ello la principal conducta terapéutica que ha sido analizada en varias poblaciones de nuestro estudio recomiendan a no farmacológica en un 68%, el mismo que arroja resultados satisfactorios

centrándose en la modificación de actividad física diaria y cambios en la dieta. Los cambios con los que se ha visto una reducción del peso total corporal de hasta un 7% en un mes incluyen la alimentación con fibra, restricción de grasas saturadas y déficit calórico, todo esto acompañado de 150 minutos de actividad aeróbica durante la semana (18,21).

Si se trata de un diagnóstico definitivo de resistencia a la insulina el primer paso es realizar una valoración integral oportuna al paciente para encontrar posibles problemas de salud acompañantes para que posteriormente se pueda diseñar un plan de medidas no farmacológicas adecuadas que se adapten a la realidad de cada individuo, junto con esto es importante evitar el uso de metformina u otros medicamentos asociados para la disminución de valores de glucosa, ya que no son pertinentes según la evidencia científica disponible y en cierto grado puede presentarse efectos adversos medicamentosos si no se lleva un protocolo previo a la prescripción. El mismo que no coincide con el estudio de Madsen et al. que recomienda el uso de metformina para prevenir diabetes mellitus tipo II y sus complicaciones (25).

4. Conclusiones

- Se estableció que la principal etiología que origina la resistencia a la insulina son los estilos de vida no saludables como la inactividad y el consumo de alimentos no saludables, los mismos que en la actualidad aumentan cada día más, debido a los hábitos malsanos de la población, relacionados al exceso de trabajo o estrés, principalmente en países de bajos ingresos.
- Se proporcionó información clara y concisa en relación al diagnóstico de la resistencia a la insulina, teniendo a la glucosa en ayunas como la principal prueba de laboratorio por su fácil acceso; sin embargo, cabe recalcar que la presencia de manifestaciones clínicas será la principal vertiente para la patología. En relación al tratamiento para la resistencia

a la insulina son las medidas no farmacológicas, las mismas que hacen referencia a la aplicación conjunta de actividades aeróbicas y de resistencia, unidos a una alimentación saludable, donde exista un ajuste calórico y glicémico que promueva la pérdida de peso.

5. Contribución de los Autores

CRCG: recolección y selección de estudios, análisis de los estudios seleccionados, redacción de los resultados, conclusiones y discusión.

MSCG: revisión y corrección global del estudio.

Referencias

1. Pérez-Cruz E., Castro-Martínez D., González-Guzmán O.P. Asociación entre obesidad sarcopénica con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Med Clínica. 8 de julio de 2022;159(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.023>.
2. Shang Y., Zhou H., Hu M., Feng H. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 de octubre de 2020;105(10):3346-60. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>.
3. Ruiz Esparza Cisneros J., Vasconcelos-Ulloa J.J., González-Mendoza D., Beltrán-González G., Díaz-Molina R. Effect of dietary intervention with a legume-based food product on malondialdehyde levels, HOMA index, and lipid profile. Endocrinol Diabetes Nutr. abril de 2020;67(4):235-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.08.003>.
4. Zhang B. EFFECT OF EXERCISE ON INSULIN RESISTANCE IN OBESE TYPE 2 DIABETES PATIENTS. Rev Bras Med Esporte. marzo de 2022;28(1):59-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>.
5. Giraldo Restrepo M.L., Toro Escobar J.M., Arango Toro C.M., Posada Johnson L.G., García García HI. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO DEL EFECTO DEL CONSUMO DE CACAO EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA. Acta Médica Colomb [Internet]. 30 de octubre de 2018 [citado 10 de noviembre de 2022];42(2). Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/988>
6. Primo D., García Rioja J., Izaola O., del Río San Cristóbal C, Piñero Teno R, de Luis D, et al. Estudio en vida real de una plataforma «online» para la prescripción de ejercicio físico a pacientes obesos:

- efecto sobre los parámetros antropométricos y bioquímicos, y sobre la calidad de vida. *Nutr Hosp.* abril de 2022;39(2):337-47. DOI: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03842>
7. Sampath Kumar A., Maiya A.G., Shastry B.A., Vaishali K., Ravishankar N., Hazari A., et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* marzo de 2019;62(2):98-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>.
 8. Bonilla-Carvajal K., Ángel-Martín A., Moreno-Castellanos N., 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. *Rev Univ Ind Santander Salud [Internet]*. diciembre de 2022 [citado 1 de enero de 2023];54. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072022000100335&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 9. Casas-Tapia C., Araujo-Castillo R.V., Saavedra-Tafur .L, Bert-Dulanto A, Piscoya A, Casas-Lucich A. Índice HOMA-IR como predictor de reducción de exceso de peso en pacientes con índice de masa corporal (IMC)≥35kg/m2 sometidos a gastrectomía vertical. *Cir Esp.* 1 de junio de 2020;98(6):328-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.12.002>
 10. Lee S.H, Park S.Y., Choi C.S.. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* enero de 2022;46(1):15-37.
 11. Elías-López D., Ferreira-Hermosillo A. Insulina en poblaciones especiales: resistencia a la insulina, obesidad, embarazo, adultos mayores y enfermedad renal crónica. 2021 [citado 5 de diciembre de 2022];8(93). Disponible en: https://www.revistadeendocrinologia.com/frame_esp.php?id=256

12. Tarry-Adkins J.L., Aiken C.E., Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Yang H, editor. PLOS Med. 6 de agosto de 2019;16(8): e1002848. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.
13. Pajuelo Ramírez J., Bernui Leo I., Sánchez González J., Arbañil Huamán H, Miranda Cuadros M, Cochachin Henostroza O, et al. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. An Fac Med. 8 de octubre de 2018;79(3):200. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>
14. Mera- Richard Flores R., Colamarco-Delgado D.C., Rivadeneira-Mendoza Y, Fernández-Bowen M. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. Rev Cuba Endocrinol. 2021;e267-e267. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532021000100010.
15. Aprelini C.M. de O, Luft VC, Meléndez GV, Schmidt MI, Mill JG, Molina M del CB. Consumo de carne vermelha e processada, resistência insulínica y diabetes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Rev Panam Salud Pública. 3 de mayo de 2019; 43:1. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.40>.
16. Hospital Universitário Walter CantídioMartins LM, Hospital Universitário Walter CantídioFernandes VO, Hospital Universitário Walter CantídioCarvalho MMD de, Hospital Universitário Walter CantídioGadelha DD, Hospital Universitário Walter CantídioQueiroz PC de, Hospital Universitário Walter CantídioMontenegro Junior RM. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. Arch Endocrinol Metab Online. 2020;337-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813762/>.

17. Caferoglu Z., Erdal B., Hatipoglu N, Kurtoglu S. The effects of diet quality and dietary acid load on insulin resistance in overweight children and adolescents. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* 1 de junio de 2022;69(6):426-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.06.001>
18. Lozano ES. Resistencia a Insulina: Revisión de literatura. *Rev Médica Hondureña.* 29 de junio de 2022;90(1):63-70. DOI: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2022163>.
19. Violante Cumpa JR. Índice de HOMA como predictor de desenlaces metabólicos importantes para el paciente - revisión sistemática y meta-análisis [Internet] [engd]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2021 [citado 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.medicina.uanl.mx/endocrinologia/>
20. Fontenelle L.C., Feitosa M.M., Morais JBS, Severo JS, Freitas TEC de, Beserra JB, et al. The role of selenium in insulin resistance. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 14 de mayo de 2018 [citado 31 de diciembre de 2022];54. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/bjps/a/GZsSGmGVwZYrtgCVCfvShZt/?lang=en>
21. Garcia DMF. Resistencia a la insulina. Estudio, diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO.* 12 de diciembre de 2020;4(4):488-94. DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(4\).noviembre.2020.488-494](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(4).noviembre.2020.488-494).
22. Serrano N.C, Robles Silva A., Suárez DP, Gamboa-Delgado EM, Quintero-Lesmes DC. Relación entre la lactancia materna exclusiva los primeros seis meses de vida y el desarrollo de resistencia a la insulina en niños y adolescentes de Bucaramanga, Colombia. *Nutr Hosp.* 5 de octubre de 2018;35(5):1042. DOI: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1754>
23. Jamka M., Kulczyński B., Juruć A, Gramza-Michałowska A, Stokes CS, Walkowiak J. The Effect of the Paleolithic Diet vs. Healthy Diets

- on Glucose and Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 21 de enero de 2020;9(2):296. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020296>.
24. Nso-Roca AP, Cortés Castell E, Carratalá Marco F, Sánchez Ferrer F. Insulin Resistance as a Diagnostic Criterion for Metabolically Healthy Obesity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1 de julio de 2021;73(1):103-9. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2021/07000/insulin_resistance_as_a_diagnostic_criterion_for.21.aspx.
25. Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf MI, Richter B., Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 31 de diciembre de 2022];(12). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008558.pub2/full/es?highlightAbstract=resistenci%7Ca%7Cresistencia%7Cinsulin%7Cla%7Cinsulina>