

Contribución Especial

Acuaporinas y metabolismo energético: su papel emergente en la resistencia a la insulina

Aquaporins and energy metabolism: their emerging role in insulin resistance

Oscar Jhoan Castro Zevallos^{1,a} Mariafernanda Pérez Vega^{1,a}; Daniel Sebastián Peña Saavedra^{1,a}; Diana Moreno Chávez^{1,a}

Filiación:

1. Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú
- a. Estudiante de medicina

Correspondencia: Oscar Jhoan Castro Zevallos, 0202424011@uns.edu.pe

ID ORCID del autor

Oscar Jhoan Castro Zevallos

Mariafernanda Pérez Vega

Daniel Sebastián Peña Saavedra

Diana Moreno Chávez

<https://orcid.org/0009-0004-5970-8553>

<https://orcid.org/0009-0004-0882-4511>

<https://orcid.org/0009-0007-0279-4536>

<https://orcid.org/0009-0008-9909-6511>

Declaración de autoría: los autores declaran haber participado en la concepción, redacción y revisión crítica del contenido intelectual de este artículo, así como en la aprobación final de la versión que se presenta.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Recibido: 16-12-2025.

Aceptado: 10-07-2026.

Publicado: 30-09-2026.

RESUMEN

La resistencia a la insulina es un eje central del síndrome metabólico y de la epidemia creciente de diabetes tipo 2, cuyo desarrollo se asocia a obesidad, sedentarismo y desajustes en la homeostasis glucolipídica. En este contexto, las acuaporinas, en especial las aquagliceroporinas AQP7 y AQP9, han emergido como reguladores críticos del metabolismo energético al facilitar el transporte de glicerol entre tejido adiposo, hígado y otros órganos metabólicamente activos. Esta revisión integra la evidencia reciente sobre la estructura y clasificación de las acuaporinas, su distribución tisular y su participación en los mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina, incluyendo inflamación crónica, lipotoxicidad, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Se describe cómo la desregulación de AQP7 en adipocitos favorece la hipertrofia y el acúmulo de triglicéridos, mientras que las alteraciones de AQP9 condicionan la entrada hepática de glicerol y contribuyen a esteatosis y alteraciones en la gluconeogénesis. Asimismo, se analizan los aportes de otras isoformas como AQP3, AQP8 y AQP11 en la modulación del estado redox y de la señalización insulínica. Finalmente, se abordan las implicaciones terapéuticas de la modulación de acuaporinas mediante intervenciones nutricionales, fármacos y compuestos naturales, resaltando su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas, pero también las limitaciones derivadas del predominio de estudios experimentales y la escasez de datos en poblaciones locales.

Palabras clave: Acuaporinas; Aquagliceroporinas; Metabolismo energético; Resistencia a la insulina (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Insulin resistance is a central component of metabolic syndrome and the growing epidemic of type 2 diabetes, the development of which is associated with obesity, sedentary lifestyles, and imbalances in glycolipid homeostasis. In this context, aquaporins, especially aquaglyceroporins AQP7 and AQP9, have emerged as critical regulators of energy metabolism by facilitating glycerol transport between adipose tissue, liver, and other metabolically active organs. This review integrates recent evidence on the structure and classification of aquaporins, their tissue distribution, and their involvement in the molecular mechanisms of insulin resistance, including chronic inflammation, lipotoxicity, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. It describes how AQP7 dysregulation in adipocytes promotes hypertrophy and triglyceride accumulation, while AQP9 alterations condition hepatic glycerol entry and contribute to steatosis and alterations in gluconeogenesis. It also analyzes the contributions of other isoforms such as AQP3, AQP8, and AQP11 in modulating redox status and insulin signaling. Finally, the therapeutic implications of aquaporin modulation through nutritional interventions, drugs, and natural compounds are addressed, highlighting their potential as biomarkers and therapeutic targets, but also the limitations arising from the predominance of experimental studies and the scarcity of data in local populations.

KEY WORDS: Aquaporins; Aquaglyceroporins; Energy metabolism; Insulin resistance (**Source:** DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las enfermedades metabólicas representan uno de los mayores desafíos de salud pública del siglo XXI. El síndrome metabólico y la resistencia a la insulina han mostrado un incremento sostenido en las últimas décadas, impulsados por el aumento de la obesidad, el sedentarismo y los hábitos alimentarios poco saludables. Se estima que la prevalencia de estas alteraciones metabólicas ha ido en aumento desde el 2000, lo que ha aportado significativamente a la carga mundial de diabetes tipo 2 y enfermedades del corazón (1). En estas circunstancias, la investigación científica ha enfocado su interés en encontrar nuevas moléculas que regulen el metabolismo energético y den cuenta de la complejidad de estos trastornos.

En Perú, la prevalencia de la RI presentado una variación importante entre las distintas regiones de la nación, esto evidencia que factores socioeconómicos, ambientales y genéticos tienen un impacto decisivo en su evolución. La prevalencia general de la RI está considerablemente alta, pero

su distribución geográfica no es uniforme; algunas áreas del país tienen tasas más altas que otras. Estudios previos han demostrado que La aplicación de indicadores como el índice triglicéridos-glucosa (TyG) y el índice HOMA-IR ha sido beneficiosa para diagnosticar la condición y proporcionar una evaluación más exacta de su prevalencia en la población. Para poder llevar a cabo intervenciones de salud pública que se adapten a las características de cada zona, es necesario entender los elementos que aportan a la distribución desigual de la RI en Perú, según estos descubrimientos (2,3).

En este marco, las acuaporinas (AQPs) aparecen como un campo de interés en desarrollo. Además de su función en el transporte de agua, estas proteínas de membrana permiten la transferencia de solutos pequeños como el glicerol, lo que representa un papel fundamental en el metabolismo energético. Las aquagliceroporinas (AQP11, AQP7 y AQP9), en especial, controlan la transferencia de glicerol entre los tejidos que tienen actividad metabólica (4). La modificación de

estas proteínas puede ocasionar la acumulación de lípidos en hepatocitos y adipocitos, lo que crea un entorno celular que interfiere con la señalización de la insulina, promueve el estrés oxidativo y fomenta la disfunción mitocondrial (5,6). Por lo tanto, estas modificaciones favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina, impactando no solo el metabolismo de los lípidos sino también el glucídico y generando un desajuste.

La resistencia a la insulina (RI) es un trastorno metabólico clave en el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, cuyo aumento global está estrechamente vinculado a factores como la obesidad y el sedentarismo. A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, los mecanismos moleculares que subyacen a la RI no están completamente aclarados.

En este contexto, las acuaporinas (AQPs), en particular las aquagliceroporinas como AQP7 y AQP9, juegan un papel esencial en el metabolismo energético al regular el transporte de glicerol entre tejidos clave, como el tejido adiposo y el hígado. La disfunción de estas proteínas puede alterar el equilibrio lipídico, promover el estrés oxidativo y favorecer la resistencia a la insulina. Sin embargo, la relación exacta entre las alteraciones en las acuaporinas y la resistencia a la insulina aún no ha sido completamente dilucidada.

El equilibrio energético del organismo depende de la interacción fisiológica entre el tejido adiposo y el hígado. Durante el ayuno, los adipocitos movilizan triglicéridos liberando ácidos grasos libres y glicerol, los cuales son captados por el hígado para la gluconeogénesis y la reesterificación de triglicéridos. Este intercambio requiere mecanismos de transporte de membrana precisos,

donde las aquagliceroporinas, miembros de la familia de las acuaporinas, desempeñan un papel fundamental al facilitar el paso de glicerol entre los compartimentos celulares (7,8).

En condiciones fisiológicas, la AQP7 en el tejido adiposo permite la salida de glicerol hacia la circulación, mientras que la AQP9 en el hígado regula su captación. La disfunción de estos canales altera el equilibrio metabólico: la deficiencia de AQP7 produce hipertrofia adipocitaria y acumulación de grasa, mientras que la disminución de AQP9 se asocia con menor permeabilidad al glicerol y resistencia a la insulina en enfermedad hepática grasa no alcohólica (9,10). Estas alteraciones reflejan cómo un fallo en los mecanismos fisiológicos de transporte de solutos puede contribuir a la disfunción metabólica sistémica.

Por ello, estudiar el papel de las aquagliceroporinas en la regulación del metabolismo energético permite comprender la relación entre transporte de membrana, señalización hormonal y homeostasis glucolipídica, aspectos esenciales dentro de la fisiología celular y sistémica. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es analizar el papel de las acuaporinas en el metabolismo energético y su contribución al desarrollo de la resistencia a la insulina, con el fin de proporcionar nuevas perspectivas para la comprensión y tratamiento de esta condición metabólica. Esto nos lleva a plantear la siguiente pregunta: ¿Cuál es el papel de las acuaporinas en la regulación del metabolismo energético y su relación en el desarrollo de la resistencia a la insulina?

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

Antecedentes

Las acuaporinas son una familia de canales transmembrana esenciales para el transporte de agua y solutos pequeños, tales como el glicerol y el peróxido de hidrógeno. Su expresión en tejidos metabólicamente activos, como el adiposo y el hepático, las vincula de manera directa con el metabolismo energético y la fisiopatología de la resistencia a la insulina. En particular, las aquagliceroporinas juegan un papel clave como moduladoras del flujo de glicerol, la homeostasis lipídica y el acoplamiento entre lipólisis, gluconeogénesis y la señalización mediada por insulina (11,12).

La AQP7, que es la isoforma predominante en el tejido adiposo blanco, constituye la principal vía de salida de glicerol durante la lipólisis. Su expresión está inversamente relacionada con los parámetros de regulación de la insulina y con la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, lo que resalta su rol crucial en el equilibrio entre el almacenamiento y

la movilización de lípidos (13). Además, señales hormonales relacionadas con la digestión, como la colecistoquinina, aumentan la expresión funcional de AQP7 en los adipocitos, integrando los estímulos alimentarios con la regulación metabólica postprandial (14).

Asimismo, estímulos de remodelado tisular, como la exposición al frío o la cirugía bariátrica, inducen un aumento de la expresión de AQP7, lo que está asociado con un fenotipo tipo "browning" que favorece el gasto energético y mejora el perfil metabólico (15).

En el hígado, AQP9 actúa como la principal vía de entrada de glicerol a los hepatocitos, posicionándola en la intersección entre la lipólisis periférica y la gluconeogénesis. Su regulación influye en el metabolismo de los triglicéridos, el estado redox y el perfil inflamatorio hepático. Los estudios experimentales han demostrado que cambios en la expresión de AQP9 alteran la

capacidad del hígado para gestionar la carga lipídica y el estrés metabólico, contribuyendo al desarrollo de esteatosis y resistencia a la insulina (12).

En resumen, la evidencia actual posiciona a AQP7 y AQP9 como puntos clave en la regulación del metabolismo del glicerol y el balance energético. Sus interacciones con señales hormonales, factores ambientales y variantes genéticas las convierten en componentes centrales en la fisiopatología de la resistencia a la insulina, representando potenciales dianas para futuras intervenciones terapéuticas.

Acuaporinas y metabolismo celular

Las acuaporinas (AQPs) constituyen un conjunto de proteínas integrales de membrana especializadas en facilitar el paso rápido y selectivo de agua y ciertos solutos pequeños. Diversos estudios recientes subrayan que su arquitectura molecular se basa en seis hélices transmembrana y en dos dominios NPA, que se organizan formando un poro central altamente específico. Esta configuración tridimensional, conocida como estructura en “reloj de arena” o hourglass, es fundamental para garantizar su selectividad y eficiencia (16).

A partir de esta estructura común, las AQPs se dividen en dos grandes grupos funcionales. Por un lado, se encuentran las acuaporinas clásicas, cuya función primaria es el transporte de agua. Por otro, las aquagliceroporinas, que presentan un poro ligeramente más amplio y flexible, permitiendo además el paso de glicerol y otros solutos pequeños (16). Pero también existe otra clasificación: acuaporinas ortodoxas, aquagliceroporinas (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10) y superaquaporinas o no ortodoxas (AQP11, AQP12), donde las aquagliceroporinas participan en el transporte de agua y solutos como glicerol, mientras que las superaquaporinas se asocian a funciones más complejas relacionadas con la homeostasis redox y organelos intracelulares (12).

Las acuaporinas clásicas como AQP1 o AQP4 son altamente selectivas para agua. Su participación en la regulación del microambiente celular es tan específica que, por ejemplo, la reducción experimental de AQP1 se ha asociado con una disminución del daño mediado por ferroptosis, indicando que el control del flujo hídrico está estrechamente vinculado a la respuesta celular frente al estrés (17).

Por otro lado, las aquagliceroporinas, como AQP3, AQP7 o AQP9; permiten el transporte conjunto de agua y glicerol. Esta capacidad dual amplifica su impacto biológico. Un estudio clave muestra que AQP7 regula la homeostasis redox mitocondrial, modulando tanto el metabolismo energético como la respuesta oxidativa (16). A continuación, describiremos las funciones de estas acuaporinas. AQP1 aparece vinculada a procesos de estrés celular y muerte por ferroptosis. Su inhibición reduce el daño oxidativo y mejora la viabilidad

celular, subrayando su papel en el control hídrico y la protección frente al estrés (17). AQP3 se relaciona con vías de señalización MAPK; su activación sostenida puede aumentar la expresión de AQPs y potenciar respuestas inflamatorias, lo que la sitúa en la intersección entre regulación hídrica e inflamación (16). AQP7, por su parte, destaca como un actor central del metabolismo energético. Su presencia en hígado, tejido adiposo y páncreas la convierte en un regulador clave del transporte de glicerol, la homeostasis redox mitocondrial y la dinámica lipídica (18). AQP9 es especialmente relevante en el hígado, ya que facilita la entrada de glicerol para su utilización en rutas gluconeogénicas y de síntesis lipídica. Su función cobra importancia en estados donde el metabolismo energético se encuentra alterado (16).

Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina

La señalización insulínica sigue una vía altamente conservada que garantiza la captación eficiente de glucosa. Todo inicia con la activación del receptor de insulina, seguida del reclutamiento de IRS, la activación de PI3K y la posterior fosforilación de Akt, un paso crucial para permitir que el transportador GLUT4 se movilice hacia la membrana plasmática.

Los procesos celulares como neuroinflamación, estrés oxidativo y metabolismo, ponen de manifiesto la relevancia de la vía PI3K–Akt en la supervivencia celular y en la homeostasis metabólica general (10,11). Cualquier alteración en estos nodos provoca una disminución de la capacidad de respuesta frente a la insulina.

Existen tres procesos fundamentales que convergen para deteriorar la señalización insulínica: inflamación, lipotoxicidad y estrés oxidativo. La inflamación crónica activa rutas como MAPK y NF- κ B, generando un ambiente proinflamatorio que interfiere directamente con los pasos iniciales de la señalización insulínica (9). El estrés oxidativo y la lipotoxicidad mantienen este entorno inflamatorio, siendo uno la acumulación de lípidos intracelulares y causando una retroalimentación positiva. El aumento de radicales libres y la pérdida de control redox afectan la funcionalidad de IRS y Akt, comprometiendo la correcta respuesta a la insulina (8,10).

Las aquagliceroporinas, especialmente AQP7, controlan la salida y el transporte de glicerol, metabolito indispensable para la síntesis de triglicéridos y la gluconeogénesis. Cuando este transporte se altera, se genera un desequilibrio redox y una disfunción mitocondrial que incrementan el estrés oxidativo, un factor estrechamente vinculado con la resistencia a la insulina (8). El exceso de glicerol y la acumulación de lípidos intracelulares favorecen la lipotoxicidad, reducen la fosforilación de Akt y dificultan la

translocación de GLUT4, perpetuando el deterioro de la señalización insulínica.

Relación entre acuaporinas y resistencia a la insulina

Las acuaporinas, específicamente las aquagliceroporinas como AQP7 y AQP9, así como la superaquaporina AQP11, desempeñan un papel clave en el metabolismo energético y están involucradas en la fisiopatología de la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes tipo 2 (DM2). AQP7 es la aquagliceroporina predominante en adipocitos blancos y se reconoce como el principal canal de glicerol en estas células (2). Esta proteína, además de actuar como transportador de pequeñas moléculas, participa en la regulación de la síntesis de lípidos, la gluconeogénesis y la homeostasis energética, estando estrechamente ligada a obesidad y DM2 (19).

En adipocitos blancos, AQP7 es “esencial para la plena diferenciación y el metabolismo del glicerol”, y su expresión alterada se asocia con el inicio de obesidad y otros trastornos metabólicos. En modelos celulares de adipocitos murinos 3T3-L1, la inducción de un fenotipo beige se acompaña de una disminución de la expresión de AQP7 (y AQP9) en comparación con la diferenciación hacia adipocitos blancos, lo que sugiere que la menor necesidad de flujo de glicerol en adipocitos beige (más oxidativos y termogénicos) se asocia a una regulación a la baja de estas aquagliceroporinas (10).

En tejido adiposo humano, un estudio en mujeres con normopeso y obesidad de predominio superior, muestra que la expresión de AQP7 se relaciona con la tasa de lipólisis y presenta un patrón dependiente del depósito: AQP7 es más abundante en tejido adiposo visceral omental que en mesentérico, sin diferencias globales entre mujeres normopeso y obesas; además, la expresión de AQP7 se acompaña de variaciones en enzimas lipolíticas (ATGL, HSL) y de la enzima PEPCCK-C implicada en gliceroneogénesis (20). También se menciona que la regulación de AQP7 está parcialmente ligada al índice lipolítico del depósito adiposo.

En tejido adiposo marrón (TAM), en ratas con obesidad inducida por dieta, se observa blanqueamiento del BAT con hipertrofia, esteatosis y aumento de factores lipogénicos. En este contexto, AQP7 se detecta en endotelio capilar y adipocitos marrones, y su expresión se incrementa con la obesidad; tras exposición al frío o cirugía bariátrica, AQP7 disminuye paralelamente a la reversión del blanqueamiento (2)(16). El estudio sugiere que el aumento de AQP7 en TAM podría facilitar el flujo de glicerol utilizado para síntesis de triacilglicéridos, promoviendo el blanqueamiento, mientras que su reducción se asocia a un fenotipo más catabólico y protector frente a la obesidad.

En conjunto, los datos en adipocitos blancos, beige y marrones muestran que la expresión de AQP7 se

ajusta finamente al balance entre almacenamiento y movilización de triglicéridos. Dado que la acumulación excesiva de grasa y el flujo anómalo de glicerol son componentes centrales de la resistencia a la insulina, la revisión sobre acuaporinas en RI y diabetes destaca a AQP7 como un candidato clave en la conexión entre adiposidad, manejo de glicerol y desarrollo de RI (19,21).

AQP9 es la aquagliceroporina más expresada en el hígado humano y facilita la difusión transmembrana de glicerol y H_2O_2 , ejerciendo funciones tanto de aquagliceroporina como de peroxiporina. Esta isoforma participa en el balance metabólico y redox hepático, y su expresión alterada se describe en patologías humanas, incluyendo disfunciones metabólicas (13).

Se menciona que existe el trabajo coordinado de AQP7 en tejido adiposo y AQP9 en hígado en la inducción de resistencia a la insulina hepática. Por lo que el flujo de glicerol desde adipocitos (vía AQP7) hacia hepatocitos (vía AQP9) condiciona la disponibilidad de sustrato para gluconeogénesis y síntesis de triglicéridos, procesos que cuando se desregulan contribuyen a esteatosis y RI hepática (21). En ratones machos y hembras knockout (KO) para AQP9 sometidos a dieta alta en grasas, la ausencia de AQP9 no reduce ni la acumulación hepática de triglicéridos ni la glucemia frente a los controles, lo que cuestiona la idea de que la inhibición de AQP9 sea una estrategia simple para aliviar la esteatosis en este modelo. Además, el efecto es sexo-dependiente: solo los machos KO muestran una menor secreción hepática de triglicéridos y una mayor expresión de PPAR α , sugiriendo aumento de la oxidación de ácidos grasos, pero también presentan elevación de la glucosa sanguínea tras la dieta (22). Estos indican que la manipulación de AQP9 modula finamente el metabolismo lipídico y glucídico hepático, pero su impacto sobre esteatosis y glucemia depende del contexto fisiológico.

AQP3 y AQP11: funciones complementarias en músculo y retículo endoplasmático.

Diversos tejidos implicados en metabolismo lipídico, incluyendo músculo, expresan múltiples isoformas de acuaporinas, que modulan la permeabilidad al glicerol y otros metabolitos. En cuanto a AQP11, se destaca que investigaciones recientes la han relacionado con la inducción de RI y DM2 a través de su participación en el transporte de H_2O_2 , situándola en la interfaz entre estrés oxidativo y desregulación metabólica (21). En células gliales humanas, las AQP11 se expresa en membrana plasmática y retículo endoplasmático, se induce de forma marcada por estímulos inflamatorios (LPS) e hipóxicos y actúa como peroxiporina, limitando la peroxidación lipídica tras exposición a H_2O_2 ; el silenciamiento de AQP11 se asocia a un aumento del daño oxidativo. Esto sugieren que AQP3 y AQP11 representan componentes complementarios en el eje “metabolismo de glicerol-estrés oxidativo”, las

aquagliceroporinas, AQP3, facilitan el flujo de glicerol necesario para el metabolismo energético en tejidos como músculo, mientras que AQP11, localizada en parte en el retículo endoplásmico, modulando la difusión de H_2O_2 y, por tanto, la señalización redox implicada en la RI (12).

Implicaciones terapéuticas y futuras direcciones

Las acuaporinas (AQPs), y en particular AQP7, emergen como candidatas prometedoras para el desarrollo de terapias en enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Dado su rol en la regulación del metabolismo lipídico y energético, AQP7 se está explorando como una diana terapéutica clave para modular procesos metabólicos. Esta modulación podría tener efectos positivos en la resistencia a la insulina (RI) y en la mejora de la homeostasis energética en contextos de obesidad y trastornos metabólicos relacionados (23,24).

En este contexto, intervenciones como dietas específicas y cambios en el estilo de vida han mostrado que la regulación de AQP7 puede modificar su expresión y, en consecuencia, mejorar el perfil metabólico. Por ejemplo, la dieta cetogénica en ratones ha demostrado incrementar la expresión de AQP7 en hígado y tejido adiposo marrón, lo que sugiere que la modulación de esta acuaporina podría ser clave para ajustar la homeostasis energética en condiciones de cambio nutricional (25).

Además, compuestos naturales y fármacos moduladores de acuaporinas, como los polifenoles de verbena de limón, han mostrado potencial para reducir la expresión de AQP7 en adipocitos hipertrofiados y disminuir la producción de glicerol. Esto ofrece una posible estrategia para combatir la obesidad y otras enfermedades metabólicas (19).

Siguiendo esta línea, a medida que avanza la investigación, se están identificando compuestos específicos capaces de modular las acuaporinas, incluyendo AQP7, con aplicaciones en enfermedades no solo metabólicas, sino también cardiovasculares, oncológicas y en enfermedades del sistema nervioso central (26,27). Sin embargo, uno de los mayores retos que enfrentan estas terapias es la especificidad de los moduladores para diferentes isoformas de acuaporinas y su capacidad para dirigirse a órganos específicos, lo que requiere investigaciones adicionales.

En este sentido, un estudio realizado en ratones alimentados con una dieta rica en grasas y fructosa mostró un aumento en la expresión de AQP3 y AQP7 en intestino delgado y páncreas, lo que fue parcialmente revertido con ayuno intermitente y vitamina D. Estos cambios en la expresión de acuaporinas se asociaron con mejoras en el perfil lipídico, el estrés oxidativo y la histología de los tejidos intestinal y pancreático, sugiriendo que la

modulación de acuaporinas podría ser una estrategia efectiva para mejorar la salud metabólica (13,28).

Las futuras direcciones en este campo deben centrarse en la validación clínica de los moduladores de AQP7 y otras acuaporinas, así como en la identificación de los mecanismos moleculares exactos a través de los cuales estas proteínas afectan el metabolismo (27). De igual manera, se requieren ensayos clínicos que evalúen la seguridad y la eficacia de los moduladores de AQP7 en la mejora de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, lo que podría abrir nuevas avenidas para el tratamiento de estos trastornos metabólicos. Este enfoque está respaldado por estudios recientes que exploran la modulación de acuaporinas para mejorar la función metabólica en condiciones de dieta alta en grasas y fructosa, así como la relevancia de las modulaciones de AQP7 en el tratamiento de trastornos hepáticos y biliares, donde acuaporinas como AQP1, AQP4, AQP8 y AQP9 son fundamentales para la secreción de bilis y la colestasis (29).

Análisis de la información

El control de las aquagliceroporinas AQP3, AQP7 y AQP9 en el marco de la resistencia a la insulina parece ser un proceso más complicado de lo que se pensaba al principio. Por ejemplo, en investigaciones recientes se ha puesto en duda la funcionalidad de algunas isoformas en el tejido adiposo de los seres humanos: no se encontró una expresión notable de AQP3 o AQP9 en adipocitos humanos a través de inmunohistoquímica, lo que indica que no todas las aquagliceroporinas son funcionalmente superpuestas con AQP7 en este tejido (30).

La AQP7, por su parte, sigue siendo considerada importante para el transporte de glicerol. Investigaciones moleculares y bioquímicas han revelado que la concentración de AQP7 está relacionada con el acúmulo de triglicéridos en adipocitos, lo cual respalda su función en la dinámica lipídica (31).

Adicionalmente, se ha investigado la función de otras acuaporinas en el hígado metabólicamente activo, aparte de AQP9: los modelos con ratas a las que se les ha añadido leche muestran que AQP8 y AQP9 regulan no solo la entrada de glicerol, sino también el estado redox del hígado y la inflamación, lo cual podría crear un entorno favorable para que ocurra resistencia a la insulina (32).

Estos indicios respaldan la suposición de que la disfunción de las AQPs podría no solo modificar el metabolismo del glicerol, sino también impulsar vías celulares que propician condiciones pro-oxidativas y aumentan la predisposición a ser resistente a la insulina. No obstante, las diferencias entre los estudios presentan limitaciones significativas. Por ejemplo, si bien algunos estudios

indican que existe una relación entre AQP7 y la densidad lipídica en adipocitos, el hecho de que algunas células adiposas humanas no presenten AQP9 o AQP3 sugiere que su participación está fuertemente influenciada por el contexto celular y posiblemente también por otros factores reguladores. Asimismo, la mayor parte de los análisis funcionales se basa en modelos animales, lo que restringe su extrapolación al ser humano. Esta falta de investigación es particularmente importante para la situación de Perú y Áncash: no se han encontrado estudios locales que evalúen la expresión funcional de AQP3, AQP7 o AQP9 en individuos con resistencia a la insulina, lo cual

restringe el entendimiento de sus roles en poblaciones concretas.

Desde el punto de vista aplicado, las acuagliceroporinas podrían ser biomarcadores moleculares de disfunción metabólica o incluso dianas de intervención terapéutica, en caso de que se confirme que su regulación colabora con el desarrollo de resistencia a la insulina. No obstante, considerando que la evidencia no ha sido confirmada aún, es preferible considerarlas como mecanismos posibles en vez de metas terapéuticas ya establecidas.

CONCLUSIONES

Las acuagliceroporinas AQP7 y AQP9 participan en el metabolismo del glicerol y la homeostasis energética, con implicaciones en la resistencia a la insulina. La desregulación de AQP7 en el tejido adiposo se asocia con acumulación de triglicéridos y estrés oxidativo, mientras que AQP9 facilita la captación hepática de glicerol para la gluconeogénesis y la síntesis de triglicéridos, con efectos dependientes del contexto fisiológico y del

sexo biológico. Otras isoformas, como AQP3, AQP8 y AQP11, intervienen en procesos de regulación redox, inflamación y equilibrio metabólico. Sin embargo, el predominio de estudios en animales y la heterogeneidad de la expresión en tejidos humanos limitan la extrapolación clínica y su validación como dianas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. Doi: 10.3390/ijms23020786
2. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1149239. Doi: 10.3389/fendo.2023.1149239
3. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
4. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2010;1(3):68-75. Doi: 10.4239/wjd.v1.i3.68
5. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):216. Doi: 10.1038/s41392-022-01073-0
6. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and molecular mechanisms of insulin resistance. *Curr Tissue Microenviron Rep.* 2024;5(3):79-90. Doi: 10.1007/s43152-024-00056-3
7. Madeira A, Moura TF, Soveral G. Aquaglyceroporins: implications in adipose biology and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(4):759-71. Doi: 10.1007/s00018-014-1773-2
8. Janus ED, Laatikainen T, Dunbar JA, Kilkkinen A, Bunker SJ, Philpot B, et al. Overweight, obesity and metabolic syndrome in rural southeastern Australia. *Med J Aust.* 2007;187(3):147-52. Doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01171.x
9. Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, Ikawa M, Okabe M, Sasaki S, et al. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem.* 2005;280(16):15493-6. Doi: 10.1074/jbc.C500028200
10. Rodríguez A, Gena P, Méndez-Giménez L, Rosito A, Valentí V, Rotellar F, et al. Reduced hepatic aquaporin-9 and glycerol permeability are related to insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(9):1213-20. Doi: 10.1038/ijo.2013.234
11. Bi Y, Pang S, Liu Y, Cheng J, Ma Q, Song A, et al. Aquaporins in lipid metabolism: functions and regulation in health and disease. *Lipids Health Dis.* 2025;24(1):336. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02727-y>
12. Galli M, Hameed A, Żbikowski A, Zabielski P. Aquaporins in insulin resistance and diabetes: more than channels! *Redox Biol.* 2021;44:102027. Doi: 10.1016/j.redox.2021.102027
13. Song WY, Wang Y, Hou XM, Tian CC, Wu L, Ma XS, et al. Different expression and localization of aquaporin 7 and aquaporin 9 in granulosa cells, oocytes, and embryos of patients with polycystic ovary syndrome and the negatively correlated relationship with insulin regulation. *Fertil Steril.*

- 2021;115(2):463-73. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.015
14. Plaza A, Merino B, Ruiz-Gayo M. Cholecystokinin promotes functional expression of the aquaglycerol channel aquaporin 7 in adipocytes. *Br J Pharmacol.* 2022;179(16):4092-106. Doi: 10.1111/bph.15848
15. Méndez-Giménez L, Becerril S, Moncada R, Valentí V, Fernández S, Ramírez B, et al. Gastric plication improves glycemia partly by restoring the altered expression of aquaglyceroporins in adipose tissue and the liver in obese rats. *Obes Surg.* 2017;27(7):1763-74. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2532-2>
16. Calamita G, Delporte C. Involvement of aquaglyceroporins in energy metabolism in health and disease. *Biochimie.* 2021;188:20-34. Doi: 10.1016/j.biochi.2021.03.001
17. Xiang S, Tang X. Interfering with AQP1 alleviates ferroptosis, improves mitochondrial function and energy metabolic disorder in hypoxia/reoxygenation-induced H9c2 cardiomyocytes via Wnt/ β -catenin pathway. *Microvasc Res.* 2025;160:104821. Doi: 10.1016/j.mvr.2025.104821
18. Qi Y, Xia W, Tao C, Fang X, Yu Y, Hu J, et al. AQP7-mediated mitochondrial redox homeostasis in vitrified oocytes: a genetic mechanism of PI3K/AKT signaling regulation. *Genes (Basel).* 2025;16(7):730. Doi: 10.3390/genes16070730
19. Khattab BA, Hammad MO, Eldken ZH, Hellal D, Mohamed SZ, Sakr NH. Impact of intermittent fasting versus vitamin D on high fat fructose-induced pancreatic steatosis: possible role of aquaporins. *Mol Med.* 2025;31(1):207. Doi: 10.1186/s10020-025-01239-w
20. Liu J, Xia Z, Peng S, Xia J, Xu R, Wang X, et al. The important role of aquaglyceroporin 7 in health and disease. *Biomolecules.* 2024;14(10):1228. Doi: 10.3390/biom14101228
21. da Silva IV, Díaz-Sáez F, Zorzano A, Gumà A, Camps M, Soveral G. Aquaglyceroporins are differentially expressed in beige and white adipocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):610. Doi: 10.3390/ijms21020610
22. Nørholm A, Kjær IG, Søndergaard E, Nellemann B, Nielsen S, Lebeck J. Glycerol handling in paired visceral and subcutaneous adipose tissues in women with normal weight and upper-body obesity. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):9008. Doi: 10.3390/ijms25169008
23. Wawrzkiec-Jałowicka A, Lalik A, Soveral G. Recent update on the molecular mechanisms of gonadal steroids action in adipose tissue. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5226. Doi: 10.3390/ijms22105226
24. da Silva IV, Gullette S, Florindo C, Huang NK, Neuberger T, Ross AC, et al. The effect of nutritional ketosis on aquaporin expression in apolipoprotein E-deficient mice: potential implications for energy homeostasis. *Biomedicines.* 2022;10(5):1159. Doi: 10.3390/biomedicines10051159
25. Khalil M, Gena P, Di Ciaula A, Portincasa P, Calamita G. Aquaporins in biliary function: pathophysiological implications and therapeutic targeting. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12133. Doi: 10.3390/ijms252212133
26. Charlestin V, Fulkerson D, Arias Matus CE, Walker ZT, Carthy K, Littlepage LE. Aquaporins: new players in breast cancer progression and treatment response. *Front Oncol.* 2022;12:988119. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.988119>
27. Palabiyik O, Kilic-Toprak E, Sumnulu D, Tozkir J, Cort A. Effect of lemon verbena polyphenol on glycerol channel aquaporin 7 expression in 3T3-L1 adipocytes. *Experimed.* 2024;14(2):102-9. Doi: 10.26650/experimed.1479944
28. Elhessy HM, Berika M, Salem YG, El-Desoky MM, Eldesoqui M, Mostafa N, et al. Therapeutic effects of intermittent fasting on high-fat, high-fructose diet; involvement of jejunal aquaporin 1, 3, and 7. *Heliyon.* 2024;10(7):e28436. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28436>
29. Shangzu Z, Dingxiong X, Chengjun M, Yan C, Yangyang L, Zhiwei L, et al. Aquaporins: important players in the cardiovascular pathophysiology. *Pharmacol Res.* 2022;183:106363. Doi: 10.1016/j.phrs.2022.106363
30. Iena FM, Kalucka J, Nielsen L, Søndergaard E, Nielsen S, Lebeck J. Localization of aquaglyceroporins in human and murine white adipose tissue. *Histochem Cell Biol.* 2022;157(6):623-39. Doi: 10.1007/s00418-022-02090-4
31. Frühbeck G, Méndez-Giménez L, Becerril S, Ramírez B, Hernández-Pardos AW, Cienfuegos JA, et al. Increased aquaporin-7 expression is associated with changes in rat brown adipose tissue whitening in obesity: impact of cold exposure and bariatric surgery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3412. Doi: 10.3390/ijms24043412
32. Trinchese G, Gena P, Cimmino F, Cavaliere G, Fogliano C, Garra S, et al. Hepatocyte aquaporins AQP8 and AQP9 are engaged in the hepatic lipid and glucose metabolism modulating the inflammatory and redox state in milk-supplemented rats. *Nutrients.* 2023;15(16):3651. doi.org/10.3390/nu15163651