

## UNA SINERGIA PATOLÓGICA EN LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

E. M. Díaz Oloarte Aldo<sup>1</sup>, E. M. Ramírez Peralta Alejandra Guixuba<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### 1 Introducción

Clásicamente se ha considerado al cerebro como un órgano insensible a la insulina, sin embargo, en los últimos años y gracias a los avances en **inmunología, biología molecular y neurociencia**, se ha demostrado la expresión generalizada del **receptor de insulina (IR)** en múltiples regiones del cerebro, así como su participación en el metabolismo de la glucosa, la supervivencia neuronal, plasticidad sináptica y procesos cognitivos.

Estudios sugieren que la resistencia a la insulina a nivel cerebral podría ser un contribuyente crítico tanto para el inicio como la progresión de trastornos neurodegenerativos, pues al interrumpirse las vías de señalización de esta hormona se ve propiciada una **respuesta neuroinflamatoria** a través de vías tales como el **factor nuclear kappa B (NF-kB)** y las **quinasas c-Jun N-terminal (JNK)** activadas por el estrés.



Fig 1: Localización de receptores de insulina cerebrales

Tampoco se puede pasar por alto la estrecha relación que guardan el **síndrome metabólico y la obesidad** con la resistencia a la insulina a nivel sistémico, condiciones que propician daño a la barrera hematoencefálica permitiendo la exposición de las células gliales y neuronales a altos niveles de ácidos grasos libres y glucosa.

### 3 Desarrollo

Las enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina se han asociado clásicamente con alteraciones en la función metabólica, sin embargo, a lo largo del tiempo se ha dado a conocer que este proceso no solo ocurre en la periferia, sino también en órganos centrales como el cerebro.

Una dieta alta en grasas produce niveles elevados de **ácidos grasos libres, ceramidas y palmitato**, sustancias que se transportan al cerebro a través de la circulación general, alteran la señalización del receptor de insulina y activan la señalización de estrés del RER a través de **JNK**, lo que inicia una respuesta proinflamatoria mediada por **NF-kB**, con liberación de **IL-1B, TNF-a e IL-6**.

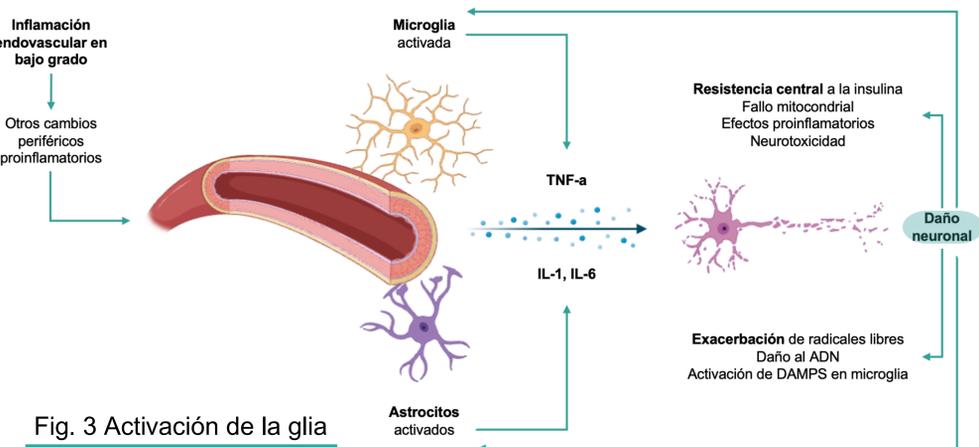


Fig. 3 Activación de la glia

Los mecanismos estudiados incluyen el daño mitocondrial, aumentan la producción de **especies reactivas de oxígeno (ROS)**, culminando en estrés oxidativo debido a un deterioro de la respuesta antioxidante, lo que se ha asociado a muerte neuronal y clínicamente en deterioro cognitivo.

### 5 Referencias

1. Milstein JL, Ferris HA. **The brain as an insulin-sensitive metabolic organ.** Mol Metab [Internet]. 2021;52(101234):101234. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101234>
2. Kopp KO, Glatfely EJ, Li Y, Greig NH. **Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment.** Pharmacological Research [Internet]. 2022;186:(106550). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>
3. Ponce-Lopez T. **Peripheral Inflammation and Insulin Resistance: Their Impact on Blood-Brain Barrier Integrity and Glia Activation in Alzheimer's Disease.** International Journal of Molecular Sciences. 2025 Apr 29;26(9):4209. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26094209>
4. Berlanga-Acosta J, Guillén-Nieto G, Rodríguez-Rodríguez N, Bringas-Vega ML, García-Del-Barco-Herrera D, Berlanga-Saez JO, et al. **Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Review.** Frontiers In Endocrinology [Internet]. 5 de noviembre de 2020;11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.560375>

### 2 Objetivo

Examinar de forma detallada los mecanismos inmunopatogénicos implicados en la resistencia a la insulina a nivel cerebral, con énfasis en la activación de células gliales, la disrupción de vías de señalización intracelular y la liberación sostenida de mediadores proinflamatorios.

Correlacionar estos mecanismos con su contribución al establecimiento de un estado neuroinflamatorio crónico y su repercusión en la disfunción sináptica y el deterioro cognitivo.

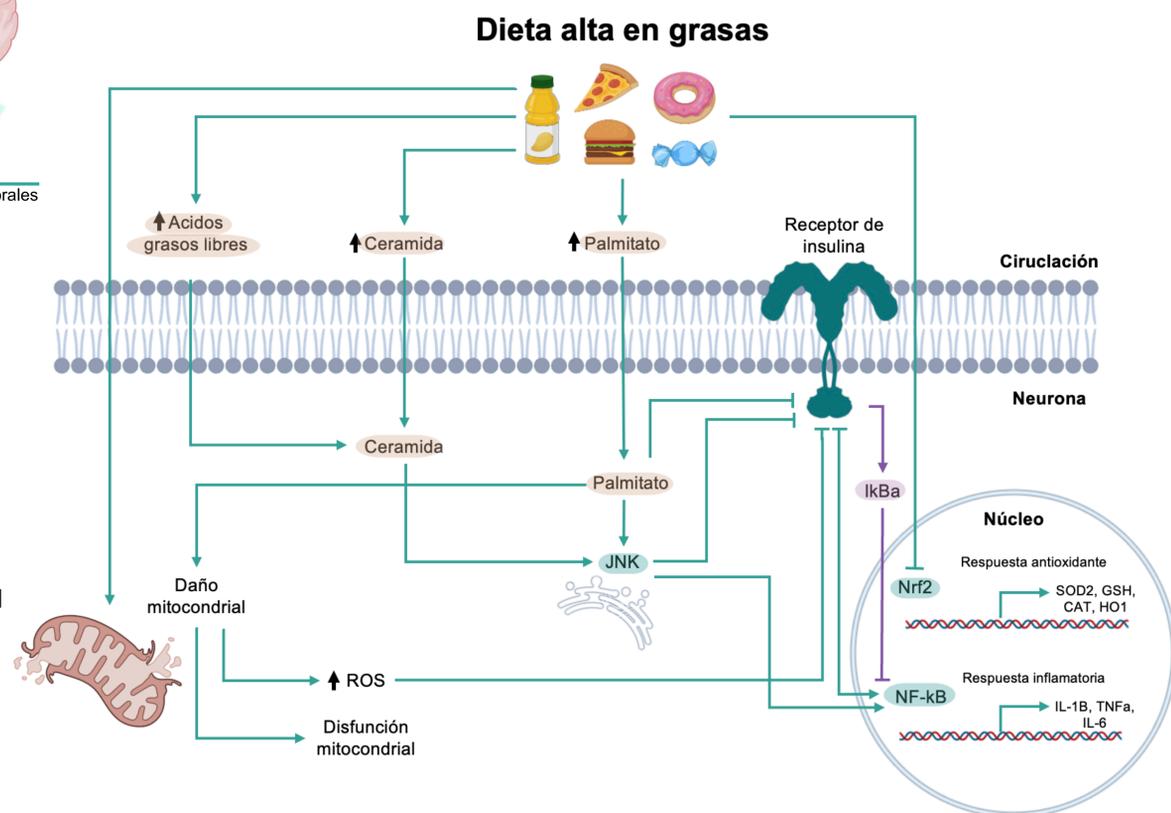


Fig. 2: Mecanismos inmunopatogénicos de resistencia a la insulina cerebral

### 4 Conclusiones

- Una dieta alta en grasas promueve la difusión de sustancias como ácidos grasos, palmitato y ceramidas, inhibiendo así al receptor de insulina cerebral.
- El principal mecanismo inmunopatogénico que se asocia a daño neuronal corresponde a la activación de la vía de señalización de NF-kB proinflamatoria.
- La activación de la microglia juega un papel sumamente importante en la inflamación neuronal y generación de especies reactivas de oxígeno.
- Los diversos mecanismos de neurotoxicidad inciden en la fisiopatología del deterioro cognitivo, entidad que se ha visto con una prevalencia incrementada en pacientes con diabetes, síndrome metabólico y dietas altas en grasas.
- Aún queda un campo muy amplio por dilucidar en el estudio de la resistencia a la insulina cerebral y el deterioro cognitivo.

