

## Relación entre el síndrome metabólico y la salud cerebral

### *Ligação entre a síndrome metabólica e a saúde cerebral*

### *Link Between Metabolic Syndrome and Brain Health*

156

*Gustavo Diaz-Gerevini<sup>1</sup>, Santiago Priotto<sup>2</sup>, Nelso Barotto<sup>3</sup>, Paula Astorquiza<sup>4</sup>,  
Carolina Barbosa<sup>5</sup>, Pablo López<sup>6</sup>, Gastón Repossi<sup>7</sup>.*

<sup>1</sup>. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular; Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: [gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar](mailto:gustavotomasdiaz@fcm.unc.edu.ar). Doctor en Medicina y Cirugía.

<sup>2</sup>. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: [santiagopriotto@yahoo.com.ar](mailto:santiagopriotto@yahoo.com.ar). Doctor en Ciencias Biológicas.

<sup>3</sup>. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular; Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: [nbarotto@unc.edu.ar](mailto:nbarotto@unc.edu.ar). Doctor en Medicina y Cirugía.

<sup>4</sup>. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: [plastorquiza@unvime.edu.ar](mailto:plastorquiza@unvime.edu.ar). Licenciada en Microbiología.

<sup>5</sup>. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: [mcarbosa@unvime.edu.ar](mailto:mcarbosa@unvime.edu.ar). Doctora en Ciencias Biológicas.

<sup>6</sup>. Universidad Nacional de Villa Mercedes. Escuela de Ciencias de la Salud; Villa Mercedes, Argentina. Correo de contacto: [pmlopez@unvime.edu.ar](mailto:pmlopez@unvime.edu.ar). Licenciado en Biología.

<sup>7</sup>. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Ciudad de Córdoba, Argentina. Correo de contacto: [grepossi@fcm.unc.edu.ar](mailto:grepossi@fcm.unc.edu.ar). Doctor en Ciencias Biológicas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-7325>

Fecha de Recepción: 2023-07-16 Aceptado: 2023-07-27



[CreativeCommons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatinoamericana*

### Resumen:

El síndrome metabólico es una combinación de alteraciones metabólicas, con una prevalencia estimada en un 20-25% de la población mundial. Según la evidencia experimental, clínica y epidemiológica se asocia con los principales trastornos psiquiátricos, alteraciones en el sistema nervioso y enfermedades neurodegenerativas. La obesidad, que induce un estado inflamatorio crónico, y la insulinoresistencia parecen ser los principales procesos fisiopatológicos basales que llevan a progresiva neuroinflamación, daño en el tejido nervioso y deterioro cognitivo. Se proponen intervenciones terapéuticas simples como: la dieta, actividad física, mejora de la calidad del sueño y ciertos medicamentos con potenciales efectos neuroprotectores.

**Palabras Claves:** síndrome metabólico; trastornos mentales; enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo.

**Resumo:**

A síndrome metabólica é uma combinação de distúrbios metabólicos, com uma prevalência estimada de 20-25% da população mundial. Segundo evidências experimentais, clínicas e epidemiológicas, está associada aos principais transtornos psiquiátricos, alterações do sistema nervoso e doenças neurodegenerativas. A obesidade, que induz um estado inflamatório crônico, e a resistência à insulina parecem ser os principais processos fisiopatológicos basais que levam à neuroinflamação progressiva, dano ao tecido nervoso e comprometimento cognitivo. Intervenções terapêuticas simples são propostas como: dieta, atividade física, melhora da qualidade do sono e certos medicamentos com potenciais efeitos neuroprotetores.

**Palabras chave:** síndrome metabólica; transtornos mentais; doenças neurodegenerativas; comprometimento cognitivo.

**Abstract:**

Metabolic syndrome is a combination of metabolic disorders, with an estimated prevalence of 20-25% worldwide. According to experimental, clinical and epidemiological evidence, it is associated with the main psychiatric disorders, alterations in the nervous system and neurodegenerative diseases. Obesity, which induces chronic inflammatory state, and insulin resistance appear to be the main underlying pathophysiological mechanisms leading to neuroinflammation, neural tissue damage, and cognitive impairment. These issues are discussed with simple proposals of therapeutic interventions: diet, physical activity, sleep improvement and medications with potential neuroprotective effects.

**Keywords:** metabolic syndrome; mental disorders; neurodegenerative diseases; cognitive impairment.

## Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una combinación de alteraciones metabólicas, originadas por una suma de componentes genéticos y factores de riesgo, principalmente estilos de vida poco saludables, que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DBT2). Además de estas relaciones ya bien conocidas, también se han encontrado asociaciones positivas del SM con enfermedades neurodegenerativas pues está relacionado con un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo y su evolución progresa frecuentemente hacia un trastorno neurocognitivo mayor. Cabe preguntarse ¿En los pacientes que asisten a la consulta y que presentan SM y deterioro cognitivo: existe alguna relación entre ambas condiciones? Si es así, ¿cómo los afecta? ¿Es posible algún tipo de intervención?

### • Síndrome Metabólico

El diagnóstico de SM, según el criterio más aceptado (Alberti et al., 2009), se establece con la presencia de al menos tres de estos cinco componentes propuestos:

-Incremento de la circunferencia abdominal: la Asociación Latinoamericana de Diabetes definió como Obesidad Abdominal el perímetro de cintura  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres y/o un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30$ .

-Elevación de triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).

-Disminución del colesterol HDL:  $\leq 40$  mg/dL en hombres o  $\leq 50$  mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL).

- Elevación de la presión arterial: presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).

- Elevación de la glucemia en ayunas:  $\geq 100$  mg/dL (o en tratamiento con fármacos por elevación de glucemia).

La OMS ha calificado al SM como una epidemia global, ya que actualmente su prevalencia se estima en un 20-25% de la población mundial. El padecer SM está asociado con un aumento de 2 a 3 veces en la morbilidad y mortalidad en comparación con personas sanas (Kassi et al., 2011). Generalmente, la condición se presentaba en adultos mayores de 50 años, pero en los últimos años se ha incrementado su incidencia en adolescentes y niños. Por ello, se considera que es un problema de salud pública en ascenso. Su reconocimiento y diagnóstico temprano es importante, ya que es potencialmente reversible con intervenciones terapéuticas y educativas primarias (Case et al., 2002).

Estudios epidemiológicos multicéntricos referidos a SM en Latinoamérica, CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) y

LATINMETS (LATIN America METabolic Syndrome), informaron 17% y 15,5% de prevalencia, respectivamente (Pramparo et al., 2011; Vizmanos et al., 2020). Otro estudio realizado en Argentina con participantes de mediana edad (40 a 65 años) señaló una prevalencia del 26 al 31%. En 2018 un estudio de revisión sistemática sobre los últimos 25 años, sobre un total de 10191 sujetos, reportaron una prevalencia para SM en Argentina del 27,5% (Díaz et al., 2018). En poblaciones que están sufriendo un rápido cambio de estilo de vida, hacia un estilo más sedentario y con alimentación más rica en alimentos procesados, la prevalencia puede llegar a alcanzar el 38% como observaron en una comunidad del pueblo originario Toba del norte argentino (Lagranja et al., 2015). En general la población masculina y de mayor edad presenta una tasa más alta de SM. Los datos epidemiológicos muestran que también es un problema de salud emergente en edades cada vez más tempranas. En un reciente estudio de revisión y metaanálisis donde se analizaron más de 140 mil niños y adolescentes (de 10 a 19 años) de 104 países en desarrollo, incluida Argentina, encontraron una prevalencia promedio de 6,5% en la población estudiada (Bitew et al., 2020). Otro estudio multicéntrico en Argentina mostró que el 40,3% de los niños y adolescentes (10 a 19 años) con sobrepeso/obesidad presentaban SM (Figuroa Sobrero et al., 2016). En un estudio similar con niños en edad escolar (edad promedio: 9,4) la prevalencia global de SM fue del 5,8%, pero ascendió a 16,4% en niños con sobrepeso/obesos y la regresión lineal múltiple mostró que el IMC y el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) se asociaron de forma independiente con el diagnóstico del SM (Hirschler et al., 2010).

#### • Síndrome Metabólico y Trastornos Mentales

La evidencia muestra que las afecciones psiquiátricas como estrés crónico, esquizofrenia y los trastornos: depresivo mayor, bipolar, de ansiedad, por déficit de atención/hiperactividad y de estrés postraumático se asocian positivamente con el SM. Existe una relación dosis-respuesta con la gravedad y duración de los síntomas mentales y de un impacto longitudinal bidireccional entre los trastornos psiquiátricos y SM (Penninx y Lange, 2018).

En la esquizofrenia las alteraciones metabólicas aumentan con la duración de la enfermedad y la edad. Pero la mayoría de los estudios atribuyen a efectos secundarios de los antipsicóticos, en particular los de segunda generación (entre otros, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol), como causantes de las desregulaciones metabólicas del SM (Penninx y Lange, 2018). Trabajos de revisión y metaanálisis mostraron que la prevalencia de la ansiedad fue aproximadamente un 10 % mayor entre las personas con SM comparadas con aquellas sin SM (Ji et al., 2023). Los datos epidemiológicos y metaanálisis indican que la depresión fue un factor de riesgo independiente con un vínculo causal para SM (Zhang et al., 2021). El riesgo de SM aumenta en una variedad de condiciones psiquiátricas, esto se debe a una combinación de vías nerviosas y endócrinas que actúan sinérgicamente y tienen un efecto negativo en el curso de las enfermedades psiquiátricas. Entonces, tratar simultáneamente los trastornos psiquiátricos y el complejo SM es un enfoque

holístico necesario para mejorar los resultados de ambas condiciones (Penninx y Lange, 2018).

- **Síndrome Metabólico y Cerebro**

El SM afecta negativamente el rendimiento cognitivo y la estructura cerebral, incrementando el riesgo de deterioro cognitivo por Encefalopatía Diabética (ED), enfermedades tipo Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, demencias vasculares y otras patologías neurodegenerativas (Díaz-Gerevini et al., 2019). Revisiones sobre imágenes cerebrales en adultos relacionaron al SM como factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico. Existen informes de daño cerebral isquémico subclínico en adultos con SM y se ha observado un aumento del infarto cerebral silente tanto en ancianos como en individuos de mediana edad con SM (Jeon et al., 2012). Estudios de imágenes de tensor de difusión (ITD) caracterizaron reducciones de la integridad microestructural en la sustancia blanca, que afectaban principalmente a los lóbulos frontal y temporal, junto con hiperintensidades en la zona periventricular y lesiones en la subcortical. En adultos de mediana edad cognitivamente intactos pero con SM se señalaron alteraciones en el metabolismo cerebral caracterizados por un aumento de las proporciones de mioinositol/creatina y glutamato/creatina en la materia gris occipitoparietal (Haley et al., 2010). También se ha observado, empleando resonancia magnética funcional, una activación cerebral atenuada en ausencia de compromiso cognitivo (Hoth et al., 2011). Estas alteraciones subclínicas, en el metabolismo cerebral y la reactividad cerebrovascular en personas con SM pueden representar un compromiso cerebral temprano y silente asociado con trastornos metabólicos periféricos (Díaz-Gerevini et al., 2014).

La mayoría de los estudios encontraron asociaciones entre SM y disfunción cognitiva en adultos, en múltiples dominios cognitivos. Principalmente en la fluidez y memoria verbal. También, en presencia de DBT2, se asoció con disminución de la memoria a largo plazo y declive acelerado del funcionamiento ejecutivo (Katsumata et al 2012; Alfaro et al., 2018). En efecto, un estudio que evaluó pacientes con SM con el test Mini Mental de Folstein (MMSE) indicó que el rendimiento en estas pruebas era menor en aquellas personas que incluso no presentaban aún deterioro cognitivo sintomático (Viscogliosi et al 2012).

En adolescentes obesos con SM se observó menores volúmenes de hipocampo y atrofia del lóbulo frontal. Este dato es importante, pues los lóbulos frontales aún se están desarrollando durante la adolescencia, lo que puede hacer que esta región del cerebro sea más vulnerable a la desregulación metabólica. Además, se han descrito reducciones específicas del volumen de materia gris en la corteza orbitofrontal, asociadas con deterioro de la función ejecutiva y la desinhibición del comportamiento de alimentación entre adolescentes obesos (Nouwen et al., 2017). Otra investigación en niños con SM, registró que aquellos con mayor HTA, puntuaron significativamente peor en atención/concentración, visual-espacial, y tareas de matemáticas (Lande et al., 2003).

En síntesis, los procesos fisiopatológicos y el origen del SM aún no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, la obesidad (principalmente el

incremento de la grasa abdominal) y la insulinoresistencia son las condiciones a las que se apuntan como base para el desarrollo de este síndrome. A continuación, se analizarán con mayor detalle algunas de esas condiciones.

### • **Obesidad**

La prevalencia de la obesidad es un problema de salud a nivel mundial que aumentó en las últimas décadas. En Argentina, el 36,2% de la población tiene sobrepeso y obesidad el 25,4% (Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, 2019). La alimentación inadecuada es un importante factor contribuyente al aumento del peso corporal y obesidad, ya que una proporción importante de los habitantes de Argentina tienen hábitos alimentarios poco saludables, al ingerir gran cantidad de productos ricos en grasas y de alto índice glucémico (Aballay et al., 2013; Dionysopoulou et al., 2021). El estudio PROOF (*PROtein OverFeeding Effect on Body Weight*) analizó imágenes de resonancia magnética de adultos mayores y encontró asociaciones entre sobrepeso/obesidad (medida por IMC) con alteraciones en el volumen en la materia gris y blanca en cerebro y cerebelo, daños morfológicos relacionados con el riesgo de desarrollo de trastornos neurocognitivos graves (Kassir et al., 2023). Se ha encontrado evidencia de atrofia en el cerebro, adelgazamiento de la materia gris cortical y deslaminación en el hipocampo, en modelos animales y personas obesas (Díaz-Gerevini et al., 2019). Estas alteraciones pueden ser factores de riesgo combinados que finalmente conducen a la demencia a estos pacientes (Morys et al., 2023).

El exceso de grasa en el cuerpo de personas obesas se almacena en el tejido celular subcutáneo y en el tejido adiposo visceral generando citoquinas proinflamatorias, que desencadenan un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado (Kawai et al., 2021). La leptina y la adiponectina, liberadas en forma endócrina por la grasa corporal, no se consideran factores diagnósticos del SM; sin embargo, incremento de los niveles de leptina circulante observados en la obesidad están asociados con una mayor prevalencia de factores de riesgo, tanto para el SM como para las enfermedades cardiovasculares (Wooten et al., 2022).

Sumado a lo descripto, varios estudios postulan que las alteraciones de bacterias comensales de la microbiota también son un mecanismo subyacente para la comorbilidad entre la salud metabólica y mental en pacientes psiquiátricos. La penetración de bacterias a través del epitelio intestinal crónicamente inflamado puede modular inadecuadamente la liberación de neurotrofinas y proteínas involucradas en el desarrollo y plasticidad cerebral, lo que resulta en una inflamación crónica de bajo grado, que exacerba aún más el SM (Penninx y Lange, 2018; Serrano-Miranda, 2022; Rovasio, 2022; Oberto y Defagó, 2022).

Este ambiente de inflamación crónica termina afectando tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico, provocando neuroinflamación. Como respuesta fisiológica adaptativa y protectora al daño causado por el proceso inflamatorio en el SNC, el cerebro desarrolla gliosis. Los astrocitos, como respuesta defensiva a la inflamación y al daño aumentan la secreción de la proteína GFAP, lo que provoca también su remodelación morfológica y funcional, pudiendo llegar a

producir hipertrofia y apoptosis neuronal (Díaz-Gerevini et al., 2019). Este proceso se observa tempranamente en el hipocampo, mucho antes de detectar síntomas clínicos de deterioro cognitivo (Bandala et al., 2022). Las células de la microglia también se activan en respuesta a la neuroinflamación, liberando más citoquinas proinflamatorias, exacerbando así la inflamación del tejido nervioso y causando daño neuronal. La activación microglial induce alteraciones en las sinapsis e incluso la eliminación sináptica (Schmitt y Gaspar, 2023). Los oligodendrocitos y células de Schwann también se ven afectados, produciéndose un desacople metabólico con el axón, que lleva a la disfunción mitocondrial, perturbaciones de la energía neuronal y progresivo deterioro del transporte axonal (Beirowski, 2022). Las mitocondrias juegan un papel crucial en el mantenimiento de la respuesta neuroinflamatoria y la plasticidad neuronal en el cerebro. La obesidad y el SM deterioran la función mitocondrial en neuronas, y esta perturbación se ha observado como una alteración común en las principales enfermedades neurodegenerativas crónicas (Schmitt y Gaspar, 2023).

Estudios de revisión y metaanálisis han encontrado resultados consistentes sobre la obesidad y alteraciones en tres procesos cognitivos considerados funciones ejecutivas: flexibilidad cognitiva, inhibición y memoria de trabajo. La flexibilidad cognitiva, capacidad de cambiar planes o estrategias, parece ser la más afectada en individuos con obesidad. La inhibición y la memoria de trabajo están asociadas negativamente con el IMC y ambas funciones han mejorado después de la pérdida de peso (Gomez-Apo et al., 2021).

#### • Resistencia a la Insulina

La insulina en el SNC actúa a través del receptor de insulina, que activa los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT3. Estos receptores tienen una amplia distribución en el SNC, tanto en neuronas como en células gliales, especialmente dentro de áreas importantes para la cognición como la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo y el bulbo olfatorio. Cuando existe insulinoresistencia (IR) el tejido nervioso reacciona con una capacidad disminuida para incorporar dentro de las células a la glucosa circulante en desmedro de la acción de la insulina, afectando la homeostasis celular (Barber et al., 2021).

Los mecanismos subyacentes que median el deterioro cognitivo en el contexto de la IR son probablemente multifactoriales. La señalización de la insulina en el SNC parece depender tanto de la sensibilidad de los receptores como de niveles adecuados de insulina en el cerebro. La hiperinsulinemia secundaria local, observada en las primeras etapas de la IR, puede provocar la degeneración neuronal y el deterioro irreversible de la memoria. Al mantenerse en el tiempo, aumenta el estrés oxidativo y produce un ambiente tisular proinflamatorio, dañando la función de la barrera hematoencefálica, reduciendo así el transporte de insulina desde la circulación periférica hacia el SNC (Tucsek et al., 2014). Por lo tanto, luego del deterioro neuronal inicial por los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia central, hay una progresiva reducción en los niveles de insulina en el SNC. Esta combinación se asocia con un aumento de los niveles de la proteína anómala beta amiloide, fosforilación de proteína *tau* y formación de rígidos ovillos

neurofibrilares que contribuyen al deterioro de la cognición y a la patología de la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Ma et al., 2015). Estos mecanismos ayudan a explicar la asociación entre la diabetes y la EA (Barbagallo y Dominguez, 2014).

Recíprocamente, la IR conduce a la inflamación, como así también la inflamación conduce a la IR ya que ambas condiciones reducen la reactividad vascular cerebral. Cuando se activa una región del cerebro (por ej: cuando se realiza una tarea cognitiva), hay un aumento de la actividad sináptica, lo que normalmente da como resultado una vasodilatación regional (Camandola y Mattson, 2017). La reactividad vascular es clave para mantener las necesidades energéticas de neuronas y células gliales y si se altera la función celular al no generarse suficiente energía (mitocondrias perturbadas) o hacerlo en exceso aumentando el estrés oxidativo, se dañarán las células y tejidos nerviosos (Görlach et al., 2015). Por lo descripto, las personas con SM podrían ser incapaces de mantener un entorno neuronal óptimo en aquellas regiones del cerebro más vulnerables al daño como el hipocampo, hipotálamo y corteza (Camandola y Mattson, 2017). Las lesiones metabólicas descriptas en el SNC se agravan con el envejecimiento, por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica y mayor vulnerabilidad asociada a la inestabilidad genómica, entre otros cambios (López-Otín et al., 2013). El deterioro asociado a la IR en la reactividad cerebrovascular es un mecanismo importante que subyace a los déficits cerebrales observados en el SM. A su vez, los estresores psicológicos crónicos también alteran este mecanismo, explicando en parte la asociación de algunos trastornos psiquiátricos con la condición de SM (Brooks et al., 2018).

La insulina puede regular funciones cerebrales superiores, como el aprendizaje y la memoria, a través de efectos sobre la plasticidad sináptica del hipocampo (Zhao et al., 2019). En modelos experimentales de diabetes en el que tanto la plasticidad sináptica del hipocampo como la capacidad de memoria espacial están significativamente afectadas, la administración de insulina corrige estas alteraciones neurocognitivas (Gardoni et al., 2002). Cualquier deterioro de la vía central de señalización de la insulina parece promover el avance de la disfunción cognitiva (Kawano et al., 2016).

Varios estudios apoyan la noción de insulina como neuroprotector. En modelos murinos y en humanos la administración de insulina o del sensibilizador de insulina, pioglitazona, mejoró las funciones de aprendizaje y memoria (Kern et al., 2001; McNay et al., 2010; Das et al., 2011; Gao et al., 2017).

### **¿Qué se puede hacer?:**

La dieta hipercalórica y la inactividad física predisponen a las personas a desarrollar SM, el estado inflamatorio crónico asociado lleva al tejido adiposo a secretar citoquinas inflamatorias que desencadenarían respuestas neuroinflamatorias en el hipocampo y perjudicarán la neuroplasticidad del SNC, aumentando el riesgo de neurodegeneración y déficits cognitivos. Por lo tanto, una mesurada y equilibrada restricción calórica junto el ejercicio físico son intervenciones no farmacológicas primarias para prevenir y detener la evolución de la etiopatogenia del SM en su derrotero hacia la neurodegeneración. Pero para poder realizar estas intervenciones, y otras que se detallarán más adelante, es fundamental

reconocer los componentes del SM y realizar un diagnóstico temprano. Esto permitirá aplicar las intervenciones terapéuticas antes que aparezcan los síntomas de deterioro cognitivo, previniendo o retrasando la neurodegeneración, mejorando así la calidad de vida de las personas.

#### -Alimentación

La alimentación se relaciona estrechamente con el SM como se ha discutido, principalmente modulando la sensibilidad a la insulina a nivel central y con la obesidad, con todas las alteraciones metabólicas que acarrea. La alimentación de estilo occidental, altas en grasas saturadas y elevado índice glucémico se ha asociado con desregulación metabólica bioenergética de las mitocondrias cerebrales, elevada IR y altos niveles de triglicéridos (Shively et al., 2019). Estos hechos con el tiempo promueven la disfunción metabólica en el SNC y periférico. La alimentación de patrón occidental genera neuroinflamación especialmente en la región hipotalámica (Aballay et al., 2013; Piché y Poirier, 2018). En modelos experimentales alimentados con fórmulas ricas en grasa ( $\geq 30\%$ ), se observó la elevación de marcadores inflamatorios en hipotálamo ya desde uno a tres días del inicio en ese régimen, aún antes del aumento de peso, semejante a la neuro inflamación hipotalámica hallada en pacientes con encefalopatía diabética (ED) (Thaler et al., 2012). Este tipo de alimentación también activa la microglíosis del hipocampo en ratones (Rahman et al., 2018) y afecta al sistema límbico, ambas áreas relacionado con la cognición y el estado de ánimo (Ziemens et al., 2022).

Por el contrario, en numerosos estudios se observó que los animales alimentados con lo que se consideran dietas “saludables” o mediterránea, ricas en grasas no saturadas (ácidos grasos de las familias  $\omega 3$  y  $\omega 6$ , principalmente), verduras, frutas, nueces y pescado conteniendo lípidos  $\omega 3$  se observó efectos protectores sobre el cerebro contra la neuroinflamación asociada a la ED y las patologías relacionadas, o semejantes a EA (Armeli et al., 2021). Con dichas dietas saludables se mantuvieron normales las capacidades bioenergéticas entre las regiones cerebrales, que se relacionan con los niveles de glucosa e insulina en ayunas, energía determinada principalmente en mitocondrias aisladas de las regiones cerebrales corticales (Amick et al., 2021). Estos hallazgos se relacionarían con la vulnerabilidad cortical a la perturbación metabólica y mitocondrial en las primeras etapas de la neurodegeneración (Zhang et al., 2008). Un trabajo de revisión sistemática y metanálisis de varios estudios epidemiológicos demostró que una alimentación alta en fibra soluble está asociada con una mejora en la sensibilidad a la insulina y otros aspectos de la salud metabólica (como ser: perfil de lípidos, HbA1C, peso corporal y proteína C reactiva) (Reynolds et al., 2020). Por lo tanto, para optimizar al máximo los efectos beneficiosos de la alimentación sobre la salud cerebral, quizás la mejor opción sea habituarse a una alimentación de patrón prudente, o saludable, que puede tener propiedades antiinflamatorias en el largo plazo, conteniendo altos porcentajes de fibra soluble, bajas en grasas saturadas, incremento de lípidos poliinsaturados  $\omega 3$ , y bajas en azúcares simples como sacarosa y fructosa (Defagó y Eynard, 2022).

#### -Actividad física

El entrenamiento físico aeróbico potencia la sensibilidad a la insulina a través de la optimización del transporte y metabolismo de la glucosa (Franco et al., 2020; Antoniazzi et al., 2020). En un metaanálisis sobre los efectos del ejercicio físico en la IR en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, el ejercicio físico se asoció con reducciones significativas en los niveles de insulina sérica en ayunas y del índice HOMA-IR (Marson et al., 2016). Un estudio retrospectivo, en más de 6800 adultos japoneses de entre 40 y 79 años, mostró que aquellos que realizaron ejercicio físico regular durante su adolescencia, redujeron su riesgo de IR en la edad adulta. Además, hubo una tendencia lineal entre el grado de ejercicio físico regular durante la juventud y el nivel de IR en la mediana edad (Fujita et al., 2019).

En un estudio sobre el músculo esquelético se identificaron 12 genes que estaban asociados con la IR, en los que el perfil del transcriptoma se invirtió con el ejercicio (Hu et al., 2019). En respuesta al ejercicio físico y acción de algunos fármacos empleados en la DBT2, como metformina, el tejido adiposo, los músculos esqueléticos y el hígado, pueden secretar numerosas *exerquinas* (miocinas de efecto favorable en la homeostasis) como también el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), con efectos beneficiosos para la salud metabólica y cerebral (Rueggsegger et al., 2019). Se ha demostrado el papel del ejercicio en la prevención de alteraciones negativas debidas al estrés crónico sobre la función y estructura cerebrovascular (Brooks et al., 2018).

#### - Sueño

El sueño constituye un componente esencial de la fisiología humana, pero la privación y mala calidad del sueño se ha vuelto endémica en nuestra sociedad moderna (Donga y Romijn, 2014; Peña et al., 2022). Actualmente, existe gran cantidad de evidencia que vinculan la privación del sueño con un mayor riesgo de IR, obesidad y DM2 (Donga y Romijn, 2014; de Souza et al., 2017). Se observó una asociación entre las alteraciones en la duración del sueño y la IR, siendo el IMC una de las variables más importantes que afectaría la duración del sueño (van Dijk et al., 2019). Algunos de los factores que median entre la IR y la privación del sueño probablemente implican vías autonómicas centrales, respuestas endocrinas (p. ej., cambios en niveles de grelina y leptina) y estado inflamatorio (de Souza et al., 2017). Además, estudios en roedores sugieren que cambios reversibles en la microbiota intestinal en respuesta a la privación del sueño también pueden mediar efectos importantes en la IR (Poroyko et al., 2016). Por lo anterior, controlar la calidad del sueño en las personas con SM puede ser un factor protector a tener en cuenta para prevenir la IR, la neuroinflamación y el deterioro cognitivo.

#### - Medicamentos

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), (entre otros, dulaglutida, exenatide, semaglutida) usados en el tratamiento de la DBT2 y de la obesidad tendrían el potencial para tratar enfermedades neurodegenerativas, particularmente en infarto cerebral, ED, EA y la enfermedad de Parkinson relacionadas con el SM (Cheng et al., 2022).

Varios estudios han demostrado la influencia de GPL-1 en funciones neuronales como la termogénesis, la neurogénesis, la neurodegeneración, la reparación de la retina y la homeostasis energética. Sus efectos beneficiosos se deben principalmente a la inhibición del estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis en diversas poblaciones celulares del cerebro. Ejercen un efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo, mejorando el aprendizaje y la memoria al modular la plasticidad sináptica. Además, estos GLP-1 sintéticos redujeron la neurodegeneración del hipocampo. Existe una cantidad creciente de evidencia sobre los efectos neuroprotectores de estos agonistas en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas, independientemente de la diabetes. En modelos animales de EA parecen mejorar casi todas las características neuropatológicas y funciones cognitivas (Grieco et al., 2019), aunque resta aun investigación para comprobar su eficacia, sin efectos colaterales negativos, en pacientes.

## Conclusiones

Un desafío importante para los profesionales de Ciencias de la Salud que abordan la problemática del SM desde un abordaje PINE/PNIE es evaluar las opciones de ayudar al paciente y orientar el tratamiento con respecto a las opciones compensatorias para el mismo y su familia. En la práctica clínica neuropsicológica y la atención de la salud mental en general, las opciones terapéuticas actuales suelen estar enfocadas en intervenciones cuando el paciente ya presenta los primeros indicadores neurológicos de deterioro, como la disminución de la memoria (Bruehl et al., 2011). Sin embargo, es crucial tener en cuenta que las opciones terapéuticas preventivas se enfocan en reducir el riesgo de desarrollar esa condición. La mayoría de las opciones terapéuticas propuestas en esta revisión apuntan a modificar hábitos de vida antes de la presentación del daño neurológico, y también sería muy importante implementar procesos psicoeducativos para informar a la comunidad sobre la importancia de realizar acciones educativas desde temprana edad.

## Bibliografía

Aballay, L. R., Eynard, A. R., Díaz, M. del P., Navarro, A. y Muñoz, S. E. (2013). Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutrition reviews*, 71(3), 168–179. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x>

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C.

M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.109.192644>

Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V. A., Upadhyay, J. y Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism: clinical and experimental*, 78, 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>

Amick, K. A., Mahapatra, G., Bergstrom, J., Gao, Z., Craft, S., Register, T. C., Shively, C. A. y Molina, A. J. A. (2021). Brain region-specific disruption of mitochondrial bioenergetics in cynomolgus macaques fed a Western versus a Mediterranean diet. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321(5), E652–E664. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00165.2021>

Antoniazzi, L. D., Aballay, L. R., Fernández, A. R. y Fiol de Cuneo, M. (2020). Evolución del estado nutricional en estudiantes de educación física, asociado al nivel de riesgo cardiovascular, los hábitos alimentarios y el nivel de actividad física [Evolution of nutritional status in physical education students, associated with the level of cardiovascular risk, food consumption and the level of physical activity]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 77(4), 260–264. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.28301>

Armeli, F., Bonucci, A., Maggi, E., Pinto, A. y Businaro, R. (2021). Mediterranean Diet and Neurodegenerative Diseases: The Neglected Role of Nutrition in the Modulation of the Endocannabinoid System. *Biomolecules*, 11(6), 790. <https://doi.org/10.3390/biom11060790>

Bandala, C., Cárdenas-Rodríguez, N., Reyes-Long, S., Cortes-Altamirano, J. L.,

Garcíadiego-Cázares, D., Lara-Padilla, E., Ibáñez-Cervantes, G., Mancilla-Ramírez, J., Gómez-Manzo, S. y Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Trends in Gliosis in Obesity, and the Role of Antioxidants as a Therapeutic Alternative. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1972. <https://doi.org/10.3390/antiox11101972>

Barbagallo, M. y Dominguez, L. J. (2014). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*, 5(6), 889–893. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.889>

Barber, T. M., Kyrou, I., Randeva, H. S. y Weickert, M. O. (2021). Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 546. <https://doi.org/10.3390/ijms22020546>

Beirowski B. (2022). Emerging evidence for compromised axonal bioenergetics and axoglial metabolic coupling as drivers of neurodegeneration. *Neurobiology of disease*, 170, 105751. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105751>

Bitew, Z. W., Alemu, A., Ayele, E. G., Tenaw, Z., Alebel, A. y Worku, T. (2020). Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 12, 93. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00601-8>

Brooks, S., Branyan, K. W., DeVallance, E., Skinner, R., Lemaster, K., Sheets, J. W., Pitzer, C. R., Asano, S., Bryner, R. W., Olfert, I. M., Frisbee, J. C. y Chantler, P. D. (2018). Psychological stress-induced cerebrovascular dysfunction: the role of metabolic syndrome and exercise. *Experimental physiology*, 103(5), 761–776. <https://doi.org/10.1113/EP086892>

Bruehl, H., Sweat, V., Tirsi, A., Shah, B. y Convit, A. (2011). Obese Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus Have Hippocampal and Frontal Lobe Volume Reductions. *Neuroscience and medicine*,

- 2(1), 34–42.  
<https://doi.org/10.4236/nm.2011.21005>
- Camandola, S. y Mattson, M. P. (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO journal*, 36(11), 1474–1492.  
<https://doi.org/10.15252/embj.201695810>
- Case, C. C., Jones, P. H., Nelson, K., O'Brian Smith, E. y Ballantyne, C. M. (2002). Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism*, 4(6), 407–414.  
<https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2002.00236.x>
- Cheng, D., Yang, S., Zhao, X. y Wang, G. (2022). The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug design, development and therapy*, 16, 665–684.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S348055>
- de Souza, J. F. T., Dáttilo, M., de Mello, M. T., Tufik, S. y Antunes, H. K. M. (2017). High-Intensity Interval Training Attenuates Insulin Resistance Induced by Sleep Deprivation in Healthy Males. *Frontiers in physiology*, 8, 992.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00992>
- Das, U. N., Repossi, G., Dain, A. y Eynard, A. R. (2011). Is insulin resistance a disorder of the brain?. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 16(1), 1–12.  
<https://doi.org/10.2741/3671>
- Defagó, M. D. y Eynard, A. R. (2022). Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados [Nutrigenetics: potentials and applications in cardiovascular diseases and associated risk factors]. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 79(2), 168–180.
- Diaz, A., Espeche, W., March, C., Flores, R., Parodí, R., Genesisio, M. A., Sabio, R. y Poppe, S. (2018). Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales [Prevalence of metabolic syndrome in Argentina in the last 25 years: systematic review of population observational studies]. *Hipertension y riesgo vascular*, 35(2), 64–69.  
<https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.08.003>
- Díaz-Gerevini, G. T., Daín, A., Pasqualini, M. E., López, C. B., Eynard, A. R. y Repossi, G. (2019). Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids ω3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. *Lipids in health and disease*, 18(1), 43.  
<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0938-7>
- Díaz-Gerevini, G. T., Repossi, G., Dain, A., Tarres, M. C., Das, U. N. y Eynard, A. R. (2014). Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(6), 628–635.  
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.007>
- Dionysopoulou, S., Charmandari, E., Bargiota, A., Vlahos, N., Mastorakos, G. y Valsamakis, G. (2021). The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*, 13(2), 498.  
<https://doi.org/10.3390/nu13020498>
- Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. (2019). *Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Principales resultados*. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.  
[https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo\\_2019\\_principales-resultados.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf)
- Donga, E. y Romijn, J. A. (2014). Sleep characteristics and insulin sensitivity in humans. *Handbook of clinical neurology*, 124, 107–114.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00007-1>
- Figueroa Sobrero, A., Evangelista, P., Kovalskys, I., Digón, P., López, S., Scaiola, E., Perez, N., Dieuzeide, G., Walz,

- F. y Mazza, C. (2016). Cardio-metabolic risk factors in Argentine children. A comparative study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 10(1 Suppl 1), S103–S109. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.10.003>
- Franco, I., Bianco, A., Mirizzi, A., Campanella, A., Bonfiglio, C., Sorino, P., Notarnicola, M., Tutino, V., Cozzolongo, R., Giannuzzi, V., Aballay, L. R., Buongiorno, C., Bruno, I. y Osella, A. R. (2020). Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 13(1), 66. <https://doi.org/10.3390/nu13010066>
- Fujita, H., Hosono, A., Shibata, K., Tsujimura, S., Oka, K., Okamoto, N., Kamiya, M., Kondo, F., Wakabayashi, R., Ichikawa, M., Yamada, T. y Suzuki, S. (2019). Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *Journal of epidemiology*, 29(2), 57–60. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170180>
- Gao, F., Zang, L., Wu, D. Y., Li, Y. J., Zhang, Q., Wang, H. B., Tian, G. L. y Mu, Y. M. (2017). Pioglitazone improves the ability of learning and memory via activating ERK1/2 signaling pathway in the hippocampus of T2DM rats. *Neuroscience letters*, 651, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.052>
- Gardoni, F., Kamal, A., Bellone, C., Biessels, G. J., Ramakers, G. M., Cattabeni, F., Gispen, W. H. y Di Luca, M. (2002). Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats. *Journal of neurochemistry*, 80(3), 438–447. <https://doi.org/10.1046/j.0022-3042.2001.00713.x>
- Gómez-Apo, E., Mondragón-Maya, A., Ferrari-Díaz, M. y Silva-Pereyra, J. (2021). Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *Journal of obesity*, 2021, 6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
- Görlach, A., Dimova, E. Y., Petry, A., Martínez-Ruiz, A., Hernansanz-Agustín, P., Rolo, A. P., Palmeira, C. M. y Kietzmann, T. (2015). Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? *Redox biology*, 6, 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.016>
- Grieco, M., Giorgi, A., Gentile, M. C., d'Erme, M., Morano, S., Maras, B. y Filardi, T. (2019). Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>
- Haley, A. P., Gonzales, M. M., Tarumi, T., Miles, S. C., Goudarzi, K. y Tanaka, H. (2010). Elevated cerebral glutamate and myo-inositol levels in cognitively normal middle-aged adults with metabolic syndrome. *Metabolic brain disease*, 25(4), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s11011-010-9221-y>
- Hirschler, V., Oestreicher, K., Maccallini, G. y Aranda, C. (2010). Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clinical biochemistry*, 43(4-5), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.11.003>
- Hoth, K. F., Gonzales, M. M., Tarumi, T., Miles, S. C., Tanaka, H. y Haley, A. P. (2011). Functional MR imaging evidence of altered functional activation in metabolic syndrome. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 32(3), 541–547. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2315>
- Hu, Z., Zhou, L. y He, T. (2019). Potential effect of exercise in ameliorating insulin resistance at transcriptome level. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 59(1), 116–125. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07862-8>
- Jeon, B. T., Jeong, E. A., Shin, H. J., Lee, Y., Lee, D. H., Kim, H. J., Kang, S. S., Cho, G. J., Choi, W. S. y Roh, G. S. (2012). Resveratrol attenuates obesity-associated

peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 61(6), 1444–1454. <https://doi.org/10.2337/db11-1498>

Ji, S., Chen, Y., Zhou, Y., Cao, Y., Li, X., Ding, G. y Tang, F. (2023). Association between anxiety and metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1118836. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1118836>

Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G. y Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>

Kassir, R., Gimet, P., Hupin, D., Boutet, C., Barthélémy, J. C., Roche, F. y Celle, S. (2023). Brain alterations associated with overweight evaluated by body mass index or body fat index in an elderly population: the PROOF study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1148068. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148068>

Katsumata, Y., Todoriki, H., Higashiesato, Y., Yasura, S., Willcox, D. C., Ohya, Y., Willcox, B. J. y Dodge, H. H. (2012). Metabolic syndrome and cognitive decline among the oldest old in Okinawa: in search of a mechanism. The KOCOA Project. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 67(2), 126–134. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr189>

Kawai, T., Autieri, M. V. y Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American journal of physiology. Cell physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Kawano, T., Iwata, H., Aoyama, B., Nishigaki, A., Yamanaka, D., Tateiwa, H., Eguchi, S., Locatelli, F. M. y Yokoyama, M. (2016). The role of hippocampal insulin signaling on postoperative cognitive dysfunction in an aged rat model of abdominal surgery. *Life sciences*, 162, 87–

94. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.020>

Kern, W., Peters, A., Fruehwald-Schultes, B., Deininger, E., Born, J. y Fehm, H. L. (2001). Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*, 74(4), 270–280. <https://doi.org/10.1159/000054694>

Lagranja, E. S., Phojanakong, P., Navarro, A. y Valeggia, C. R. (2015). Indigenous populations in transition: an evaluation of metabolic syndrome and its associated factors among the Toba of northern Argentina. *Annals of human biology*, 42(1), 84–90. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.932008>

Lande, M. B., Kaczorowski, J. M., Auinger, P., Schwartz, G. J. y Weitzman, M. (2003). Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *The Journal of pediatrics*, 143(6), 720–724. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00412-8](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00412-8)

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

Ma, L., Wang, J. y Li, Y. (2015). Insulin resistance and cognitive dysfunction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 444, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.027>

Marson, E. C., Delevatti, R. S., Prado, A. K., Netto, N. y Krueel, L. F. (2016). Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*, 93, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.10.020>

McNay, E. C., Ong, C. T., McCrimmon, R. J., Cresswell, J., Bogan, J. S. y Sherwin, R. S. (2010). Hippocampal memory

processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of learning and memory*, 93(4), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.02.002>

Morys, F., Potvin, O., Zeighami, Y., Vogel, J., Lamontagne-Caron, R., Duchesne, S., Dagher, A. y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2023). Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 91(3), 1059–1071. <https://doi.org/10.3233/JAD-220535>

Nouwen, A., Chambers, A., Chechlac, M., Higgs, S., Blissett, J., Barrett, T. G. y Allen, H. A. (2017). Microstructural abnormalities in white and gray matter in obese adolescents with and without type 2 diabetes. *NeuroImage. Clinical*, 16, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.004>

Oberto, M. G. y Defagó, M. D. (2022). Implicancia de la dieta en la composición y variabilidad de la microbiota intestinal: sus efectos en la obesidad y ansiedad. *Pinelatioamericana*, 2(2), 137–152. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38373>

Penninx, B. W. J. H. y Lange, S. M. M. (2018). Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 63–73. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>

Peña, S., de la Vega, L., Nuñez, V., Pedemonte, M. y Dubourdieu, M. (2022). El sueño en el personal de salud durante la pandemia SARS-CoV-2 en Uruguay. Enfoque desde la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE). *Pinelatioamericana*, 2(3), 213–224. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39184>

Piché, M. E. y Poirier, P. (2018). Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. *Expert review of endocrinology & metabolism*,

13(4), 213–221. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1500894>

Poroyko, V. A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A. A., Leone, V., Peris, E., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Qiao, Z., Hubert, N., Farré, R., Chang, E. B. y Gozal, D. (2016). Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Scientific reports*, 6, 35405. <https://doi.org/10.1038/srep35405>

Pramparo, P., Boissonnet, C. y Schargrotsky, H. (2011). Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Revista argentina de cardiología*, 79(4), 377–382.

Rahman, M. H., Bhusal, A., Lee, W. H., Lee, I. K. y Suk, K. (2018). Hypothalamic inflammation and malfunctioning glia in the pathophysiology of obesity and diabetes: Translational significance. *Biochemical pharmacology*, 153, 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.024>

Reynolds, A. N., Akerman, A. P. y Mann, J. (2020). Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS medicine*, 17(3), e1003053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053>

Rovasio, R. A. (2022). Diálogo entre la tripa y la mente. *Pinelatioamericana*, 2(3), 156–170. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38630>

Rueggsegger, G. N., Vanderboom, P. M., Dasari, S., Klaus, K. A., Kabiraj, P., McCarthy, C. B., Lucchinetti, C. F. y Nair, K. S. (2019). Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. *JCI insight*, 4(18), e130681. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130681>

- Schmitt, L. O. y Gaspar, J. M. (2023). Obesity-Induced Brain Neuroinflammatory and Mitochondrial Changes. *Metabolites*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.3390/metabo13010086>
- Serrano-Miranda, E. G. (2022). El intestino-microbiota en los ejes reguladores del metabolismo. *Pinelatioamericana*, 2(3), 225–239. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38949>
- Shively, C. A., Appt, S. E., Vitolins, M. Z., Uberseder, B., Michalson, K. T., Silverstein-Metzler, M. G. y Register, T. C. (2019). Mediterranean versus Western Diet Effects on Caloric Intake, Obesity, Metabolism, and Hepatosteatosis in Nonhuman Primates. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 27(5), 777–784. <https://doi.org/10.1002/oby.22436>
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H. y Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *The Journal of clinical investigation*, 122(1), 153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Tucsek, Z., Toth, P., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Koller, A., Szalai, G., Sonntag, W. E., Ungvari, Z. y Csiszar, A. (2014). Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(10), 1212–1226. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt177>
- van Dijk, D., Balkau, B., Segrestin, B., Gottsäter, M., Gabriel, R., Hatunic, M., Mari, A., Dekker, J. M., Rutters, F. y EGIR-RISC Study Group (2019). Associations between sleep duration and sleep debt with insulin sensitivity and insulin secretion in the EGIR-RISC Study. *Diabetes & metabolism*, 45(4), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.11.001>
- Viscogliosi, G., Andreozzi, P., Chiriack, I. M., Cipriani, E., Servello, A., Ettorre, E. y Marigliano, V. (2012). Screening cognition in the elderly with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 10(5), 358–362. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0043>
- Vizmanos, B., Betancourt-Nuñez, A., Márquez-Sandoval, F., González-Zapata, L. I., Monsalve-Álvarez, J., Bressan, J., de Carvalho Vidigal, F., Figueredo, R., López, L. B., Babio, N. y Salas-Salvadó, J. (2020). Metabolic Syndrome Among Young Health Professionals in the Multicenter Latin America Metabolic Syndrome Study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 18(2), 86–95. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0086>
- Wooten, J. S., Breden, M., Hoeg, T. y Smith, B. K. (2022). Effects of weight-loss on adipokines, total and regional body composition and markers of metabolic syndrome in women who are overweight and obese. *Endocrine and Metabolic Science*, 7–8: 100120. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2022.100120>
- Zhang, M., Chen, J., Yin, Z., Wang, L. y Peng, L. (2021). The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational psychiatry*, 11(1), 633. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01759-z>
- Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Karin, M., Bai, H. y Cai, D. (2008). Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*, 135(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.043>
- Zhao, F., Siu, J. J., Huang, W., Askwith, C. y Cao, L. (2019). Insulin Modulates Excitatory Synaptic Transmission and Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus. *Neuroscience*, 411, 237–254.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.033>

Ziemens, D., Touma, C. y Rappeneau, V. (2022). Neurobiological Mechanisms Modulating Emotionality, Cognition and Reward-Related Behaviour in High-Fat Diet-Fed Rodents. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7952. <https://doi.org/10.3390/ijms23147952>

173

**Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

**Conflicto de interés:**

Ninguno

**Fuentes de apoyo:**

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

**Cesión de derechos:**

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autores a la revista *Pinelatinoamericana*.

**Contribución de los autores:**

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del el manuscrito y se hacen públicamente responsable de su contenido y aprueban esta versión final.