



*Conexiones entre metabolismo e inflamación: el papel central de la resistencia a la insulina en Alzheimer y Parkinson. Revisión bibliográfica*

*Connections between metabolism and inflammation: The central role of insulin resistance in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Literature review*

*Conexões entre metabolismo e inflamação: O papel central da resistência à insulina nas doenças de Alzheimer e Parkinson. Revisão da literatura*

Daniel Alejandro Siguenza-Toctaquiza <sup>I</sup>  
[alejandrosiguenza23@gmail.com](mailto:alejandrosiguenza23@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0005-1967-216X>

Héctor Adrián Sarango-Mogrovejo <sup>II</sup>  
[1bsarangohector@gmail.com](mailto:1bsarangohector@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6867-6643>

María Emilia Iñiguez-Toral <sup>III</sup>  
[Emilia\\_2456@hotmail.com](mailto:Emilia_2456@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0009-7122-9818>

Claudia Gabriela Clavijo-Rosales <sup>IV</sup>  
[claudia.clavijo@ucacue.edu.ec](mailto:claudia.clavijo@ucacue.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0002-8426-0904>

**Correspondencia:** [alejandrosiguenza23@gmail.com](mailto:alejandrosiguenza23@gmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 10 de marzo de 2025 \* **Aceptado:** 23 de abril de 2025 \* **Publicado:** 15 de mayo de 2025

- I. Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

## Resumen

**Objetivo:** Esta revisión bibliográfica tiene como propósito analizar el papel de la resistencia a la insulina (RI) como nexo entre el metabolismo y la inflamación en las enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer y Parkinson, destacando sus mecanismos fisiopatológicos comunes, prevalencia y enfoques terapéuticos emergentes. **Metodología:** se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed y Google Académico, seleccionando artículos relevantes de los últimos cinco años en inglés y español. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión rigurosos, resultando en la revisión detallada de 15 estudios científicos. **Resultados principales:** los estudios revisados revelan que la RI interfiere con la señalización neuronal (vía PI3K/AKT), favoreciendo el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la acumulación de proteínas tóxicas como la beta-amiloide y la alfa-sinucleína. Estas alteraciones contribuyen a la progresión del Alzheimer y el Parkinson. Además, los tratamientos con fármacos antidiabéticos, especialmente los agonistas del receptor GLP-1, muestran efectos neuroprotectores al restaurar la señalización de insulina en el sistema nervioso central. Se proponen también terapias innovadoras como la modulación epigenética mediante lncRNAs, que podrían abrir nuevas rutas terapéuticas para ambas enfermedades.

**Palabras clave:** Resistencia a la insulina; Alzheimer; Parkinson.

## Abstract

**Objective:** This literature review aims to analyze the role of insulin resistance (IR) as a link between metabolism and inflammation in the neurodegenerative diseases of Alzheimer's and Parkinson's, highlighting its common pathophysiological mechanisms, prevalence, and emerging therapeutic approaches. **Methodology:** A systematic search was conducted in databases such as PubMed and Google Scholar, selecting relevant articles from the last five years in English and Spanish. Rigorous inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in the detailed review of 15 scientific studies. **Main results:** The reviewed studies reveal that IR interferes with neuronal signaling (PI3K/AKT pathway), promoting oxidative stress, neuroinflammation, and the accumulation of toxic proteins such as beta-amyloid and alpha-synuclein. These alterations contribute to the progression of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Furthermore, treatments with antidiabetic drugs, especially GLP-1 receptor agonists, show neuroprotective effects by restoring

insulin signaling in the central nervous system. Innovative therapies such as epigenetic modulation through lncRNAs are also proposed, which could open up new therapeutic avenues for both diseases.

**Keywords:** Insulin resistance; Alzheimer's; Parkinson's.

## Resumo

**Objetivo:** Esta revisão de literatura tem como objetivo analisar o papel da resistência à insulina (RI) como um elo entre o metabolismo e a inflamação nas doenças neurodegenerativas de Alzheimer e Parkinson, destacando seus mecanismos fisiopatológicos comuns, prevalência e abordagens terapêuticas emergentes. **Metodologia:** Foi realizada uma busca sistemática em bases de dados como PubMed e Google Acadêmico, selecionando artigos relevantes dos últimos cinco anos em inglês e espanhol. Critérios rigorosos de inclusão e exclusão foram aplicados, resultando na revisão detalhada de 15 estudos científicos. **Principais resultados:** Os estudos revisados revelam que a IR interfere na sinalização neuronal (via PI3K/AKT), promovendo estresse oxidativo, neuroinflamação e acúmulo de proteínas tóxicas, como beta-amiloide e alfa-sinucleína. Essas alterações contribuem para a progressão do Alzheimer e do Parkinson. Além disso, tratamentos com medicamentos antidiabéticos, especialmente agonistas do receptor GLP-1, mostram efeitos neuroprotetores ao restaurar a sinalização da insulina no sistema nervoso central. Terapias inovadoras, como a modulação epigenética por meio de lncRNAs, também são propostas, o que pode abrir novos caminhos terapêuticos para ambas as doenças.

Palavras-chave: Resistência à insulina; Alzheimer; Parkinson.

## Introducción

La resistencia a la insulina (RI), una alteración común en el metabolismo de la glucosa, ha sido vinculada de manera creciente con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Ecuador no es ajeno a esta problemática: según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, el 15,5% de la población ecuatoriana mayor de 18 años presenta niveles elevados de glucosa en sangre, lo que evidencia una alta prevalencia de alteraciones metabólicas relacionadas con la RI (1). El Alzheimer representa una de las principales causas de discapacidad en adultos mayores ecuatorianos, generando una gran carga para las familias y el sistema sanitario (2). Esta enfermedad, caracterizada por la acumulación de placas

amiloides y ovillos neurofibrilares, está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina a nivel cerebral, lo que ha llevado a algunos autores a referirse al Alzheimer como “diabetes tipo 3” (3,4).

En el caso del Parkinson, su prevalencia ha aumentado en países de ingresos bajos y medios, incluida América Latina (5). En Ecuador, estudios recientes muestran un incremento en su incidencia (6). La relación entre Parkinson y RI ha sido objeto de diversas investigaciones, que señalan mecanismos comunes como el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la disfunción mitocondrial (7,8). Este panorama ha impulsado la investigación de terapias farmacológicas innovadoras, especialmente el uso de antidiabéticos como los agonistas del receptor GLP-1, que han mostrado efectos neuroprotectores tanto en modelos de Alzheimer como de Parkinson (9).

El objetivo de esta revisión es explorar el papel de la resistencia a la insulina como nexo entre el metabolismo y la inflamación en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Se propone describir su fisiopatología, analizar los mecanismos compartidos de neurodegeneración, revisar su prevalencia y factores de riesgo, y destacar tratamientos actuales que abordan esta alteración metabólica como posible vía terapéutica.

## **Metodología**

Para esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en PubMed y Google Académico utilizando operadores booleanos “AND” y “OR”. Se incluyeron artículos en inglés y español de los últimos 5 años, excluyendo tesis, tesinas y artículos antiguos o en otros idiomas.

Se identificaron inicialmente 1911 artículos, de los cuales se descartaron 600 por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión. Luego, se analizaron los títulos, eliminando 350 artículos irrelevantes, y se eliminaron 50 duplicados. Tras revisar los resúmenes, se descartaron 120 artículos que no cumplían con los requisitos. Finalmente, se seleccionaron 15 artículos comparables por su calidad y relevancia, siendo estos los que se analizaron en la revisión.

## **Epidemiología**

La resistencia a la insulina en Ecuador, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), aproximadamente el 63,6% de las personas en edad adulta presentan sobrepeso y obesidad, siendo mayor la prevalencia en mujeres que en hombres (67,4% vs 59,7%). Esto se

traduce a un incremento preocupante de los casos de RI y diabetes tipo 2 siendo esta una de las principales causas de morbi-mortalidad en el país (1).

El Alzheimer es la causa principal mas común de demencia a nivel mundial representando de entre el 60-70% de los casos totales. En Ecuador varios estudios locales muestran una prevalencia significativa, por ejemplo, en Pichincha se reporto demencia en un 14,2% de las personas. Por otro lado, una investigación transversal realizada en Cuenca revelo un porcentaje de 17,1% de personas con deterioro cognitivo siendo las mujeres y las personas mayores de 65% el grupo más afectado (1). A nivel nacional, la Federación Internacional de Alzheimer (ADI) estimó que en el año 2010 entre 80.000 y 10.000 ecuatorianos padecían de esta enfermedad, cifra que ha ido aumentando significativamente en la última década debido al crecimiento de la población adulta mayor (2,10). Desde 1989 la prevalencia global del Parkinson ha ido en aumento de manera sostenida, entre 2010 y 2023 se observaron tasas de 3,81 casos por cada 1000 personas. Este aumento se relaciona de manera principal con el envejecimiento de la población (5). Según un estudio realizado en Manabí-Ecuador, entre los años del 2012 y 2013 se estimó una prevalencia en personas mayores de 40 años. De los 116,983 personas, se diagnosticaron 285 caso equivalente al 0,24%, (243 casos por cada 100,000 habitantes). La mayoría de los casos se dieron en mayores de 61 años con prevalencia mayor en hombres que en mujeres (56,14% vs 43,86%) (5,6).

### **Fisiopatología**

La resistencia a la insulina en contextos de obesidad o exceso calórico se relaciona con la acumulación de lípidos en tejidos no adiposos como el músculo y el hígado, donde metabolitos como DAG y ceramidas activan proteínas que interfieren con la señalización insulínica (11,12). Esta alteración se agrava por la fosforilación anómala de los IRS, que impide la activación de la vía PI3K/AKT, esencial para el transporte de glucosa y la supresión de la gluconeogénesis hepática (11). Factores como el estrés del retículo endoplásmico, inducido por hipoxia o hipernutrición, también inhiben IRS-1 mediante la activación de rutas inflamatorias (11, 12). Asimismo, la inflamación crónica de bajo grado propia de la obesidad, mediada por TNF- $\alpha$ , IL-6 y macrófagos M1, activa vías que deterioran la acción de la insulina y reducen la secreción de adiponectina (11). El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial contribuyen al daño celular y a la acumulación de lípidos por menor producción de ATP y menor oxidación de ácidos grasos (12). Finalmente, la

disbiosis intestinal permite el paso de endotoxinas al torrente sanguíneo, promoviendo una inflamación sistémica que agrava la RI (11,12).

La fisiopatología del Alzheimer se caracteriza por distintos procesos como la acumulación extracelular de péptidos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) que resultan del procesamiento anómalo de la proteína precursora amiloide (APP) por acción de la  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa generando fragmentos  $A\beta$  que forman placas neuríticas asociadas con toxicidad sináptica y muerte neuronal (13,14). A su vez, en el interior de las neuronas se acumulan ovillos neurofibrilares que están formados por la proteína tau hiperfosforilada, la alteración en esta compromete la estabilidad de los microtúbulos dificultando el transporte axoplásmico y afectando la integridad estructural de la neurona acelerando su degeneración (14). Otro componente es la respuesta inflamatoria crónica del SNC, la presencia de depósitos de  $A\beta$  activan la microglía desencadenando neuroinflamación persistente que genera un ambiente neurotóxico intensificando el daño celular y acelerando la enfermedad (13). Asimismo, el estrés oxidativo juega un papel importante, la interacción de  $A\beta$  y tau anormal con las mitocondrias, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) alterando el metabolismo energético neuronal y contribuyendo al deterioro de las células nerviosas, esto no solo afecta la producción de ATP sino también incrementa la susceptibilidad al daño celular (14). Finalmente, la alteración en la homeostasis del calcio intracelular, la desregulación de los niveles de calcio impacta de manera negativa a la transmisión sináptica activando vías apoptóticas que contribuyen a la muerte neuronal (13,14).

El Parkinson esta caracterizado por la perdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra afectando a la función de los ganglios basales, la patogenia de la enfermedad implica diversos mecanismos: la acumulación anormal de alfa-sinucleína la cual forma cuerpos de Lewy en las neuronas, esta interfiere con procesos celulares importantes y activa la microglía desencadenando respuestas inflamatorias crónicas por la liberación de citocinas y radicales libres promoviendo la neurodegeneración (15,16). A esto se agrega la disfunción mitocondrial la cual reduce la producción de energía y aumentando el estrés oxidativo y comprometiendo la viabilidad neuronal (15). Además, las alteraciones en el sistema de autofagia impiden la eliminación de organelos dañados y proteínas lo que facilita la acumulación de toxinas intracelulares (16). Otro factor es la ruptura de la barrera hematoencefálica que permite la entrada de moléculas proinflamatorias y células inmunes al SNC aumentando la inflamación (15).

## Resistencia a la insulina y enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) está catalogado por ser un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas pertenecientes a la sustancia negra del mesencéfalo, esto conduce a una disfunción motora progresiva y en muchas ocasiones síntomas no motores (7). Actualmente se conoce que su etiología es multifactorial ya que recientemente ha ganado atención la relación que existe entre esta enfermedad y el metabolismo energético, sobre todo la resistencia a la insulina (RI), patología que está asociada comúnmente a la diabetes de tipo 2 (DM2) (7,8).

Existen varios estudios que sugieren que la resistencia a la insulina puede contribuir a la progresión de la enfermedad de Parkinson a través de diversos mecanismos celulares y moleculares. La alteración de la señalización del receptor de insulina en el sistema nervioso central es uno de los procesos más destacados y que se ha identificado una disminución en la actividad de la vía PI3K/Akt en modelos animales de EO la cual es una vía crucial para la supervivencia neuronal, la neuroplasticidad y la regulación de procesos inflamatorios (7). Esta disfunción en la señalización podría incrementar la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas frente al estrés oxidativo y la acumulación de proteínas mal plegadas (8).

Además, la RI también ha sido relacionada con un aumento de los procesos inflamatorios a nivel cerebral y sistémico. Esta inflamación crónica de bajo grado llega a fomentar la activación de la microglía contribuyendo a un entorno neurotóxico y favoreciendo la progresión de la enfermedad de Parkinson (17,18). Asimismo, se ha observado que la resistencia a la insulina contribuye a la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína, la cual es una proteína clave en la fisiopatología de esta enfermedad, lo que podría ser un resultado a un mal funcionamiento del sistema de degradación proteica y autofagia (17).

Epidemiológicamente, existe mayor prevalencia de Parkinson entre los paciente con diabetes tipo 2, sobre todo en aquellos con controles glucémicos escasos y deficientes, sugiriendo una posible asociación causal entre la resistencia insulínica y la neurodegeneración parkinsoniana (7,19). También, se ha postulado que los medicamentos que sensibilizan la insulina como los agonistas del receptor PPAR- $\gamma$ , podrían tener efectos neuroprotectores mejorando la señalización de la insulina en el cerebro y así reduciendo su inflamación (7,18). Estudios experimentales apoyan este vínculo, ya que en modelos animales de enfermedad de Parkinson inducidos por MPTP, la administración de estos fármacos ha demostrado atenuar la pérdida de neuronas dopaminérgicas

mejorando el rendimiento motor (8,18). Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la RI no solo tiene un fuerte vínculo con la EP, sino también que puede actuar como un factor modificador en su curso clínico (18).

### **Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer**

La resistencia a la Insulina es una patología metabólica en la cual las células del cuerpo no responden correctamente a la insulina ocasionando niveles elevados de glucosa en sangre. Comúnmente, se ha asociado a diabetes tipo 2 (DM2) pero actualmente se ha identificado que la RI también afecta al sistema nervioso central (SNC), impactando los procesos cognitivos. Esta enfermedad ha sido vinculada con el desarrollo de un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) la cual se caracteriza por una neurodegeneración progresiva de la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo (3,20).

En condiciones normales, la insulina en el cerebro ayuda a una adecuada función neuronal pero cuando el paciente presenta resistencia a la insulina estos procesos se ven altamente afectados. La disfunción en la señalización de la insulina está dirigida principalmente por 2 vías de transducción de señales: la vía PI3K/AKT y la vía MAPK (21). La vía PI3K/AKT es la encargada de los efectos metabólicos de la insulina regulando la expresión génica y el metabolismo de la glucosa, mientras que la vía MAPK actúa en la supervivencia, la expresión génica y el crecimiento celular. La alteración en estas vías puede llevar a una disminución en la captación de glucosa mediante las neuronas afectando su función y viabilidad (4,21).

Además, en el cerebro la insulina ayuda a regular varios procesos como la memoria, la plasticidad sináptica y la viabilidad neuronal. La neuro inflamación es uno de los principales mecanismos involucrados cuando esta señalización se ve alterada, donde la activación de microglía y astrocitos genera citoquinas proinflamatorias que interfieren con la señalización dada por la insulina, de esta manera promueve a una acumulación de proteínas anómalas como la tau hiperfosforilada y la beta amiloide, características de la enfermedad del Alzheimer (4,20). La RI también está relacionada con el estrés del retículo endoplasmático hecho en el cual existe una acumulación de proteínas mal plegadas. Este estrés cuando se combina con la disfunción mitocondrial contribuye a un daño neuronal aumentando el estrés oxidativo cerebral. Estos factores contribuyen a la neurodegeneración en el Alzheimer (4). Las anomalías en la captación de la glucosa por la neuronas ocasionada por la disfunción en la señalización de la insulina también se asocia con un deterioro

cognitivo, como afectaciones las áreas en el cerebro que involucran el aprendizaje y a memoria (hipocampo y corteza prefrontal) (20,22).

### **Consideraciones terapéuticas**

Hoy en día existen diversos fármacos diabéticos que han sido estudiados gracias a su potencial neuro protector, entre los que destacan los agonistas del receptor GLP-1 como la Liraglutida y la exenatida. Estos medicamentos inicialmente fueron desarrollados para mejorar la secreción de la insulina y reducir la glucosa plasmática, pero han demostrado beneficios neurológicos significativos (9). En varios modelos humanos, se ha observado que estos fármacos también pueden reducir la activación de la microglía, disminuir la producción de citocinas proinflamatorias mejorando la función mitocondrial, lo que significa que existe una reducción del estrés oxidativo y un entorno cerebral más favorable para la función cognitiva (9,23,24).

Cabe destacar que los agonistas GLP-1 parecen restaurar la señalización de la insulina en el sistema nervioso central mejorando así su plasticidad sináptica y reduciendo la acumulación de agregados proteicos tóxicos, tanto en el Alzheimer como en el Parkinson (24). Esto indica que su mecanismo de acción actúa más allá del control glucémico, abordando las vías patológicas comunes de ambas patologías neurodegenerativas (23,24).

No obstante, la eficacia de estos medicamentos depende una gran parte de la capacidad de poder atravesar la barrera hematoencefálica. La farmacocinética específica ha demostrado que algunos agonistas como la exendina-4 y el péptido DA-JCA, pueden ingresar al cerebro de manera efectiva a través de transcitosis absorbiva, mientras que otros como la Semaglutida y Liraglutida presentan dificultad para alcanzar concentraciones terapéuticas en el tejido cerebral debido a ciertas modificaciones estructurales como la acilación o pegilación (25).

Otro enfoque terapéutico es la modulación epigenética, especialmente a través del estudio de los ARN largos no codificantes (lncRNAs), que realizan funciones clave en la regulación de la expresión génica que está relacionada con la RI y la neurodegeneración. Se ha descubierto que ciertos lncRNAs actúan como nodos centrales modulando procesos como la autofagia neuronal, el metabolismo energético cerebral y la inflamación (26). Se sabe que modificar la expresión de estos elementos regulatorios mediante la reutilización de fármacos aprobados (drug repurposing) podría representar una vía innovadora para intervenir en las disfunciones metabólicas y cognitivas asociadas con la diabetes tipo 2 y el Alzheimer (26,23).

De esta manera, otros medicamentos antidiabéticos también han sido evaluados por sus efectos sobre el cerebro: la metformina y las tiazolidinedionas. Se especula que la metformina podría ejercer acciones neuro protectoras cuando activa la vía AMPK, disminuyendo el estrés oxidativo y mejorando el metabolismo energético cerebral (23,24). Sin embargo, sus resultados en ensayos clínicos han sido mixtos y su uso de manera prolongada se ha relacionado con deficiencias nutricionales que podrían afectar negativamente la función cognitiva (24). Por otro lado, las tiazolidinedionas como la pioglitazona y la rosiglitazona, al momento de activar los receptores PPAR $\gamma$ , podrían mejorar la sensibilidad de la insulina reduciendo la inflamación cerebral. A pesar de eso, los datos clínicos obtenidos no han logrado confirmar de manera consistente estos beneficios y se han reportado efectos adversos, sobre todo cardiovasculares, que limitan su aplicación en poblaciones vulnerables (23,24)

Por último, se están explorando agentes emergentes como los análogos de amilina y los inhibidores de PTP1B, que podrían intervenir en la señalización de la insulina cerebral y reducir la inflamación, aunque todavía se requieren realizar estudios más amplios para confirmar su eficacia y seguridad (24).

## Resultados

### Características de los estudios

Los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica se presentan en la tabla 1, 2 y 3.

*Tabla 1. Resistencia a la insulina y enfermedad de Parkinson*

Nº	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR Y AÑO	RESULTADOS
1	Pubmed	The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis	Ruiz- Pozo VA et al. (2023)	La resistencia a la insulina (RI) se asocia con la enfermedad de Parkinson (EP) mediante mecanismos como estrés oxidativo, neuroinflamación y disfunción en la vía PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , que favorecen la acumulación de $\alpha$ -sinucleína y la muerte neuronal. Estudios clínicos muestran que hasta el 60 % de los pacientes con EP y demencia presentan RI, y que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar EP, especialmente si presentan complicaciones vasculares.

2	Pubmed	Insulin Resistance Is a Modifying Factor for Parkinson's Disease	Zagare A et al. (2025)	La relación entre la resistencia a la insulina (RI) y la enfermedad de Parkinson (EP) es bidireccional: la RI puede contribuir al desarrollo y la progresión de la EP, mientras que los síntomas de Parkinson pueden empeorar la resistencia a la insulina. La RI afecta las vías dopaminérgicas, alterando el equilibrio de neurotransmisores como la dopamina y contribuyendo a los trastornos motores. Además, tanto la EP como la RI están asociadas con inflamación sistémica crónica, lo que podría ser un mecanismo subyacente común entre ambas condiciones. La disfunción en el metabolismo de la glucosa en el cerebro es frecuente en los pacientes con Parkinson y puede agravarse por la RI, reduciendo la energía disponible para el cerebro y empeorando los síntomas.
3	Pubmed	Parkinson's disease and diabetes mellitus common mechanisms and treatment repurposing	Labandeira CM et al. (2022)	La relación entre la enfermedad de Parkinson (EP) y la resistencia a la insulina (RI) se basa en mecanismos comunes de daño neuronal, como la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación. La RI promueve una inflamación sistémica de bajo grado que también afecta al cerebro, contribuyendo a la neurodegeneración observada en la EP. Además, la resistencia a la insulina interfiere con el metabolismo de la glucosa en el cerebro, lo que limita la energía disponible para las neuronas y empeora los síntomas motores y cognitivos de la enfermedad.
4	Pubmed	Protein tyrosine phosphatase receptor type O serves as a key regulator of insulin resistance-induced $\alpha$ -synuclein aggregation in Parkinson's disease	Tan S et al. (2024)	Se establece que la resistencia a la insulina tiene un papel clave en la progresión de la enfermedad de Parkinson, afectando negativamente la señalización de insulina en el cerebro. Esta alteración en la señalización contribuye a la acumulación de $\alpha$ -sinucleína, una proteína involucrada en la patología de la EP. La resistencia a la insulina acelera la agregación de $\alpha$ -sinucleína, lo que promueve la neurodegeneración característica de la enfermedad. Así, la RI no solo altera el metabolismo de la glucosa en el cerebro, sino que también agrava los procesos neurodegenerativos de la EP, exacerbando la acumulación de proteínas tóxicas y acelerando la degeneración neuronal.

5	Pubmed	Understanding the link between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease: role of brain insulin resistance	Ntetsika T et al. (2025)	El estudio destaca que la resistencia a la insulina en el cerebro puede alterar la función neuronal, afectando la homeostasis energética y promoviendo procesos neurodegenerativos. Además, se observa que la disfunción de la señalización de la insulina puede influir en la acumulación de proteínas patológicas, como la $\alpha$ -sinucleína, que son características de la EP. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a la insulina en el cerebro desempeña un papel en la progresión de la enfermedad de Parkinson, afectando tanto la función neuronal como la acumulación de proteínas patológicas.
---	--------	---	--------------------------	---

*Tabla 2. Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer*

Nº	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR Y AÑO	RESULTADOS
1	Pubmed	Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease	Burillo J et al. (2021)	La resistencia a la insulina (RI) en el cerebro interfiere con la señalización normal de insulina, especialmente en la vía PI3K/AKT, que es esencial para la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas. Esta alteración contribuye a la disfunción neuronal y a la progresión del Alzheimer. Además, la RI incrementa el estrés oxidativo y la inflamación, procesos que están estrechamente ligados a la formación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares. Por otro lado, la RI también reduce la degradación de beta-amiloide al competir con la insulina por la enzima degradadora de insulina (IDE), lo que lleva a una mayor acumulación de esta proteína en el cerebro. Estos mecanismos combinados favorecen la neurodegeneración típica del Alzheimer.
2	Pubmed	Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches	Kellar D et al. (2020)	Se describe que la resistencia a la insulina (RI) en el cerebro está estrechamente relacionada con la fisiopatología del Alzheimer, ya que interfiere con la señalización normal de insulina, afectando funciones esenciales como el metabolismo energético, la plasticidad sináptica y la formación de espinas dendríticas. Además, la RI contribuye a una alteración de la proteostasis, dificultando la eliminación del beta-amiloide y favoreciendo la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que

3	Pubmed	Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease	Sędzikowska A et al. (2021)	<p>lleva a la formación de placas y ovillos neurofibrilares. También se señala que la RI impacta negativamente la función vascular cerebral, promoviendo disfunción endotelial, inflamación y trastornos en el metabolismo lipídico, lo cual agrava el daño neuronal.</p> <p>Se señala que la resistencia a la insulina (RI) en el cerebro contribuye al desarrollo del Alzheimer al alterar vías clave de señalización, como PI3K/AKT y MAPK, esenciales para el metabolismo, la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal. Esta disfunción acelera el envejecimiento cerebral y favorece procesos neurodegenerativos. Además, la RI interfiere con la eliminación del beta-amiloide y promueve la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que facilita la formación de placas y ovillos neurofibrilares, características de la enfermedad. Así, la RI se establece como un factor clave en la fisiopatología del Alzheimer, más allá de su rol metabólico periférico.</p>
4	Pubmed	Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links	Amin AM et al. (2023)	<p>Se analiza cómo la resistencia a la insulina (RI) contribuye al desarrollo del Alzheimer al alterar la señalización cerebral de la insulina, lo que afecta funciones neuronales esenciales. La RI favorece la acumulación de beta-amiloide y la hiperfosforilación de tau, dos procesos clave en la patología de la enfermedad. Además, se asocia con un aumento del estrés oxidativo y la inflamación cerebral, que agravan el daño neuronal. También se discute cómo la RI interactúa con factores genéticos como el alelo APOE ε4, incrementando el riesgo y la progresión del Alzheimer. Estos mecanismos posicionan a la RI como un factor fisiopatológico clave.</p>
5	Pubmed	Insulin resistance, cognition, and Alzheimer disease	Kim AB at al. (2023)	<p>Se describe cómo la resistencia a la insulina (RI) está relacionada con la enfermedad de Alzheimer (EA) a través de varios mecanismos. La RI cerebral interfiere con la señalización de la insulina, afectando procesos clave para la función neuronal, como el metabolismo energético y la neuroplasticidad. Además, la RI puede contribuir a la acumulación de beta-amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau, factores clave en la patogénesis de la EA. La disfunción de estas vías metabólicas y proteicas, combinada con la inflamación y el estrés oxidativo, agrava la neurodegeneración y el deterioro cognitivo asociado al Alzheimer.</p>

*Tabla 3. Consideraciones terapéuticas*

Nº	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR Y AÑO	RESULTADOS
1	Pubmed	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment	Kopp KO et al. (2022)	Se destaca el uso de agonistas del receptor GLP-1, comúnmente empleados en la diabetes tipo 2, como una prometedora estrategia terapéutica para el Alzheimer y el Parkinson. Estos fármacos muestran efectos neuroprotectores al reducir la neuroinflamación, mejorar la función mitocondrial y sináptica, y disminuir la acumulación de proteínas patológicas como beta-amiloide y alfa-sinucleína. Además, se asocian con una mejora en la función cognitiva. Actualmente, se desarrollan ensayos clínicos para evaluar su eficacia en humanos, posicionándolos como potenciales modificadores del curso de ambas enfermedades neurodegenerativas, aunque se requiere mayor evidencia clínica para confirmar sus beneficios a largo plazo.
2	Pubmed	Understanding the link between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease: role of brain insulin resistance	Ntetsika T et al. (2025)	Se analiza la relación entre la resistencia a la insulina cerebral y las enfermedades neurodegenerativas, proponiendo estrategias terapéuticas comunes para el Alzheimer y el Parkinson. Entre ellas se destacan la mejora de la señalización de insulina en el cerebro, el uso de agonistas del receptor GLP-1 con propiedades neuroprotectoras, y terapias dirigidas a corregir la disfunción mitocondrial. Además, se resalta la importancia de reducir el estrés oxidativo como medida complementaria. Estas intervenciones apuntan a mecanismos patológicos compartidos entre ambas enfermedades, ofreciendo un enfoque terapéutico integrador que podría modificar su progresión y mejorar la función neuronal en los pacientes.
3	Pubmed	The role of antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease: systematic review	Ishmuratova AN et al. (2023)	Se revisa el uso de fármacos antidiabéticos como potenciales tratamientos para el Alzheimer, con implicaciones también aplicables al Parkinson debido a mecanismos patológicos compartidos. Se destacan los

				agonistas del receptor GLP-1 por sus efectos neuroprotectores, la mejora en la señalización de insulina cerebral y la reducción de neuroinflamación. También se consideran los inhibidores de DPP-4, que prolongan la acción del GLP-1, y la metformina, que mejora la sensibilidad a la insulina y tiene propiedades antiinflamatorias. Además, las tiazolidinedionas podrían ofrecer beneficios al reducir la inflamación y el estrés oxidativo, abordando así factores comunes en ambas enfermedades neurodegenerativas.
4	Pubmed	Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease	Nowell J et al. (2023)	Se explora el uso de fármacos antidiabéticos como terapias innovadoras para el Alzheimer y el Parkinson, centrados en mecanismos comunes como la resistencia a la insulina y la neuroinflamación. Se destacan los agonistas del receptor GLP-1, que mejoran el metabolismo cerebral y la conectividad neuronal, y la insulina intranasal, que busca restaurar la señalización de insulina en el cerebro. También se consideran la metformina, por su efecto sensibilizante y antiinflamatorio, los agonistas del receptor PPAR $\gamma$ , que modulan la inflamación y la función mitocondrial, y los análogos de amilina como posibles neuroprotectores. Estas estrategias podrían modificar el curso de ambas enfermedades.
5	Pubmed	Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics	Salameh TS et al. (2020)	Se analiza el potencial terapéutico de los agonistas del receptor de incretinas (IRAs) para tratar tanto el Alzheimer como el Parkinson. Estos fármacos, ya utilizados en la diabetes tipo 2, han demostrado en modelos animales mejorar la utilización de glucosa cerebral, reducir la resistencia a la insulina y aliviar síntomas neurodegenerativos. Un hallazgo clave es su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, permitiendo actuar directamente en el sistema nervioso central. Nueve IRAs evaluados mostraron adecuada penetración cerebral, lo que respalda su uso como estrategia prometedora para abordar

---

				mecanismos comunes en ambas enfermedades y modificar su progresión a nivel neurológico.
6	Pubmed	Identification of repurposed drugs targeting significant long non-coding RNAs in the cross-talk between diabetes mellitus and Alzheimer's disease	Ghiam S et al. (2022)	Se explora la reutilización de fármacos existentes para tratar el Alzheimer, centrado en la modulación de ARN largos no codificantes (lncRNAs) implicados en la interacción entre la diabetes y esta enfermedad neurodegenerativa. Los resultados sugieren que la modulación de ciertos lncRNAs podría tener efectos terapéuticos tanto en el Alzheimer como en la diabetes. Además, se resalta la importancia de abordar la conexión entre ambas enfermedades para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. Aunque el enfoque principal es el Alzheimer, las propuestas también podrían aplicarse al Parkinson, dada la interrelación entre estos trastornos neurodegenerativos y sus mecanismos patológicos comunes.

---

## Discusión

Los estudios analizados establecen de manera consistente que la resistencia a la insulina (RI) juega un papel patogénico clave en las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, compartiendo mecanismos fisiopatológicos comunes como el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y la acumulación de proteínas tóxicas.

En el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), diversos autores resaltan la relación directa entre la RI y el agravamiento de la neurodegeneración. Ruiz-Pozo et al. (7) identifican que la vía PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , comprometida por la RI, favorece la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína, un marcador característico de la EP, y que hasta el 60 % de los pacientes con EP y demencia presentan RI. Zagare et al. (8) señalan que la relación es bidireccional: la RI contribuye a la EP y viceversa, además de asociarse con inflamación sistémica y afectación del metabolismo glucídico cerebral. Este punto es reforzado por Labandeira et al. (17), quienes destacan la interferencia de la RI con el metabolismo de glucosa cerebral y su vínculo con la inflamación y el estrés oxidativo. Asimismo, Tan et al. (18) demuestran que la RI favorece la agregación de  $\alpha$ -sinucleína al alterar la señalización

de insulina en el cerebro, mientras que Ntetsika et al. (19) confirman que la RI afecta la homeostasis energética cerebral y promueve procesos degenerativos por acumulación de proteínas anormales. Respecto a la enfermedad de Alzheimer (EA), los estudios revelan mecanismos similares. Burillo et al. (3) explican cómo la RI interfiere con la señalización neuronal de insulina, promoviendo la acumulación de beta-amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares. Kellar et al. (4) amplían este concepto al vincular la RI con alteraciones en la plasticidad sináptica, disfunción endotelial y metabolismo lipídico. Por su parte, Sędzikowska et al. (20) subrayan que la RI acelera el envejecimiento cerebral y dificulta la eliminación del beta-amiloide. Amin et al. (21) señalan un vínculo entre la RI y factores genéticos como el alelo APOE  $\epsilon$ 4, lo cual potencia el riesgo de desarrollar Alzheimer. En la misma línea, Kim et al. (22) destacan que la disfunción en la señalización de insulina cerebral afecta el metabolismo energético y agrava el deterioro cognitivo asociado al Alzheimer.

Las consideraciones terapéuticas revisadas coinciden en que los fármacos antidiabéticos, especialmente los agonistas del receptor GLP-1, ofrecen un enfoque prometedor. Kopp et al. (9) señalan que estos medicamentos mejoran la función sináptica y mitocondrial, reducen la inflamación y disminuyen la acumulación de proteínas patológicas como la alfa-sinucleína y el beta-amiloide. Ntetsika et al. (19) proponen terapias dirigidas a corregir la señalización de insulina y reducir el estrés oxidativo como estrategias compartidas entre Alzheimer y Parkinson. Ishmuratova et al. (23) y Nowell et al. (24) refuerzan esta visión destacando el uso de inhibidores de DPP-4, metformina, agonistas PPAR $\gamma$  y análogos de amilina como agentes neuroprotectores, todos ellos con efectos moduladores de la señalización de insulina y de la inflamación cerebral. Salameh et al. (25) aportan evidencia de que varios agonistas de receptores de incretinas cruzan la barrera hematoencefálica, permitiendo una acción directa sobre el sistema nervioso central. Finalmente, Ghiam et al. (26) exploran una perspectiva innovadora al sugerir la reutilización de fármacos dirigidos a ARN largos no codificantes implicados en la interacción entre la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas, lo que puede abrir nuevas rutas terapéuticas tanto para Alzheimer como para Parkinson.

## Conclusión

La revisión de los estudios examinados permite afirmar que la resistencia a la insulina (RI) constituye un factor determinante en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como

el Parkinson y el Alzheimer. Más allá de su impacto metabólico, la RI interfiere directamente con la señalización neuronal, potencia el estrés oxidativo, favorece la neuroinflamación y promueve la acumulación de proteínas patológicas como la alfa-sinucleína y el beta-amiloide, claves en ambas enfermedades.

La evidencia sugiere que abordar la RI podría tener un efecto dual: prevenir o ralentizar la progresión neurodegenerativa y, al mismo tiempo, mejorar el estado metabólico general del paciente. En este sentido, los tratamientos antidiabéticos —en especial los agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de DPP-4, metformina y otros agentes sensibilizantes a la insulina— emergen como estrategias terapéuticas prometedoras con efectos neuroprotectores.

Además, la posibilidad de reutilizar fármacos dirigidos a blancos moleculares innovadores, como los ARN largos no codificantes, abre una vía de investigación emocionante y con potencial traslacional. Así, el tratamiento integral de las enfermedades neurodegenerativas debería considerar no solo los mecanismos neurológicos tradicionales, sino también las alteraciones metabólicas subyacentes, con el fin de ofrecer un abordaje más completo, personalizado y eficaz.

## Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT 2018: Principales resultados. Quito: INEC; 2019. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/ENSANUT/ENSANUT\\_2018/Principales%20resultados%20ENSANUT\\_2018.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/ENSANUT_2018/Principales%20resultados%20ENSANUT_2018.pdf)
2. Saludsa. El alzheimer en Ecuador ¿cómo prevenirlo? 2020. Disponible en: <https://blog.saludsa.com/el-alzheimer-en-ecuador-c%C3%B3mo-prevenirlo>
3. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. doi:10.3390/cells10051236.
4. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):758-766. doi:10.1016/S1474-4422(20)30231-3.

5. Ben-Shlomo Y, Darweesh SKL, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):283–292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8.
6. Lafebre Jimbo EJ, Asuma Buñay CL, Peñafiel Mendoza JS, Lajones Intriago KA. Incidencia de la enfermedad de Parkinson en Ecuador. *Dominio de las Ciencias*. 2024;1:170-186. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/3708>
7. Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Cadena-Ullauri S, Frias-Toral E, Guevara-Ramírez P, Paz-Cruz E, et al. The molecular mechanisms of the relationship between insulin resistance and Parkinson's disease pathogenesis. *Nutrients*. 2023;15(16):3585. doi:10.3390/nu15163585
8. Zagare A, Hemedan A, Almeida C, Frangenberg D, Gomez-Giro G, Antony P, et al. Insulin resistance is a modifying factor for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2025;40(1):67–76. doi:10.1002/mds.30039
9. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res*. 2022;186:106550. doi:10.1016/j.phrs.2022.106550.
10. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Terapias para controlar el Alzheimer se realizan en Hospital del Adulto Mayor. 2021. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/terapias-para-controlar-el-alzheimer-se-realizan-en-hospital-del-adulto-mayor/>
11. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15–37. doi:10.4093/dmj.2021.0280.
12. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J*. 2022;69(2):107–113. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0725.
13. Ma C, Hong F, Yang S. Amyloidosis in Alzheimer's disease: pathogeny, etiology, and related therapeutic directions. *Molecules*. 2022;27(4):1210. doi:10.3390/molecules27041210.
14. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2021;296:100105. doi:10.1074/jbc.REV120.008207.

15. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8421. <https://doi.org/10.3390/ijms21228421>
16. Kulcsarova K, Skorvanek M, Postuma RB, Berg D. Defining Parkinson's Disease: Past and Future. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(s2):S257–S271. <https://doi.org/10.3233/JPD-230411>
17. Labandeira CM, Fraga-Bau A, Arias Ron D, Alvarez-Rodriguez E, Vicente-Alba P, Lago-Garma J, et al. Parkinson's disease and diabetes mellitus: common mechanisms and treatment repurposing. *Neural Regen Res.* 2022;17(8):1652–8. doi:10.4103/1673-5374.332122
18. Tan S, Chi H, Wang P, Zhao R, Zhang Q, Gao Z, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor type O serves as a key regulator of insulin resistance-induced  $\alpha$ -synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):403. doi:10.1007/s00018-024-05436-4
19. Ntetsika T, Catrina SB, Markaki I. Understanding the link between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease: role of brain insulin resistance. *Neural Regen Res.* 2025;20(11):3113–3123. doi:10.4103/NRR.NRR-D-23-01910
20. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9987. doi:10.3390/ijms22189987.
21. Amin AM, Mostafa H, Khojah HMJ. Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links. *Clin Chim Acta.* 2023;539:215-236. doi:10.1016/j.cca.2022.12.016.
22. Kim AB, Arvanitakis Z. Insulin resistance, cognition, and Alzheimer disease. *Obesity (Silver Spring).* 2023;31(6):1486-1498. doi:10.1002/oby.23761.
23. Ishmuratova AN, Abramov MA, Kuznetsov KO, Ivanyuta MV, Shakirova ZF, Kitapova AI, et al. The role of antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease: systematic review. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2023;69(5):73–83. doi:10.14341/probl13183
24. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2023;89:101979. doi:10.1016/j.arr.2023.101979
25. Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, Banks WA. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114187. doi:10.1016/j.bcp.2020.114187

26. Ghiam S, Eslahchi C, Shahpasand K, Habibi-Rezaei M, Gharaghani S. Identification of repurposed drugs targeting significant long non-coding RNAs in the cross-talk between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):18332. doi:10.1038/s41598-022-22822-9

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).