

## Artículo original

# El rol modulador de lesiones en sustancia blanca en la mediación entre IMC, lípidos, presión arterial y niveles de glucosa



**Alberto Guevara Tirado**

Médico cirujano, Maestro en Medicina, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2025

Aceptado el 18 de junio de 2025

On-line el 9 de julio de 2025

#### Palabras clave:

Sustancia blanca

Índice de masa corporal

Glucemia

Presión arterial

Hiperlipidemias

### R E S U M E N

**Introducción:** Las alteraciones cardiometabólicas afectan el control glucémico, pero el rol modulador de las lesiones en la sustancia blanca cerebral en estas asociaciones aún no se comprende del todo.

**Objetivo:** Evaluar si la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral modera la relación entre IMC y glucosa mediante marcadores cardiometabólicos.

**Materiales y método:** Estudio analítico de datos secundarios( $n = 1904$ ) de pacientes sometidos a evaluaciones clínicas y resonancia magnética cerebral. La variable independiente fue el IMC y la glucosa basal la dependiente; los mediadores fueron LDL, triglicéridos (TG) y presión arterial sistólica (PAS), y como moderadora la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral. Mediante el modelo 59 de PROCESS de Hayes se evaluaron efectos directos, indirectos y moderados. Se visualizó el modelo causal con un gráfico acíclico dirigido.

**Resultados:** El efecto del IMC sobre LDL ( $\beta = 1,47$ ;  $p < 0,001$ ), TG ( $\beta = 10,13$ ;  $p < 0,001$ ) y PAS ( $\beta = 1,45$ ;  $p < 0,001$ ) se atenuó en presencia de lesiones, con interacciones negativas significativas (LDL:  $\beta = -0,86$ ;  $p = 0,036$ ; TG:  $\beta = -3,89$ ;  $p = 0,003$ ; PAS:  $\beta = -0,81$ ;  $p = 0,001$ ). En el modelo para glucosa, el IMC ( $\beta = 1,36$ ;  $p < 0,001$ ), los TG ( $\beta = 0,015$ ;  $p = 0,003$ ) y PAS ( $\beta = 0,11$ ;  $p = 0,004$ ) mostraron asociaciones positivas. Lesiones no tuvieron efecto directo significativo ( $\beta = 11,58$ ;  $p = 0,12$ ), pero moderaron la relación IMC-glucosa (interacción:  $\beta = -0,49$ ;  $p = 0,048$ ) y TG-glucosa (interacción:  $\beta = 0,058$ ;  $p < 0,001$ ). El efecto indirecto del IMC sobre la glucosa a través de TG fue mayor en presencia de lesiones ( $\beta = 0,45$ ; IC95%: 0,25-0,75) que en su ausencia ( $\beta = 0,15$ ; IC95%: 0,01-0,40). La mediación por PAS fue significativa en ambos grupos (sin lesiones:  $\beta = 0,15$ ; con lesiones:  $\beta = 0,07$ ).

**Conclusiones:** Los efectos indirectos del IMC sobre la glucosa están modulados por la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral, destacando el papel modulador del daño cerebral en las vías que conectan adiposidad-control glicémico.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Neurológica Argentina.

## The modulatory role of white matter lesions in the mediation between BMI, lipids, blood pressure, and glucose levels

### ABSTRACT

**Keywords:**

White Matter  
Body Mass Index  
Blood Glucose  
Arterial Pressure  
Hyperlipidemias

**Introduction:** Cardiometabolic alterations affect glycemic control, but the modulatory role of cerebral white matter lesions in these associations is not yet fully understood.

**Objective:** To evaluate whether the presence of cerebral white matter lesions moderates the relationship between BMI and glucose through cardiometabolic markers.

**Materials and Methods:** Analytical secondary data study ( $n = 1904$ ) of patients undergoing clinical evaluations and brain MRI. The independent variable was BMI and fasting glucose the dependent variable; mediators included LDL, triglycerides (TG), and systolic blood pressure (SBP); and the moderator was the presence of cerebral white matter lesions. Hayes' PROCESS model 59 was used to assess direct, indirect, and moderated effects. The causal model was visualized with a directed acyclic graph.

**Results:** The effect of BMI on LDL ( $\beta = 1.47$ ;  $p < 0.001$ ), TG ( $\beta = 10.13$ ;  $p < 0.001$ ), and SBP ( $\beta = 1.45$ ;  $p < 0.001$ ) was attenuated in the presence of lesions, with significant negative interactions (LDL:  $\beta = -0.86$ ;  $p = 0.036$ ; TG:  $\beta = -3.89$ ;  $p = 0.003$ ; SBP:  $\beta = -0.81$ ;  $p = 0.001$ ). In the glucose model, BMI ( $\beta = 1.36$ ;  $p < 0.001$ ), TG ( $\beta = 0.015$ ;  $p = 0.003$ ), and SBP ( $\beta = 0.11$ ;  $p = 0.004$ ) showed positive associations. Lesions had no significant direct effect ( $\beta = 11.58$ ;  $p = 0.12$ ) but moderated the BMI-glucose (interaction:  $\beta = -0.49$ ;  $p = 0.048$ ) and TG-glucose (interaction:  $\beta = 0.058$ ;  $p < 0.001$ ) relationships. The indirect effect of BMI on glucose via triglycerides was greater in the presence of lesions ( $\beta = 0.45$ ; 95%CI: 0.25–0.75) than in their absence ( $\beta = 0.15$ ; 95%CI: 0.01–0.40). Mediation through SBP was significant in both groups (no lesions:  $\beta = 0.15$ ; with lesions:  $\beta = 0.07$ ).

**Conclusions:** The indirect effects of BMI on glucose are modulated by the presence of cerebral white matter lesions, highlighting the modulatory role of brain damage in the pathways linking adiposity and glycemic control.

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Neurológica Argentina.

## Introducción

El índice de masa corporal (IMC) es un factor ampliamente reconocido asociado con alteraciones metabólicas, incluyendo la elevación de los niveles de glucosa en sangre, un marcador clave para el riesgo de diabetes mellitus<sup>1</sup>. Sin embargo, la relación entre el IMC y la glucosa no es directa, sino que puede estar mediada por factores metabólicos y hemodinámicos que a su vez influyen en la homeostasis glucémica<sup>2</sup>.

Por otro lado, las lesiones en la sustancia blanca cerebral, un tipo de daño estructural asociado con procesos vasculares y neurodegenerativos<sup>3</sup>, pueden modificar estas relaciones fisiológicas. Estas lesiones podrían alterar la forma en que factores metabólicos y hemodinámicos afectan la regulación de la glucosa, constituyendo un factor moderador clave en esta dinámica.

Este estudio tiene como objetivo analizar el papel medidor de los lípidos y la presión arterial en la relación entre IMC y glucosa, y evaluar el efecto moderador de las lesiones en la sustancia blanca. Comprender estas interacciones es fundamental para identificar mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la disfunción metabólica, con potencial impacto en la prevención y manejo de enfermedades metabólicas y neurológicas.

## Materiales y método

### Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal, desarrollado a partir de una base de datos internacional registrada en el repositorio de datos basados en publicaciones científicas y médicas llamado «Dryada» (<https://datadryad.org>), a partir de un estudio que tuvo como objetivo la predicción de lesiones en la sustancia blanca mediante evaluaciones médicas de rutina a través de algoritmos matemáticos complejos<sup>4</sup>. Se utilizó el total de la población de la base de datos, que fue de 1904 adultos (988 hombres y 916 mujeres) que, además de la evaluación de atención primaria, se habían realizado resonancias magnéticas cerebrales.

### Variables y mediciones

Las variables analizadas en este estudio incluyeron tanto factores antropométricos como marcadores cardiometabólicos y características neuroanatómicas. La variable independiente principal fue el IMC, calculado a partir del peso y la talla mediante la fórmula peso (kg)/talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). La variable dependiente fue la concentración de glucosa en sangre en ayunas, medida en mg/dL a través de análisis bioquímico estándar.

Se consideraron como variables mediadoras tres indicadores cardiometabólicos: los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL), los triglicéridos (TG) y la presión arterial sistólica (PAS), todos obtenidos mediante procedimientos de laboratorio clínico o medición en reposo con equipo validado. Como moderador, se incluyó la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral, determinada mediante imágenes por resonancia magnética de la cabeza, empleando secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR, e identificadas por profesionales especializados. Las lesiones fueron codificadas como una variable dicotómica (presencia vs. ausencia). Esta configuración permitió evaluar no solo los efectos directos e indirectos del IMC sobre la glucosa a través de los mediadores cardiometabólicos, sino también cómo estos efectos se ven condicionados por la presencia de daño cerebral.

### Análisis estadístico

Para evaluar las relaciones complejas entre el IMC, los mediadores cardiometabólicos (LDL, TG y PAS), la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral y los niveles de glucosa en sangre, se utilizó el modelo 59 del macro PROCESS para SPSS (versión 4.0) desarrollado por Andrew F. Hayes. Este modelo permite examinar efectos directos e indirectos, así como interacciones moderadoras tanto en la ruta directa como en las rutas de mediación<sup>5</sup>, lo que lo hace especialmente adecuado para explorar la hipótesis de que las lesiones cerebrales modulan las vías mediante las cuales el IMC se asocia con la glucosa.

En primer lugar, se especificaron modelos de regresión lineal múltiple para los tres mediadores (LDL, TG y PAS), en los que se incluyeron como predictores el IMC, las lesiones en la sustancia blanca y su interacción. Estos modelos permitieron identificar si el efecto del IMC sobre cada mediador se veía condicionado por la presencia de daño cerebral.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión con la glucosa como variable dependiente, en el cual se incluyeron los predictores principales (IMC, LDL, TG y PAS), las lesiones en la sustancia blanca, y todas las interacciones relevantes (por ejemplo, IMC × lesiones en sustancia blanca, TG × lesiones en sustancia blanca, etc.). Esto permitió estimar los efectos directos condicionales y explorar cómo el daño cerebral influye en la fuerza de estas asociaciones.

Posteriormente se estimaron efectos indirectos condicionales (mediación moderada) del IMC sobre la glucosa a través de cada mediador, considerando la presencia o ausencia de lesiones en la sustancia blanca como variable moderadora. Estos efectos se evaluaron mediante bootstrapping con 5000 remuestreos, lo cual permitió obtener intervalos de confianza robustos (IC95%) para los efectos indirectos bajo diferentes niveles del moderador.

Finalmente, los hallazgos se representaron gráficamente mediante un modelo dirigido acíclico (DAG), desarrollado en la página web [www.dagitty.net](http://www.dagitty.net), con el fin de visualizar las rutas causales hipotéticas entre IMC, mediadores, lesiones cerebrales y glucosa.

En todos los análisis se adoptó un nivel de significación de  $p < 0.05$ . El enfoque estadístico adoptado permitió una exploración exhaustiva de los mecanismos mediante los cuales el

IMC se relaciona con la glucosa, y cómo estos caminos se ven afectados por el estado estructural del cerebro.

### Consideraciones éticas

La base de datos utilizada en este estudio fue proporcionada por sus autores a través del repositorio de acceso abierto Dryad (<https://datadryad.org/>), el cual opera bajo una licencia Creative Commons de dominio público (CC0). Los datos disponibles son completamente anónimos, desidentificados y codificados numéricamente, sin contener información que permita identificar a los participantes. El uso de los datos se realizó respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

La base de datos se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://datadryad.org/dataset/doi:10.5061/dryad.73bh2q8>

### Resultados

La base de datos estuvo compuesta por una distribución equilibrada de sexo, con predominio leve de hombres, y una proporción significativa de participantes con lesiones en la sustancia blanca cerebral. Además, una minoría presentó diagnóstico de diabetes y aproximadamente un tercio mostró hipertensión sistólica. Estos datos proporcionan un contexto adecuado para el análisis de las asociaciones y efectos de interacción evaluados en los modelos estadísticos (tabla 1).

Los resultados corresponden a modelos de regresión lineal múltiple para tres variables mediadoras: LDL, TG y PAS. En todos los modelos se evaluaron los efectos del IMC, de la presencia de lesiones en la sustancia blanca del cerebro y de su interacción. En el modelo para LDL, se encontró que un mayor IMC se asocia significativamente con un incremento en los niveles de LDL. Asimismo, la presencia de lesiones en la sustancia blanca mostró una asociación positiva con LDL. No obstante, se identificó una interacción significativa entre IMC y las lesiones, lo que sugiere que el efecto del IMC sobre LDL disminuye en presencia de lesiones cerebrales. Para los TG, el IMC mostró una fuerte asociación positiva, al igual que las lesiones en la sustancia blanca. La interacción entre ambas variables también fue significativa, indicando nuevamente que el impacto del IMC sobre los niveles de TG se atenúa en presencia de daño cerebral. En el caso de la presión arterial sistólica, se observó una relación directa significativa tanto con el IMC como con las lesiones en la sustancia blanca. Además, la interacción entre estas variables también resultó significativa, lo cual indica que el efecto del IMC sobre la presión arterial también es modulado por la presencia de lesiones cerebrales. En conjunto, estos resultados evidencian un patrón consistente: la presencia de lesiones en la sustancia blanca no solo se asocia directamente con aumentos en los mediadores cardiometabólicos, sino que también modifica la magnitud del efecto que el IMC ejerce sobre ellos (tabla 2).

El modelo de regresión lineal múltiple para la concentración de glucosa en sangre reveló varios predictores estadísticamente significativos. El IMC mostró una asociación positiva con la glucosa, al igual que los TG y la PAS. Estos hallazgos indican que un aumento en estas variables

**Tabla 1 – Características de la base de datos**

Variable	Estadísticos descriptivos			
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
LDL (mg/dL)	32	256	120,87	30,431
Triglicéridos (mg/dL)	20	2548	111,82	99,797
Glucosa basal (mg/dL)	76	286	104,08	18,221
Presión sistólica (mmHg)	77	215	123,88	18,442
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	13,5	39,3	231,507	339,213
Distribución de variables categóricas				
Variable	Categoría	N	%	
Lesiones en sustancia blanca	No	860	45,20%	
	Sí	1044	54,80%	
Sexo	Hombre	988	51,90%	
	Mujer	916	48,10%	
Diabetes	Sí	129	6,80%	
	No	1775	93,20%	
Presión sistólica	Hipertensión	655	34,40%	
	Normal	1249	65,60%	

**Tabla 2 – Resultados de los modelos para los mediadores (LDL, TG, PAS)**

Variable dependiente	Predictores	Coeficiente	SE	t	p	IC 95%
LDL	Constante	85,70	7,07	12,12	<0,001	71,84-99,56
	IMC	1,47	0,30	4,85	<0,001	0,87-2,06
	Lesiones en la sustancia blanca	22,12	9,59	2,31	0,021	3,31-40,93
TG	IMC × lesiones en sustancia blanca	-0,86	0,41	-2,10	0,036	-1,66 - -0,06
	Constante	-118,57	22,42	-5,29	<0,001	-162,54 - -74,60
	IMC	10,13	0,96	10,56	<0,001	8,24-12,01
PAS	Lesiones en sustancia blanca	82,90	30,42	2,73	0,007	23,25-142,56
	IMC × lesiones en sustancia blanca	-3,89	1,30	-3,00	0,003	-6,44 - -1,34
	Constante	86,38	4,15	20,82	<0,001	78,24-94,51
	IMC	1,45	0,18	8,18	<0,001	1,10-1,80
	Lesiones en sustancia blanca	25,88	5,63	4,60	<0,001	14,84-36,92
	IMC × lesiones en sustancia blanca	-0,81	0,24	-3,37	0,001	-1,28 - -0,34

**Tabla 3 – Modelo final para la variable dependiente (glucosa)**

Predictor	Coeficiente	SE	t	p	IC 95%
Constante	55,72	5,30	10,51	<0,001	45,32-66,12
IMC	1,36	0,18	7,38	<0,001	1,00-1,73
LDL	0,007	0,02	0,37	0,71	-0,03-0,04
TG	0,015	0,005	2,99	0,003	0,005-0,024
PAS	0,11	0,04	2,90	0,004	0,03-0,18
Lesiones en sustancia blanca	11,58	7,37	1,57	0,12	-2,87-26,03
IMC × lesiones en sustancia blanca	-0,49	0,25	-1,98	0,048	-0,97- -0,005
LDL × lesiones en sustancia blanca	-0,04	0,03	-1,56	0,12	-0,09-0,01
TG × lesiones en sustancia blanca	0,058	0,009	6,57	<0,001	0,041-0,076
PAS × lesiones en sustancia blanca	0,004	0,05	0,09	0,92	-0,09-0,09

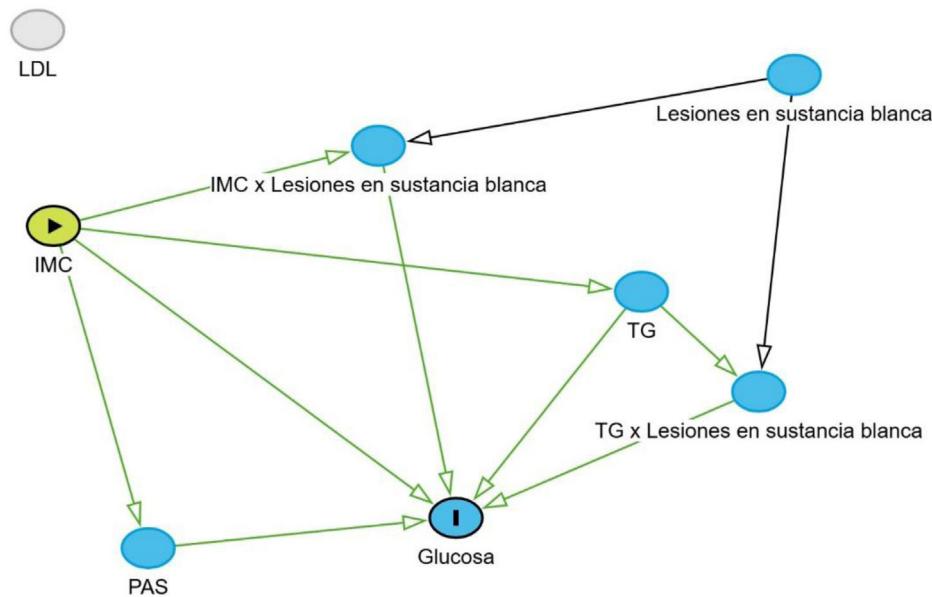
cardiometabólicas se relaciona con niveles más altos de glucosa. Si bien las lesiones en la sustancia blanca del cerebro no presentaron un efecto directo significativo sobre la glucosa, sí se observaron interacciones relevantes. En particular, la interacción entre IMC y lesiones fue significativa y negativa, lo que sugiere que el efecto del IMC sobre la glucosa disminuye en presencia de daño cerebral. Asimismo, la interacción entre TG y lesiones en la sustancia blanca fue positiva y altamente significativa, indicando que el impacto de los TG sobre la glucosa se intensifica cuando hay lesiones cerebrales. En contraste, las interacciones entre las lesiones y tanto LDL como PAS no alcanzaron significación estadística. En conjunto, estos

resultados evidencian que los efectos del IMC, TG y PAS sobre la glucosa pueden estar modulados por el estado de la sustancia blanca cerebral, especialmente en el caso de los TG (tabla 3).

El análisis de efectos condicionales mostró que el IMC se asocia significativamente con la concentración de glucosa en sangre, tanto en ausencia como en presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral. Sin embargo, el efecto directo del IMC fue mayor cuando no había lesiones ( $\beta = 1,36$ ;  $p < 0,001$ ) en comparación con cuando sí estaban presentes ( $\beta = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ), lo que sugiere una atenuación del efecto directo en presencia de daño cerebral. Respecto a los efectos indirectos,

**Tabla 4 – Efectos directos e indirectos condicionales del IMC sobre la glucosa**

Efecto	Lesiones en sustancia blanca	Efecto	BootSE	IC Boot 95%	p (si aplica)
Efecto directo IMC → Glucosa	Ausencia	1,36	0,18	1,00-1,73	< 0,001
	Presencia	0,88	0,16	0,56-1,19	< 0,001
Indirecto vía LDL	Ausencia	0,01	0,03	-0,05-0,06	No signif.
	Presencia	-0,02	0,02	-0,06-0,01	No signif.
Indirecto vía TG	Ausencia	0,15	0,10	0,01-0,40	Signif.
	Presencia	0,45	0,13	0,25-0,75	Signif.
Indirecto vía PAS	Ausencia	0,15	0,06	0,03-0,28	Signif.
	Presencia	0,07	0,03	0,02-0,13	Signif.

**Figura 1 – Modelo de gráfico acíclico dirigido que representa los efectos directos, indirectos e interactivos de factores cardiometabólicos y lesiones cerebrales sobre la concentración de glucosa.**

el camino mediado por colesterol LDL no fue significativo en ninguno de los contextos. En cambio, se observaron efectos indirectos significativos a través de los TG y de la PAS. El efecto mediado por TG fue más pronunciado en presencia de lesiones ( $\beta = 0,45$ ; IC 95%: 0,25-0,75) que en su ausencia ( $\beta = 0,15$ ; IC 95%: 0,01-0,40). En el caso de la presión arterial, el efecto indirecto fue también significativo en ambos grupos, pero mayor cuando no había lesiones ( $\beta = 0,15$  vs. 0,07). Estos hallazgos indican que el daño cerebral modula tanto los efectos directos como los caminos de mediación del IMC sobre la glucosa, reforzando el papel de las interacciones cerebro-metabólicas en la regulación glucémica (tabla 4).

La figura 1 muestra un modelo dirigido acíclico que resume las relaciones entre el IMC, TG, PAS, lesiones en la sustancia blanca cerebral y glucosa en sangre. El aumento de IMC se asocia directamente con niveles más altos de glucosa y, de forma indirecta, a través de su efecto sobre TG y PAS. Se identificaron interacciones significativas que indican que las lesiones en la sustancia blanca modifican el efecto del IMC y los TG sobre la glucosa. Estas interacciones se representan como nodos influenciados por ambas variables. El colesterol de baja densidad, sin asociación significativa, se incluyó como variable neutral. Este modelo sugiere un rol modulador del

daño cerebral en la relación entre factores cardiometabólicos y glucosa (fig. 1).

## Discusión

Los resultados del presente estudio revelan una interacción compleja entre el IMC, los marcadores cardiometabólicos (LDL, TG y PAS) y la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral, en su asociación con los niveles de glucosa. Se observó que un mayor IMC se asocia de forma consistente con aumentos en los niveles de LDL, TG y PAS, lo que concuerda con estudios previos que vinculan el sobrepeso y la obesidad con alteraciones en el perfil metabólico y cardiovascular<sup>6</sup>.

Asimismo, otro hallazgo fue que la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral modula de manera significativa el efecto del IMC sobre dichos marcadores. En los tres modelos mediadores (LDL, TG, PAS), las interacciones entre IMC y lesiones fueron estadísticamente significativas y negativas, lo cual sugiere que el efecto del IMC sobre los niveles de estos mediadores cardiometabólicos se ve atenuado en presencia de daño cerebral. Esto podría interpretarse como una alteración en la vía de señalización metabólica cuando existe compromiso

estructural cerebral, particularmente a nivel de la sustancia blanca, región crítica para la integración de señales autonómicas y metabólicas<sup>7</sup>. Es posible que las lesiones en la sustancia blanca alteran la conectividad entre centros cerebrales implicados en la regulación del sistema nervioso autónomo, como el hipotálamo, tronco encefálico y la insula, así como los órganos periféricos involucrados en el metabolismo lipídico y la presión arterial<sup>8</sup>. Esta disrupción podría generar una respuesta homeostática alterada ante el aumento del tejido adiposo, atenuando el impacto que normalmente tendría un IMC elevado sobre los sistemas metabólicos periféricos. Además, estudios previos han mostrado que la integridad de la sustancia blanca está relacionada con la sensibilidad a la insulina y el control simpático de la función cardiovascular<sup>9,10</sup>, lo que refuerza la idea de que el daño microestructural cerebral podría modificar la expresión periférica de factores de riesgo metabólicos, incluso en ausencia de síntomas neurológicos evidentes.

Al considerar el efecto de estas variables sobre la glucosa, se evidenció que tanto el IMC, TG y la PAS se asociaron directamente con mayores niveles de glucosa, lo cual es coherente con la literatura sobre resistencia a la insulina y riesgo cardiometabólico<sup>11,12</sup>. No obstante, las interacciones con las lesiones cerebrales nuevamente introdujeron matices importantes: el efecto directo del IMC sobre la glucosa fue menor cuando las lesiones estaban presentes, mientras que el efecto de los TG se intensificó en este contexto, como lo evidenció tanto el modelo de regresión como el análisis de medición condicional. Estos resultados refuerzan la idea de que el estado estructural del cerebro puede no solo alterar la sensibilidad a señales metabólicas, sino también amplificar el impacto de ciertos mediadores sobre la homeostasis glucémica.

Los efectos indirectos del IMC sobre la glucosa, mediados por TG y PAS, fueron significativos tanto en ausencia como en presencia de lesiones, aunque con magnitudes distintas. En particular, el efecto mediado por TG fue considerablemente más alto en presencia de lesiones, lo que sugiere un papel amplificador del daño cerebral en la vía metabólica TG-glucosa. Este hallazgo podría estar relacionado con una disfunción en los mecanismos centrales de control del metabolismo lipídico, posiblemente mediada por alteraciones en la señalización hipotalámica o en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, los cuales han demostrado tener un rol clave en la regulación del balance energético y de la gluconeogénesis hepática<sup>13,14</sup>. La mayor sensibilidad del eje glucosa-triglicéridos en presencia de lesiones en la sustancia blanca podría reflejar una desinhibición del eje simpático o un aumento en la resistencia a la insulina inducido por disfunción autonómica central. Por el contrario, el efecto mediado por PAS fue más marcado cuando no había lesiones, lo que podría indicar una disociación funcional entre la presión arterial y la regulación de la glucosa en contextos de neurodegeneración o alteración microvascular cerebral<sup>15</sup>. Es posible que el daño estructural en regiones subcorticales comprometidas en la barorregulación, como el tálamo o el tronco encefálico, comprometa la integración de señales vasomotoras con mecanismos metabólicos, reduciendo así el papel de la presión arterial como mediador metabólico en condiciones de lesión. Estos resultados apuntan a una compleja interacción

entre el sistema nervioso central y los procesos metabólicos, en la que el estado estructural del cerebro influye no solo en la magnitud de los efectos directos, sino también en la eficiencia de las rutas fisiológicas de mediación.

Cabe destacar que el colesterol LDL no desempeñó un rol mediador significativo en ninguno de los escenarios, lo cual podría deberse a su menor implicancia directa en la regulación glucémica frente a otros factores como los TG o la PAS, o bien a una menor sensibilidad al daño cerebral en comparación con otros mediadores. A diferencia de los TG, cuya elevación se asocia con resistencia a la insulina y disfunción en el metabolismo hepático<sup>16</sup>, el LDL participa predominantemente en procesos aterogénicos crónicos y no necesariamente en la respuesta glucémica aguda o subaguda<sup>17</sup>. Además, es posible que la homeostasis del colesterol LDL esté más regulada por mecanismos hepáticos y periféricos relativamente independientes de las vías neuroendocrinas centrales<sup>18</sup>, lo que limitaría su capacidad para reflejar alteraciones metabólicas inducidas por daño estructural cerebral. Asimismo, el transporte y captación de LDL en el sistema nervioso central está mediado por receptores específicos y mecanismos de barrera hematoencefálica<sup>19</sup> que podrían amortiguar el impacto de lesiones en la sustancia blanca sobre su dinámica sistémica. Por tanto, la ausencia de efectos mediadores significativos del LDL podría reflejar tanto su perfil fisiológico menos directamente vinculado con la glucosa como una relativa independencia de las influencias cerebrales estructurales sobre su regulación.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que las lesiones en la sustancia blanca cerebral actúan como un moderador clave en la relación entre adiposidad y disfunción metabólica, lo cual podría tener implicancias clínicas relevantes para la identificación de individuos en mayor riesgo de alteraciones glucémicas. Esto es particularmente pertinente en poblaciones envejecidas o con enfermedades neurológicas, en quienes las lesiones de la sustancia blanca son frecuentes y a menudo subdiagnosticadas. Por ejemplo, la evaluación de estas lesiones mediante neuroimagen podría incorporarse como un criterio adicional en la estratificación del riesgo cardiometabólico en adultos mayores. Asimismo, en pacientes con deterioro cognitivo leve o antecedentes de eventos cerebrovasculares, la presencia de lesiones en la sustancia blanca podría justificar un monitoreo más intensivo de parámetros metabólicos como la glucosa, los TG o la presión arterial, incluso en ausencia de obesidad manifiesta.

Este estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los hallazgos. Aunque el tamaño muestral global fue considerable ( $n=1904$ ), la potencia para detectar efectos moderadores o indirectos pequeños podría haberse visto limitada en algunos subgrupos, especialmente al estratificar según la presencia de lesiones en la sustancia blanca. Además, la naturaleza transversal del diseño impide establecer relaciones causales entre las variables analizadas, por lo que las inferencias obtenidas son de carácter estadístico y requieren confirmación mediante evidencia experimental. Otra limitación importante es la posible influencia de variables no consideradas, como el uso de medicación, la actividad física o marcadores inflamatorios, que podrían actuar como confusores o modificar las relaciones observadas. Finalmente, la evaluación de las lesiones en la sustancia blanca no consideró su localización específica ni su extensión, lo que podría haber

proporcionado información más detallada sobre su impacto funcional en las vías metabólicas.

En conclusión, los resultados de este estudio evidenciaron que la relación entre el IMC y la glucosa sérica podría estar modulada por la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral, las cuales no solo afectan los niveles de mediadores cardiometabólicos como TG y PAS, sino que también modulan su efecto sobre la glucemia. En particular, se observó que el daño cerebral amplifica el efecto mediado por TG y atenúa tanto el efecto directo del IMC como el mediado por PAS.

Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la integridad cerebral como un factor clave en la evaluación del riesgo metabólico, especialmente en poblaciones vulnerables como adultos mayores o personas con enfermedades neurológicas. Integrar indicadores de salud cerebral en modelos de predicción metabólica podría mejorar la identificación precoz de disfunciones glucémicas y orientar estrategias preventivas más personalizadas. Además, estos resultados invitan a repensar el papel del sistema nervioso central, y específicamente de su integridad estructural, en la fisiopatología de las enfermedades metabólicas. La interacción entre daño cerebral y metabolismo sistémico puede representar una línea de investigación emergente que podría aportar a estrategias de prevención más integrales e interdisciplinarias, para la cual se requiere, además de métodos estadísticos, de evidencia experimental.

## Autoría

AGT fue responsable del contenido de esta investigación.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Sin conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Deng L, Jia L, Wu X-L, Cheng M. Association between body mass index and glycemic control in Type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2025;18:555-63, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S508365>.
2. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002;40:937-43, [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02051-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02051-x).
3. Mekala A, Qiu H. Interplay between vascular dysfunction and neurodegenerative pathology: New insights into molecular mechanisms and management. *Biomolecules* [Internet]. 2025;15:712, <http://dx.doi.org/10.3390/biom15050712>.
4. Shinkawa Y, Yoshida T, Onaka Y, Ichinose M, Ishii K. Data from: Mathematical modeling for the prediction of cerebral white matter lesions based on clinical examination data. Dryad. 2019, <http://dx.doi.org/10.5061/DRYAD.73BH2Q8>.
5. PROCESS macro for SPSS, SAS, and R [Internet]. The PROCESS macro for SPSS, SAS, and R. [citado 23 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.processmacro.org/index.html>.
6. Mishra S, Murry B, Devi NK, Tripathi S, Suokhrie S. Obesity in dyslipidemia and hypertension: A study among young adults of Delhi/NCR. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2023;22:101335, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101335>.
7. Williamson JB, Lewis GF, Nyenhuis DL, Stebbins GT, Murphy C, Handelman M, et al. The effects of cerebral white matter changes on cardiovascular responses to cognitive and physical activity in a stroke population: White matter damage and ANS. *Psychophysiology* [Internet]. 2012;49:1618-28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01467.x>.
8. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates: Neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008;1142:266-309, <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1444017>.
9. Zhou M, Zhou Y, Jing J, Wang M, Jin A, Cai X, et al. Insulin resistance and white matter microstructural abnormalities in nondiabetic adult: A population-based study. *Int J Stroke* [Internet]. 2024;19:1162-71, <http://dx.doi.org/10.1177/17474930241266796>.
10. Mazza E, Calesella F, Paolini M, di Pasquasio C, Poletti S, Lorenzi C, et al. Insulin resistance disrupts white matter microstructure and amplitude of functional spontaneous activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2023;25:32-42, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.13270>.
11. Qiao J, Chen X, Pang J, Fei H, Liu Z, Cheng F, et al. Relationship between triglyceride glucose-body mass index baselines and variation with future cardiovascular diseases risk in the middle-aged and elderly individuals. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2025;16:1514660, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2025.1514660>.
12. Cheng Y, Wu S, Chen S, Wu Y. Association of body mass index combined with triglyceride-glucose index in cardiovascular disease risk: a prospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2025;15:17687, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-025-02342-y>.
13. Wang B, Yu Y, Li J, Xiong Y, Zhang X, Wan Y, et al. Hypothalamic GABAergic neurons: their roles in health and metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2025;16:1551741, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2025.1551741>.
14. Pan S, Worker CJ, Feng Earley Y. The hypothalamus as a key regulator of glucose homeostasis: emerging roles of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2023;325:C141-54, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00533.2022>.
15. Turana Y, Shen R, Nathaniel M, Chia Y-C, Li Y, Kario K. Neurodegenerative diseases and blood pressure variability: A comprehensive review from HOPE Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2022;24:1204-17, <http://dx.doi.org/10.1111/jch.14559>.
16. Qiao Y, Wang Y, Chen C, Huang Y, Zhao C. Association between triglyceride-glucose (TyG) related indices and cardiovascular diseases and mortality among individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cohort study of UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2025;24:12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-024-02572-w>.

17. Xing Y, Lin X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. *J Adv Res* [Internet]. 2025;71:317–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.016>.
18. Duan Y, Gong K, Xu S, Zhang F, Meng X, Han J. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022;7:265, <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5>.
19. Dehouck B, Fenart L, Dehouck MP, Pierce A, Torpier G, Cecchelli R. A new function for the LDL receptor: transcytosis of LDL across the blood-brain barrier. *J Cell Biol* [Internet]. 1997;138:877–89, <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.138.4.877>.