

CÁPSULA: Inflamación, el eje oculto de las complicaciones en la diabetes

Coordinadoras: Florencia Badias y Raquel Urdaneta

Rol de la inflamación en la neuropatía diabética

Rubén Saurral

Médico especialista en Nutrición, Máster en Diabetes, Dr. Federico Abete, Hospital Municipal de Traumatología y Urgencias, Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Dr. A. Maggio, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

La neuropatía periférica diabética constituye una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM) y representa una causa importante de dolor neuropático, pérdida de sensibilidad protectora, ulceración del pie y deterioro de la calidad de vida. Su fisiopatología es compleja y tradicionalmente se ha relacionado con hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteraciones metabólicas y daño microvascular. Sin embargo, la evidencia reciente identifica a la inflamación y la neuroinflamación como mecanismos relevantes en el inicio, mantenimiento y progresión del daño neural.

La exposición persistente a hiperglucemia y lipotoxicidad favorece la acumulación de productos finales de glicación avanzada, especies reactivas de oxígeno y señales de daño celular. Estos estímulos activan receptores y vías inflamatorias, incluyendo RAGE, receptores Toll-like, NF- κ B y el inflammasoma NLRP3, promoviendo la liberación de mediadores como TNF- α , IL-1 β , IL-6 y otras citocinas y quimiocinas. La respuesta inflamatoria puede afectar directamente a los axones, neuronas y células de Schwann, alterando la mielinización, la función neuronal y los mecanismos de reparación.

La participación del sistema nervioso central agrega una dimensión neuroinmune al proceso. La activación de la microglía, junto con la interacción entre microglía, neuronas y astrocitos, puede mantener un estado inflamatorio persistente y favorecer la sensibilización central. La activación de vías como RAGE/TLR4/NLRP3 y la liberación de IL-1 β y BDNF pueden contribuir especialmente al desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. De esta manera, la neuropatía diabética puede entenderse como el resultado de una interacción dinámica entre alteraciones metabólicas, inflamación periférica y mecanismos neuroinmunes centrales.

Esta nueva perspectiva plantea que la inflamación podría actuar no solamente como consecuencia del daño nervioso, sino también como amplificador de la lesión neural. La identificación de pacientes con un fenotipo predominantemente inflamatorio y de biomarcadores capaces de reflejar esta actividad podría mejorar la estratificación del riesgo. Asimismo, la modulación de vías inflamatorias y neuroinmunes representa una estrategia terapéutica potencial que podría complementar el control metabólico y el tratamiento sintomático.

Bibliografía

- . Cheng Y, Chen Y et al. How inflammation dictates diabetic peripheral neuropathy: An enlightening review. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(4):e14477. doi:10.1111/cns.14477.
- . Wang J, Zhou H. Microglial activation in diabetic neuropathic pain: Molecular trigger mechanisms, neuroimmune crosstalk, and emerging therapeutic targets. *Neuropeptides.* 2026;117:102612. doi:10.1016/j.npep.2026.102612.
- . Panou T, Gouveri E. The role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. New lessons from experimental studies and clinical implications. *Diabetes Ther.* 2025;16(3):371-411. doi:10.1007/s13300-025-01699-7.
- . Chong ZZ, Menkes DL, Souayah N. Targeting neuroinflammation in distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Drug Discov Today.* 2024;29(8):104087. doi:10.1016/j.drudis.2024.104087.

Palabras clave: diabetes; pie diabético.

CAPSULE: Inflammation, the hidden axis of complications in diabetes

Coordinators: Florencia Badias and Raquel Urdaneta

Role of inflammation in diabetic neuropathy

Rubén Saurral

Medical specialist in Nutrition, Master in Diabetes, Dr. Federico Abete, Municipal Hospital of Traumatology and Emergencies, Dr. A. Maggio Center for Diabetes and Metabolic Diseases, Province of Buenos Aires, Argentina.

Diabetic peripheral neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus and represents an important cause of neuropathic pain, loss of protective sensation, diabetic foot ulceration, and impaired quality of life. Its pathophysiology is complex and has traditionally been associated with chronic hyperglycemia, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, metabolic abnormalities, and microvascular damage. However, recent evidence identifies inflammation and neuroinflammation as relevant mechanisms involved in the initiation, maintenance, and progression of neural injury.

Persistent exposure to hyperglycemia and lipotoxicity promotes the accumulation of advanced glycation end products, reactive oxygen species, and cellular danger signals. These stimuli activate inflammatory receptors and pathways, including RAGE, Toll-like receptors, NF- κ B, and the NLRP3 inflammasome, promoting the release of mediators such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and other cytokines and chemokines. This inflammatory response may directly affect axons, neurons, and Schwann cells, impairing myelination, neuronal function, and repair mechanisms.

The involvement of the central nervous system adds an important neuroimmune dimension to the disease. Microglial activation, together with interactions among microglia, neurons, and astrocytes, may sustain a persistent inflammatory state and promote central sensitization. Activation of pathways such as RAGE/TLR4/NLRP3 and the release of IL-1 β and BDNF may contribute particularly to the development and maintenance of neuropathic pain. Thus, diabetic neuropathy can be understood as the result of a dynamic interaction between metabolic abnormalities, peripheral inflammation, and central neuroimmune mechanisms.

This emerging perspective suggests that inflammation may act not only as a consequence of nerve injury but also as an amplifier of diabetic neural damage. Identifying patients with a predominantly inflammatory phenotype and biomarkers capable of reflecting this activity could improve risk stratification. Furthermore, targeting inflammatory and neuroimmune pathways represents a potential therapeutic strategy that could complement metabolic control and symptomatic treatment.

Key words: diabetes; diabetic foot.