

## REVISIÓN

# Alzheimer's disease as a neurodegenerative manifestation of type 2 diabetes

## La enfermedad de Alzheimer como manifestación neurodegenerativa de la diabetes tipo 2

Rocío Soledad Meza Maceiras<sup>1</sup> ✉, Karina Bustamante Galarza<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

**Citar como:** Meza Maceiras RS, Bustamante Galarza K. Alzheimer's disease as a neurodegenerative manifestation of type 2 diabetes. South Health and Policy. 2025; 4:204. <https://doi.org/10.56294/shp2025204>

Enviado: 16-05-2024

Revisado: 25-09-2024

Aceptado: 08-03-2025

Publicado: 09-03-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaldo 

Autor para la correspondencia: Rocío Soledad Meza Maceiras ✉

### ABSTRACT

The research addressed the relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and Alzheimer's disease, two pathologies of high prevalence and impact. Although traditionally considered independent diseases, they were shown to share common pathophysiological mechanisms such as insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation. Scientific evidence allowed the hypothesis of Alzheimer's as a possible 'type 3 diabetes' to be proposed, highlighting the implication of genetic factors, such as the  $\epsilon 4$  allele of the APOE gene. In addition, antidiabetic therapies with neuroprotective potential, such as intranasal insulin and metformin, were analysed. This complex and multifactorial relationship offered new therapeutic and preventive perspectives for both diseases, especially in older adults.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Alzheimer's; Neurodegeneration; Insulin Resistance; Treatment.

### RESUMEN

La investigación abordó la relación entre la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer, dos patologías de alta prevalencia e impacto. Aunque tradicionalmente se consideraron enfermedades independientes, se demostró que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes como la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación crónica. La evidencia científica permitió proponer la hipótesis del Alzheimer como una posible "diabetes tipo 3", resaltando la implicancia de factores genéticos, como el alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE. Asimismo, se analizaron terapias antidiabéticas con potencial neuroprotector, como la insulina intranasal y la metformina. Esta relación compleja y multifactorial ofreció nuevas perspectivas terapéuticas y de prevención para ambas enfermedades, especialmente en adultos mayores.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus; Alzheimer; Neurodegeneración; Resistencia a la Insulina; Tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer representan dos de los mayores desafíos para la salud pública a nivel mundial, debido tanto a su alta prevalencia como a su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Tradicionalmente estudiadas como patologías independientes —una de índole metabólica y otra neurodegenerativa—, en los últimos años ha surgido creciente evidencia que sugiere una estrecha conexión entre ambas.<sup>(1)</sup> Esta relación ha dado origen a nuevas hipótesis fisiopatológicas, como la propuesta de considerar el Alzheimer como una forma de "diabetes tipo 3". Comprender los mecanismos que vinculan la DM2 con el deterioro cognitivo y la neurodegeneración se ha vuelto crucial para el desarrollo de enfoques

terapéuticos más integrales y eficaces.

## DESARROLLO

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, debido a la resistencia a la insulina o a una producción insuficiente de esta hormona. Su prevalencia ha aumentado de manera considerable en las últimas décadas, especialmente en adultos mayores, siendo considerada una de las principales amenazas para la salud pública mundial.<sup>(2,3)</sup> Además de sus complicaciones clásicas, como la retinopatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular, estudios recientes han empezado a vincularla con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y representa una de las principales causas de discapacidad en personas mayores. Está caracterizada por la acumulación anormal de placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, que producen deterioro neuronal progresivo y pérdida de funciones cognitivas.<sup>(4,5)</sup>

En años recientes, ha surgido evidencia que sugiere una conexión fisiopatológica entre la DM2 y el Alzheimer. Esta relación ha sido tan significativa que algunos investigadores han propuesto el término “diabetes tipo 3” para referirse a la enfermedad de Alzheimer como una manifestación del síndrome metabólico en el cerebro.<sup>(6,7)</sup> Esta hipótesis se basa en que tanto la resistencia a la insulina como la hiperglucemia crónica afectan funciones cerebrales críticas, como la plasticidad sináptica, el metabolismo energético neuronal y la neuroprotección.

Uno de los mecanismos más estudiados en esta relación es la resistencia a la insulina cerebral, que impide el uso adecuado de glucosa por las neuronas, produciendo disfunción sináptica y muerte celular. Esta resistencia también interfiere con la eliminación de  $\beta$ -amiloide, promoviendo su acumulación en el cerebro.<sup>(8)</sup> Paralelamente, la inflamación crónica y el estrés oxidativo sistémico presentes en la DM2 contribuyen al daño neuronal, favoreciendo un entorno neurodegenerativo similar al que se observa en pacientes con Alzheimer.<sup>(9)</sup>

Además, la hiperglucemia favorece la formación de productos de glicación avanzada (AGEs), los cuales alteran la estructura y función de proteínas esenciales, incluyendo enzimas y receptores neuronales. Estas moléculas también inducen respuestas inflamatorias en el sistema nervioso central, promoviendo neurotoxicidad.<sup>(10)</sup>

Por otro lado, factores genéticos también parecen desempeñar un rol importante. Por ejemplo, la presencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE se ha relacionado con un mayor riesgo tanto de Alzheimer como de complicaciones en pacientes con DM2, lo que refuerza la hipótesis de un componente genético común entre ambas patologías.<sup>(11)</sup>

En cuanto al tratamiento, algunos estudios han sugerido que ciertos fármacos antidiabéticos podrían influir en el desarrollo o progresión del deterioro cognitivo. La insulina intranasal, por ejemplo, ha demostrado mejorar el rendimiento cognitivo sin causar hipoglucemia, al actuar directamente sobre receptores cerebrales.<sup>(7,12)</sup> También se están evaluando terapias con metformina y análogos de GLP-1, debido a sus efectos neuroprotectores observados en estudios preclínicos y clínicos.

En esta línea, investigaciones como la del estudio chileno sobre “diabetes mellitus tipo 2, historia familiar de diabetes y deterioro cognitivo en adultos mayores” han mostrado que los pacientes con DM2 y antecedentes familiares tienen una mayor probabilidad de desarrollar demencia, en comparación con aquellos sin estos factores.<sup>(13)</sup>

Finalmente, la evidencia sugiere que cuando coexisten DM2 y Alzheimer, puede observarse una reducción en el estrés oxidativo sistémico en comparación con pacientes que presentan solo una de las dos enfermedades. Este hallazgo plantea la posibilidad de mecanismos protectores o moduladores que aún no han sido completamente comprendidos y que abren una nueva vía para la investigación clínica.<sup>(7,9,14)</sup>

En resumen, la relación entre DM2 y enfermedad de Alzheimer es compleja y multifactorial. Involucra procesos metabólicos, inflamatorios y genéticos comunes que podrían actuar en sinergia para promover la neurodegeneración. La identificación y comprensión de estos mecanismos es esencial para diseñar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas para ambas patologías.

## CONCLUSIONES

En conclusión, la asociación entre la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer trasciende una simple coincidencia epidemiológica, revelando una interrelación compleja basada en mecanismos comunes como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y factores genéticos compartidos. Estos hallazgos no solo permiten ampliar la comprensión sobre la fisiopatología de ambas enfermedades, sino que también abren la puerta a nuevas estrategias de prevención y tratamiento, especialmente aquellas que aborden el deterioro metabólico en el sistema nervioso central. El avance en esta línea de investigación resulta fundamental para enfrentar el creciente número de personas afectadas por estas condiciones, particularmente en poblaciones envejecidas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of

dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-42. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1937.

2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-S90. DOI: 10.2337/dc14-S081.

3. American Diabetes Association. Normas para la práctica clínica en diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):s5-s10.

4. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2005.

5. Lladó A, Falgas N, Barreiro S, Sánchez R. Causas y factores de riesgo del Alzheimer [Internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2018. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/alzheimer/causas-y-factores-de-riesgo>.

6. Ciudin A. Diabetes Mellitus tipo 2 y Alzheimer: Una relación para no olvidar. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(3):e23-e26. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.07.006.

7. Domínguez RO, Pagano MA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: relaciones e hipótesis. *Rev Neurol*. 2008;46(9):543-551.

8. Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):35-38. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.063.

9. Formiga F, Reñe R, Pérez M. Demencia y diabetes: ¿relación causal o casual? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(4):155-159.

10. Infante C, Moya M, García-Alloza M. Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus Tipo 2. 2016;13(2):45-52.

11. Peila R, Rodríguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-1262. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1256.

12. Solis DG. Una nueva etapa en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Méd Chile*. 2018;146(3):367-372.

13. Guizar-Vázquez LE, Silva-Acosta MJ, Domínguez-Sánchez ER, et al. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. México: IMSS; 2018.

14. Voto LS, Nicolotti A, Salcedo L, et al. Consenso de diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2012;49(2):45-60.

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Rocío Soledad Meza Maceiras, Karina Bustamante Galarza.

*Redacción - borrador original:* Rocío Soledad Meza Maceiras, Karina Bustamante Galarza.

*Redacción - revisión y edición:* Rocío Soledad Meza Maceiras, Karina Bustamante Galarza.