



ID del documento: SMJ-Vol.3.N.1.001.2025

Tipo de artículo: Investigación

Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer: Conexión comórbida en el deterioro cognitivo

Insulin resistance and Alzheimer's disease: comorbid connection in cognitive impairment

Autores:

Alicia Guadalupe Mendoza Orquera¹

¹Universidad Central del Ecuador, Ecuador, agmendoza@uce.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0001-6551-7738>

Corresponding Author: *Alicia Guadalupe Mendoza Orquera*, agmendoza@uce.edu.ec

Reception: 03-diciembre-2024

Acceptance: 18-diciembre-2024

Publication: 11-enero-2025

How to cite this article:

Mendoza Orquera, A. G. (2025). Resistencia a la insulina y enfermedad de Alzheimer: Conexión comórbida en el deterioro cognitivo. Sapiens in Medicine Journal, 3(1), 1-10.
https://revistasapiensec.com/index.php/sapiens_in_medicine/article/view/184





Resumen

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta la memoria y las capacidades cognitivas. Un factor clave que vincula las enfermedades metabólicas con el Alzheimer es la resistencia a la insulina. El objetivo de este estudio es comprender los mecanismos neurobiológicos subyacentes a esta relación y su impacto en el deterioro cognitivo en el ámbito clínico gerontológico. Se realizó un análisis narrativo utilizando fuentes en español e inglés obtenidas de PubMed, Science Direct y Scielo, con la estrategia de "búsqueda en cadena". De los 93 estudios inicialmente identificados, 39 cumplieron con los criterios de inclusión, demostrando una fuerte correlación entre la resistencia insulínica y el Alzheimer. Los estudios indican que las personas con Alzheimer y deterioro cognitivo muestran niveles elevados de estrés oxidativo, proteínas tau y beta-amiloide, características comunes en individuos con obesidad, diabetes tipo 2 y trastornos metabólicos. La resistencia a la insulina afecta el metabolismo cerebral y favorece la acumulación de proteínas dañinas, siendo un factor crucial en el desarrollo del Alzheimer. Este hallazgo sobre la conexión entre la resistencia a la insulina y el Alzheimer abre nuevas posibilidades para la detección temprana y el tratamiento del declive cognitivo, ofreciendo un enfoque innovador en la práctica clínica gerontológica.

Palabras claves: Mecanismos neurobiológicos; Enfermedad de Alzheimer; Resistencia insulínica; Deterioro cognitivo

Abstract

Alzheimer's is a chronic neurodegenerative disease that affects memory and cognitive abilities. A key factor linking metabolic diseases to Alzheimer's disease is insulin resistance. The aim of this study is to understand the neurobiological mechanisms underlying this relationship and its impact on cognitive impairment in the gerontological clinical setting. A narrative analysis was performed using Spanish and English sources obtained from PubMed, Science Direct and Scielo, with the "chain search" strategy. Of the 93 studies initially identified, 39 met the inclusion criteria, demonstrating a strong correlation between insulin resistance and Alzheimer's disease. The studies indicate that people with Alzheimer's disease and cognitive impairment show elevated levels of oxidative stress, tau and beta-amyloid proteins, common features in individuals with obesity, type 2 diabetes and metabolic disorders. Insulin resistance affects brain metabolism and favors the accumulation of harmful proteins, being a crucial factor in the development of Alzheimer's disease. This finding on the connection between insulin resistance and Alzheimer's disease opens new possibilities for early detection and treatment of cognitive decline, offering an innovative approach in gerontological clinical practice.

Keywords: Neurobiological mechanisms; Alzheimer's disease; Insulin resistance; Cognitive impairment





1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo de etiología desconocida que afecta significativamente la calidad de vida en la población adulta mayor. Se caracteriza por un deterioro cognitivo que abarca dificultades en el lenguaje (afasia) y el reconocimiento de objetos o rostros (agnosia), además de síntomas psiquiátricos como alucinaciones, delirios y cambios en el comportamiento (Kumaran et al., 2023). En este contexto, la resistencia a la insulina (RI) ha sido identificada como un factor clave que vincula los trastornos metabólicos con la EA, lo que sugiere que su desarrollo y progresión pueden verse influenciados por esta alteración metabólica (Abdalla, 2024).

Inicialmente, se consideraba que la insulina no tenía un rol relevante en el funcionamiento cerebral. No obstante, la presencia del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés), del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) regulado por insulina y de receptores específicos en la membrana de neuronas y células gliales indica que el cerebro es un órgano sensible a las hormonas, de acuerdo con estudios recientes (Ebrahimpour et al., 2020). A pesar de los avances en la comprensión de la relación entre la EA y la RI, aún no se ha esclarecido completamente el mecanismo por el cual esta última contribuye a la formación de ovillos neurofibrilares y a la disfunción sináptica (Nguyen et al., 2020).

El objetivo de este artículo es explorar la interconexión entre la RI y la EA a la luz de las investigaciones más recientes, con el fin de ofrecer una visión integral y actualizada sobre esta relación. A través de esta revisión, se pretende identificar los factores implicados en el deterioro cognitivo y evaluar su impacto en el enfoque terapéutico de esta patología neurodegenerativa.

2. METODOLOGÍA

Esta investigación adoptó un enfoque metodológico basado en una revisión narrativa sistematizada de la literatura, recurriendo a bases de datos especializadas como PubMed, Science Direct y Scielo para la recopilación de artículos relevantes. Además, se llevó a cabo un análisis de las referencias citadas en estudios seleccionados con el propósito de ampliar y complementar la información obtenida.

Las palabras clave fueron extraídas de la plataforma de Descriptores en Ciencias (DeCS/MeSH) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), derivadas a partir de la deconstrucción terminológica del título de la investigación. Los términos empleados incluyeron: Enfermedad de Alzheimer, Resistencia a la insulina, Deterioro cognitivo, Estrés oxidativo y Neurodegeneración. La búsqueda en las bases de datos seleccionadas fue optimizada mediante la combinación de estas palabras clave con operadores booleanos.

Adicionalmente, se implementó la estrategia de «búsqueda en cadena» o «bola de nieve» para identificar publicaciones adicionales que no emergieron en las búsquedas iniciales. Esta técnica aplicó criterios de inclusión y exclusión a las referencias





bibliográficas de los artículos previamente seleccionados, permitiendo una recopilación más exhaustiva de la literatura pertinente.

Las publicaciones seleccionadas fueron sometidas a evaluación siguiendo los estándares metodológicos del Instituto Joanna Briggs (JBI), con el objetivo de determinar su calidad. Mediante esta herramienta, los estudios fueron clasificados en tres categorías: buena calidad, baja calidad o con precaución por riesgo de sesgo, garantizando la solidez de la evidencia obtenida (Lockwood et al., 2018).

3. RESULTADOS

Envejecimiento y sus Mecanismos Neurobiológicos

Ponce, J.A. (2021) describe el envejecimiento como un proceso complejo, multifactorial y variable, que involucra modificaciones en los ámbitos físico, psicológico y social para adaptarse a nuevas limitaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024), el envejecimiento biológico es el resultado de daños acumulativos en las células y moléculas, lo que conlleva la pérdida progresiva de capacidades físicas y cognitivas, así como un incremento en la susceptibilidad a enfermedades.

Los cambios asociados al envejecimiento no son uniformes ni predecibles y suelen estar acompañados de transiciones importantes, como la jubilación o la pérdida de seres queridos. Existen diversas modificaciones neurobiológicas que afectan la estructura y funcionalidad cerebral con la edad, entre ellas:

Remodelación de la red cerebrovascular: La longitud vascular disminuye, la densidad de ramificación se reduce y la tortuosidad arteriolar aumenta, lo que impacta la oxigenación cerebral y la función de la barrera hematoencefálica (Bennett et al., 2024).

Acumulación neuropatológica de proteínas: La formación de placas seniles de β -amiloide y ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada es característica del envejecimiento cerebral y se asocia con demencia y deterioro cognitivo (Ferrer, 2024).

Alteraciones neurofisiológicas: Regiones profundas como el hipocampo muestran una disminución en la actividad gamma y un aumento en la actividad delta, lo que podría afectar la memoria a corto plazo (Hinault et al., 2023).

Cambios en la morfología neuronal: Se observa una reducción en la densidad y orientación de las neuritas en la corteza y la sustancia blanca (Goździs et al., 2021).

Rol de la autofagia y la función mitocondrial: La alteración de estos procesos puede promover la neurodegeneración en el envejecimiento (Sukhorukov et al., 2022).

Envejecimiento y Desequilibrio Metabólico

El metabolismo neuronal depende del balance entre ácidos grasos y glucosa, pero enfermedades metabólicas como la diabetes pueden alterar este equilibrio. La inflamación crónica, al inducir estrés oxidativo, compromete la función celular (García





y Pérez, 2020). En el cerebro, la glucosa es la principal fuente de energía, pero con la edad, su metabolismo se ve alterado, favoreciendo la utilización de cuerpos cetónicos y ácidos grasos para mantener funciones neuronales esenciales (McDonald et al., 2023; Acevedo et al., 2023).

El envejecimiento conlleva una disminución en la perfusión cerebral y en la densidad de la materia gris y blanca, lo que afecta la actividad neuronal (Van Aalst et al., 2022). Además, la reducción del colesterol en membranas neuronales disminuye la sensibilidad a la insulina, lo que impacta la plasticidad sináptica y puede inducir resistencia insulínica en el cerebro, un factor vinculado con el deterioro cognitivo (Martín-Segura et al., 2019).

Resistencia Insulínica y su Impacto en el Metabolismo Cerebral

La resistencia insulínica (RI) se caracteriza por la reducción en la capacidad de la insulina para regular el metabolismo en tejidos clave como el adiposo, muscular y hepático. Esta condición afecta la captación de glucosa, incrementa la gluconeogénesis hepática y favorece la lipólisis debido a alteraciones en la señalización intracelular de la insulina (Park et al., 2021; Lee et al., 2022).

La RI también perjudica funciones cerebrales fundamentales, como la captación de glucosa y la plasticidad sináptica, lo que afecta la memoria y la regulación del apetito. A través del deterioro en la barrera hematoencefálica y la alteración en la señalización insulínica, se incrementa el riesgo de enfermedades neurodegenerativas (Chen et al., 2022; Sánchez-Zúñiga et al., 2020).

Alzheimer y su Relación con la Resistencia Insulínica

El Alzheimer (EA) se caracteriza por la acumulación de ovillos de tau y placas beta-amiloides, lo que interfiere con la comunicación neuronal y provoca neurodegeneración (Tenchov et al., 2024; Mayo Clinic, 2025). La conexión entre RI y EA se fundamenta en que la insulina modula procesos clave en el SNC, como la neurogénesis y la plasticidad sináptica. La disfunción en su señalización contribuye al deterioro cognitivo (Afzal et al., 2022; Lemche et al., 2024).

Además, la RI interfiere con la actividad de la enzima insulina-degradante (IDE), encargada de la eliminación de β -amiloide. Como resultado, se favorece su acumulación y se promueve el desarrollo de la EA (Lemche et al., 2024; Michailidis et al., 2022).

Perspectivas Clínicas

Abordar la RI en pacientes con EA podría abrir nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la función cognitiva y retrasar la progresión de la enfermedad. Se requieren más investigaciones para validar la efectividad de intervenciones dirigidas a mejorar la sensibilidad insulínica en el SNC (De Felice et al., 2022; Amin et al., 2023; Ghiam et al., 2022).





4. DISCUSIÓN

Este estudio examina la relación entre la resistencia insulínica (RI) y la enfermedad de Alzheimer (EA), proporcionando un panorama detallado de los mecanismos implicados y las estrategias terapéuticas disponibles. Se destaca que la evidencia científica actual indica que el cerebro es altamente sensible a la insulina, dado que cuenta con transportadores de glucosa y factores de crecimiento similares a la insulina en las células neuronales y gliales.

El envejecimiento, junto con alteraciones metabólicas como la diabetes y la RI, puede afectar la función cerebral al impactar el metabolismo energético, inducir estrés oxidativo y promover la inflamación. Estas alteraciones pueden comprometer la plasticidad sináptica y acelerar el deterioro cognitivo. Asimismo, la reducción de la perfusión cerebral y la afectación de la materia blanca y gris reflejan una menor actividad neuronal conforme avanza la edad (Gozdas et al., 2021; Bennett et al., 2024).

Se ha identificado la RI como un nexo fundamental entre la diabetes y el Alzheimer. Según Abdalla (2024), la alteración en la señalización de la insulina disminuye la captación de glucosa en el cerebro, lo que favorece la neurodegeneración, reduce la supervivencia neuronal y perjudica la transmisión sináptica. Por su parte, Nguyen et al. (2020) sugieren que la EA podría considerarse una forma de "diabetes tipo 3", ya que la RI cerebral favorece la fosforilación de la serina en IRS-1, promoviendo su degradación acelerada y facilitando la acumulación de proteínas neurotóxicas como Tau y Beta amiloide. A su vez, Butterfield y Halliwell (2019) subrayan la importancia del estrés oxidativo y la respuesta inmune en la patogénesis de la EA, resaltando la interconexión de estos procesos.

Las terapias actuales buscan abordar tanto los factores subyacentes como las manifestaciones clínicas de la RI en la EA. Investigaciones de Cummings et al. (2022) y Kellar y Craft (2022) destacan que la RI cerebral representa un objetivo terapéutico clave, ya que los tratamientos empleados para la diabetes tipo 2 pueden reducir la inflamación periférica y mejorar la disponibilidad de insulina en el cerebro, disminuyendo la resistencia insulínica y, potencialmente, el riesgo de EA. Adicionalmente, Sachdeva et al. (2024) y De Felice et al. (2022) enfatizan la necesidad de continuar investigando la disrupción de la señalización insulínica en la EA, lo que podría conducir al desarrollo de terapias más eficaces y sistemas de administración de fármacos optimizados.

En cuanto a la identificación de biomarcadores, Amin et al. (2023) y Ghiam et al. (2022) apuntan que ciertas alteraciones en genes clave relacionados con la señalización insulínica (AKT2, GSK3B, INSR, KRAS, PIK3R1 e IGF1R) se observan en el cerebro de pacientes con EA. Asimismo, los cambios en metabolitos específicos reflejan disfunciones en las rutas metabólicas de la insulina y la glucosa. Estos hallazgos, sumados a los avances en terapias dirigidas (De Felice et al., 2022), subrayan la importancia de una visión integral para el diagnóstico y tratamiento del Alzheimer.

El estudio de la RI en el contexto de la EA podría abrir nuevas oportunidades





terapéuticas. Mejorar la sensibilidad neuronal a la insulina mediante fármacos que regulen su señalización o estrategias de estilo de vida enfocadas en la salud metabólica podría contribuir a frenar la progresión de la EA y preservar la función cognitiva. Además, la detección de biomarcadores genéticos y metabolómicos permitiría identificar individuos en riesgo y facilitar intervenciones personalizadas para abordar la enfermedad en sus etapas iniciales (De Felice et al., 2022; Amin et al., 2023; Ghiam et al., 2022).

5. CONCLUSIÓN

La Resistencia Insulínica (RI) y la Enfermedad de Alzheimer (EA) están profundamente interconectadas, como lo respaldan diversas investigaciones actuales que subrayan su influencia en la neurodegeneración. El deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento se origina a partir de una interacción compleja entre factores metabólicos y neurobiológicos. Entre estos, la RI, las alteraciones en la actividad neuronal, la disfunción mitocondrial, la acumulación de proteínas patológicas y los cambios en la red cerebrovascular juegan un papel crucial en el deterioro cognitivo.

Los hallazgos de la revisión sugieren que la RI podría ser un factor clave en el desarrollo de la EA, aunque aún existen interrogantes sobre los mecanismos exactos que vinculan ambas condiciones. La complejidad de esta relación metabólica y neurodegenerativa se refleja en la alteración de la señalización de la insulina en el cerebro, el estrés oxidativo y la disfunción de proteínas como tau y beta-amiloide.

El entendimiento de estos mecanismos abre nuevas perspectivas para el diagnóstico temprano y el manejo del deterioro cognitivo, con la posibilidad de intervenir en la resistencia insulínica como estrategia terapéutica. Finalmente, la RI se presenta como un factor de riesgo para la EA y una posible diana para el desarrollo de terapias más eficaces contra esta enfermedad devastadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ▫ Abdalla, M. M. I. (2024). Insulin resistance as the molecular link between diabetes and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, 15(7), 1430-1447. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39099819/>
2. ▫ Acevedo, A., Torres, F., Kiwi, M., Baeza-Lehnert, F., Barros, L. F., Lee-Liu, D., & González-Billault, G. (2023). Cambio metabólico en el astrocito envejecido apoyado por un enfoque integrador que comprende análisis de redes y transcriptomas. *Aging (Albany NY)*, 15(19), 9896-9912. <https://www.aging-us.com/article/204663/text>
3. ▫ Afzal, M., Alharbi, K. S., Alzarea, S. I., Alyamani, N. M., Kazmi, I., & Güven, E. (2023). Revealing genetic links of Type 2 diabetes that lead to the development of Alzheimer's disease. *Heliyon*, 9(1) Obtenido de [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(22\)03490-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844022034909%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(22)03490-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844022034909%3Fshowall%3Dtrue)
4. ▫ Amin, A., Mostafa, H., & Khojah, H. M. J. (2023). Insulin resistance in Alzheimer's disease: The genetics and metabolomics links. *Clinica Chimica Acta*, 539, 215-236.





- Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566957>
6. □ Bennett, H. C., Zhang, Q., Wu, Y.-T., Manjila, S. B., Chon, U., Shin, D., Vanselow, D. J., Pi, H.-J., Drew, P. J., & Kim, Y. (2024). El envejecimiento impulsa la remodelación de la red cerebrovascular y los cambios funcionales en el cerebro de ratón. *Nature Communications*, 15(1), 6398. <https://www.nature.com/articles/s41467-024-50559-7>
 7. □ Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148-160. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-estres-oxidativo-respuesta-inmune-plasticidad-50213485319301094>
 8. □ Čater, M., & Höltter, S. M. (2022). Una intersección fisiopatológica de la diabetes y la enfermedad de Alzheimer. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 23(19), 11562. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232867/>
 9. □ Chau, A. C. M., Cheung, E. Y. W., Chan, K. H., Chow, W. S., Shea, Y. F., Chiu, P. K. C., & Mak, H. K. F. (2020). Impaired cerebral blood flow in type 2 diabetes mellitus: A comparative study with subjective cognitive decline, vascular dementia, and Alzheimer's disease subjects. *NeuroImage: Clinical*, 27, 102302. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221315822030139X?via%3Dihub>
 11. □ Chen, W., Cai, W., Hoover, B. y Kahn, CR (2022). Acción de la insulina en el cerebro: tipos de células, circuitos y enfermedades. *Tendencias en neurociencias*, 45(5), 384-400. [https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236\(22\)00052-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223622000522%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/S0166-2236(22)00052-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223622000522%3Fshowall%3Dtrue)
 12. □ Cummings, J., Ortiz, A., Castellino, J., & Kinney, J. (2022). Diabetes: Risk factor and translational therapeutic implications for Alzheimer's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 56(9), 5727-5757. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.15619>
 13. □ De Felice, F., Lourenco, M., & Ferreira, S. (2022). ¿Cómo se desarrolla la resistencia a la insulina cerebral en la enfermedad de Alzheimer? *Alzheimer's & Dementia*, 10(S1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228741/>
 14. □ Ebrahimpour, S., Zakeri, M., & Esmaeili, A. (2020). Crosstalk between obesity, diabetes, and Alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Research Reviews*, 62, 101095. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163720302300?via%3Dihub>
 15. □ Ferrer, I. (2024). Cambio neuropatológico en la enfermedad de Alzheimer en mamíferos no primates envejecidos. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8118. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8118>
 16. □ García, J., & Pérez, M. (2020). La neuroplasticidad en la enfermedad de Alzheimer: una alternativa terapéutica a nivel molecular. *Revista de Neurociencia*, 35(4), 123-135. <https://www.redalyc.org/journal/1800/180064571017/>
 17. □ Ghiam, S., Eslahchi, C., Shahpasand, K., Habibi-Rezaei, M., & Gharaghani, S. (2022). Exploring the role of non-coding RNAs as potential candidate biomarkers in the cross-talk between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 955461. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36092798/>
 18. □ Gozdas, E., Fingerhut, H., Dacorro, L., Bruno, J. L., & Hosseini, S. M. H. (2021). La imagen de los neuritos revela alteraciones generalizadas en la morfología de los neuritos de la materia gris y blanca en el envejecimiento saludable y el deterioro cognitivo leve amnésico. *Cerebral Cortex*, 31(12), 5570-5578. <https://academic.oup.com/cercor/article/31/12/5570/6328820>
 19. □ Hamzé, R., Delangre, E., Tolu, S., Moreau, M., Janel, N., Bailbé, D., & Movassat, J. (2022). Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: Shared molecular mechanisms





- and potential common therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15287. Obtenido de <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/15287>
20. ▫ Hinault, T., Baillet, S., & Courtney, S. M. (2023). Cambios relacionados con la edad en la actividad neurofisiológica profunda del cerebro. *Cerebral Cortex*, 33(7), 3960-3968. <https://academic.oup.com/cercor/article/33/7/3960/6672873>
21. ▫ Kciuk, M., Kruczkowska, W., Gałęzewska, J., et al. (2024). Enfermedad de Alzheimer como diabetes tipo 3: comprensión del vínculo y las implicaciones. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 25(22), 11955. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39596023/>
22. ▫ Kellar, D., & Craft, S. (2022). Resistencia a la insulina cerebral. *The Lancet Neurology*, 19(9), 758-766. Obtenido de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9661919/>
23. ▫ Kim, A. B., & Arvanitakis, Z. (2023). Insulin resistance, cognition, and Alzheimer disease. *Obesity*, 31(6), 1486-1498. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.23761>
24. ▫ Kulas, J. A., Weigel, T. K., & Ferris, H. A. (2020). Insulin resistance and impaired lipid metabolism as a potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Development Research*, 81(2), 194-205. Obtenido de <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21643>
25. ▫ Kumaran, K. R., Yunusa, S., & Hassan, Z. (2023). Insights into the pathophysiology of Alzheimer's disease and potential therapeutic targets: A current perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 91(2). Obtenido de <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-220666>
26. ▫ Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37. Obtenido de <https://www.e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0280>
27. ▫ Lemche, E., Killick, R., Mitchell, J., Caton, P. W., Choudhary, P., & Howard, J. K. (2024). Molecular mechanisms linking type 2 diabetes mellitus and late-onset Alzheimer's disease: A systematic review and qualitative meta-analysis. *Neurobiology of Disease*, 196, 106485. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996124000846?via%3Dihub>
28. ▫ Llibre-Rodríguez, Juan de Jesús, Gutiérrez Herrera, Raúl, & Guerra Hernández, Milagros A.. (2022). Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 21(3), . Epub 10 de junio de 2022. Recuperado en 14 de enero de 2025, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300004&lng=es&tlng=es .
29. ▫ Lockwood, C., Munn, Z., & Porritt, K. (2018). Herramientas de evaluación crítica del JBI. *JBI International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 3(13), 179-187. Obtenido de <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
30. ▫ Martín-Segura, A., Ahmed, T., Casadomé-Perales, Á., Palomares-Perez, I., Palomer, E., Kerstens, A., Munck, S., Balschun, D., & Dotti, C. G. (2019). Age-associated cholesterol reduction triggers brain insulin resistance by facilitating ligand-independent receptor activation and pathway desensitization. *Aging cell*, 18(3), e12932. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.12932>
31. ▫ Mayo Clinic. (2024). Enfermedad de Alzheimer: Síntomas y causas. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
32. ▫ McDonald, T. S., Lerskiatiphanich, T., Woodruff, T. M., McCombe, P. A., & Lee, J. D. (2023). Potenciales mecanismos para modificar el metabolismo de glucosa alterado en trastornos neurodegenerativos. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(1), 26-43. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X221135061>





33. □ Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D. A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., & Papaliagkas, V. (2022). Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2687. Obtenido de <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2687>
34. □ Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Giau, V. V. (2020, April 30). Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3165. Obtenido de <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3165>
35. □ Organización Mundial de la Salud. (2024). Envejecimiento y salud. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
36. □ Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of insulin secretion and insulin resistance in humans. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(5), 641-654. Obtenido de <https://www.e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0220>
37. □ Peng, Y., Yao, S. Y., Chen, Q., Jin, H., Du, M. Q., Xue, Y. H., & Liu, S. (2024). True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing Research Reviews*, 99, 102383. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724002010?via%3Dihub>
38. □ Ponce Alencastro, J. A. (2021). Envejecimiento: Consideraciones generales sobre sus teorías biológicas. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 5(1), 140-164. <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/213>
39. □ Sachdeva, P., Narayanan, K., Sinha, J., et al. (2024). Recent advances in drug delivery systems targeting insulin signalling for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 98(4), 1169-1179. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38607755/>
40. □ Sánchez-Zúñiga, M. de J., Carrillo-Esper, R., Sánchez-Pérez, H., González-Chávez, A., & Elizondo-Argueta, S. (2020). Circuito insulinérgico cerebral: De las bases a su impacto en la clínica. *Cirugía y Cirujanos*, 88(1), 100-106. Obtenido de https://www.cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=240
41. □ Sukhorukov, V., Magnaeva, A., Baranich, T., Gofman, A., Voronkov, D., Gulevskaya, T., Glinkina, V., & Illarionov, S. (2022). Neuronas cerebrales durante el envejecimiento fisiológico: Características morfológicas, contribución autofágica y mitocondrial. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10695. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/18/10695>
42. □ Tenchov, R., Sasso, J. M., & Zhou, Q. A. (2024). Alzheimer's disease: Exploring the landscape of cognitive decline. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(21), 3800-3827. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39392435/>
43. □ Van Aalst, J., Devrome, M., Van Weehaeghe, D., Rezaei, A., Radwan, A., Schramm, G., Ceccarini, J., Sunaert, S., Koole, M., & Van Laere, K. (2022). Regional glucose metabolic decreases with ageing are associated with microstructural white matter changes: a simultaneous PET/MR study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(2), 664- 680. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05518-6>
44. □ Zhang, Y., Geng, R., Liu, M., Deng, S., Ding, J., Zhong, H., & Tu, Q. (2023). Shared peripheral blood biomarkers for Alzheimer's disease, major depressive disorder, and type 2 diabetes and cognitive risk factor analysis. *Heliyon*, 9(3), e14653. Obtenido de [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(23\)01860-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS24058%2044023018601%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(23)01860-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS24058%2044023018601%3Fshowall%3Dtrue)

Conflicto de Intereses: Los autores aseguran que no existen conflictos de intereses





vinculados a este estudio y que todos los procedimientos realizados cumplen con los estándares éticos exigidos por la revista. Además, certifican que este trabajo es original y no ha sido publicado previamente, ni en parte ni en su totalidad, en ninguna otra fuente.

© 2025 por los Autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución 4.0. (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

