



Una nueva propuesta: diabetes tipo 3, una revisión narrativa

Diabetes type 3: a new appraisal a narrative review

Víctor Hugco Córdova Pluma,^{*,‡} Víctor Zabaneh Campos,[§] Federico Leopoldo Rodríguez Webber,^{‡,¶} Ricardo Cabrera Jardines,[‡] Rodrigo González Araiza,^{||} Amanda Cantú Gómez,[‡] Diana Gutiérrez Buenabad,^{*} Moisés Aguilar Domingo^{**}

Citar como: Córdova PVH, Zabaneh CV, Rodríguez WFL, Cabrera JR, González AR, Cantú GA et al. Una nueva propuesta: diabetes tipo 3, una revisión narrativa. *Acta Med GA.* 2025; 23 (1): 52-57.

Resumen

Este artículo de revisión explora la relación entre la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central (SNC) y su impacto en enfermedades neurodegenerativas, particularmente en el espectro de la diabetes tipo 2 y el espectro de la enfermedad de Alzheimer. A través de un análisis de vías moleculares clave, como PI3K/Akt, AMPK y JNK, el artículo describe cómo estas alteraciones metabólicas afectan la neuroplasticidad y promueven el daño neuronal. También aborda el papel de la disfunción mitocondrial y los estados proinflamatorios crónicos, que crean entornos de estrés oxidativo y contribuyen a la acumulación de proteínas tóxicas, acelerando la neurodegeneración. Además, el artículo examina métodos diagnósticos emergentes, incluyendo biomarcadores plasmáticos y de LCR, qEEG, fMRI y MRS, que permiten la identificación temprana de alteraciones en la conectividad y cambios metabólicos en el cerebro. Estos métodos ofrecen oportunidades para la detección e intervención tempranas en etapas iniciales, con importantes implicaciones clínicas y preventivas. Finalmente, se discuten intervenciones basadas en el estilo de vida y posibles enfoques terapéuticos, como la insulina intranasal y los moduladores de la inflamación, para frenar la progresión del deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida en pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: diabetes tipo 3, disfunción mitocondrial, Alzheimer, resistencia a la insulina, demencia.

Abstract

This review article explores the relationship between insulin resistance in the central nervous system (CNS) and its impact on neurodegenerative diseases, particularly in type 2 diabetes and Alzheimer's disease spectrum. Through an analysis of key molecular pathways involved, such as PI3K/Akt, AMPK, and JNK, the article describes how these metabolic alterations impair neuroplasticity and promote neuronal damage. It also addresses the role of mitochondrial dysfunction and chronic proinflammatory states, which create oxidative stress environments that contribute to the buildup of toxic proteins, accelerating neurodegeneration. Additionally, the article examines emerging diagnostic methods including plasma and CSF biomarkers, qEEG, fMRI, and MRS, which allow early identification of connectivity alterations and metabolic changes in the brain. These methods provide early detection and intervention opportunities in initial stages, with significant clinical and preventive implications. Finally, lifestyle-based interventions and potential therapeutic approaches, such as intranasal insulin and inflammation modulators, are discussed to slow cognitive decline progression and improve the quality of life in high-risk patients.

Keywords: diabetes type 3, mitochondrial dysfunction, Alzheimer's disease, insulin resistance, dementia.

* Unidad de Neurociencias del Hospital Angeles México. México.

‡ Departamento de Medicina Interna, Hospital Angeles Pedregal. México.

§ Médico pasante del servicio social de la Universidad Anáhuac México con sede Hospital Angeles Pedregal. México.

¶ Profesor adjunto del Curso de Postgrado de Medicina Interna, Universidad La Salle. México.

|| Clínica Plexus-NBT. Guadalajara, Jalisco.

**Neuroscience PhD, New remedies. University Manchester UK.

Correspondencia:

Víctor Hugco Córdova Pluma

Correo electrónico: vhcordova@huggocordova.org

Aceptado: 23-01-2025.

www.medigraphic.com/actamedica

Abreviaturas:

fMRI = resonancia magnética funcional.
 HPA = hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
 IDE = enzima degradadora de insulina.
 LCR = líquido cefalorraquídeo.
 MRS = espectroscopia por resonancia magnética.
 NAA = N-acetilaspártato.
 PET = tomografía por emisión de positrones.
 qEEG = electroencefalograma cuantitativo.
 ROS = especies reactivas de oxígeno.
 SNC = sistema nervioso central.

INTRODUCCIÓN

La insulina, producida en el páncreas desempeña un papel fundamental en el sistema nervioso central (SNC) al atravesar la barrera hematoencefálica y regular funciones esenciales como el control del apetito, el metabolismo de la glucosa y la memoria. En las últimas décadas, se ha demostrado que la resistencia a la insulina en el cerebro está vinculada con patologías como la obesidad, la diabetes tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, lo cual ha llevado al concepto de “diabetes tipo 3”.¹ Esta resistencia afecta no sólo el metabolismo periférico, sino también la neuroplasticidad y la función cognitiva.²

Estudios tempranos, como los de Brüning y colaboradores, mostraron la presencia de receptores de insulina en el cerebro, con funciones en el metabolismo energético y la reproducción, lo que desafió la creencia de que la insulina sólo actuaba en tejidos periféricos.³ Investigaciones recientes indican que la resistencia a la insulina en el SNC contribuye al deterioro cognitivo y está asociada con enfermedades psiquiátricas como la depresión.⁴

Se ha identificado que esta resistencia a la insulina afecta la homeostasis energética y contribuye a la neurodegeneración mediante la activación de vías inflamatorias en el hipotálamo, una región clave en la regulación del apetito.⁵ La inflamación crónica, desencadenada por el exceso de nutrientes y la obesidad, activa rutas como IKK β /JNK y obstaculiza la acción de la insulina en áreas cerebrales críticas para la cognición, lo que intensifica la acumulación de proteínas tóxicas como el beta-amiloide y agrava la neurodegeneración.⁶

Entre las vías afectadas, PI3K/Akt/mTOR es esencial para la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica; sin embargo, en casos de resistencia a la insulina, esta vía se ve alterada, promoviendo la disfunción neuronal.⁷ Además, la hiperinsulinemia crónica, producto de una dieta alta en grasas saturadas, activa esta vía y afecta la regulación del apetito y el metabolismo de la glucosa en el cerebro, cerrando el ciclo en el que la insulina influye de forma crítica tanto en el metabolismo como en la salud cognitiva.^{8,9}

Este artículo tiene como objetivo detallar la relación entre el síndrome metabólico, los trastornos emocionales

(depresión y ansiedad) y las alteraciones cognitivas derivadas de la resistencia a la insulina. Se enfoca en la importancia de la definición de diabetes mellitus tipo 3 y sus implicaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención del Alzheimer y el deterioro cognitivo.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina y la inflamación crónica en el SNC están estrechamente relacionadas con el deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.⁸ Regiones cerebrales como el hipotálamo, hipocampo y corteza cerebral, ricas en receptores de insulina, sufren alteraciones significativas en condiciones de obesidad y disfunción metabólica, lo cual compromete el procesamiento de la glucosa en el cerebro, llevando al hipometabolismo cerebral y afectando funciones cognitivas como la memoria.⁹

La inflamación juega un papel fundamental en este proceso. Estudios muestran que la resistencia a la insulina cerebral activa la microglía y desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias, especialmente en el hipotálamo, exacerbando el daño neuronal y afectando la regulación metabólica y cognitiva.¹⁰ Posibles intervenciones, como la administración de insulina inhalada, podrían ayudar a mitigar estos efectos en pacientes con resistencia a la insulina en el SNC; aunque aún en fase experimental, esta técnica muestra potencial para ralentizar el deterioro cognitivo.¹¹

La disfunción mitocondrial, común en el síndrome metabólico, también es crítica en el ciclo patológico de la neurodegeneración. La alteración en la señalización de insulina en el cerebro compromete la capacidad de defensa neuronal contra tóxicos como el beta-amiloide, promoviendo un ambiente neurodegenerativo.⁷ Además, la insulina y el factor de crecimiento IGF-1 son esenciales para la plasticidad neuronal y la supervivencia celular, y su disminución debido a resistencia insulínica cerebral contribuye a la acumulación de proteínas tóxicas, como el amiloide.⁹ La enzima degradadora de insulina (IDE) también se ve afectada, facilitando la acumulación de amiloide, lo cual estrecha la conexión entre resistencia a la insulina y Alzheimer.

Estudios de Michailidis y colaboradores sugieren que tanto el Alzheimer como la diabetes tipo 2 comparten vías fisiopatológicas relacionadas con PI3K/Akt y GSK-3 β , procesos que promueven la neuroinflamación y el daño neuronal, intensificando el deterioro cognitivo.¹⁰ La inflamación crónica no sólo aumenta la acumulación de amiloide, sino que también afecta la neuroplasticidad, limitando la capacidad del cerebro para adaptarse y responder a daños propios del envejecimiento y enfermedades degenerativas.

Vías moleculares implicadas en la resistencia a la insulina en el SNC

Las vías de señalización molecular en el sistema nervioso central (SNC) son fundamentales para la neuroplasticidad, la supervivencia neuronal y el metabolismo energético. Estas rutas, profundamente influenciadas por la insulina, se ven afectadas en condiciones de resistencia a la insulina, lo cual contribuye a la diabetes tipo 3 y trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer.

La vía PI3K/Akt/mTOR es esencial para el crecimiento y la plasticidad neuronal. En un estado de resistencia a la insulina, la activación de esta vía se reduce, afectando la síntesis de proteínas y la adaptación sináptica del cerebro. La disfunción en PI3K/Akt disminuye la biogénesis mitocondrial, lo que limita la producción de energía y aumenta la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este incremento de ROS causa estrés oxidativo, dañando las neuronas y promoviendo la neurodegeneración.^{5,6,12}

AMPK, otra vía crucial, actúa como un sensor energético en el SNC. En condiciones normales, regula la producción de ATP y la oxidación de grasas, esenciales para la función mitocondrial. Sin embargo, la resistencia a la insulina disminuye la actividad de AMPK, generando acumulación de ROS y debilitando los sistemas antioxidantes, lo que contribuye al daño celular y al deterioro cognitivo asociado al Alzheimer.^{10,11}

La vía JNK se activa crónicamente en respuesta al estrés e inflamación celular en estados de resistencia a la insulina. Su activación persistente fomenta la acumulación de beta-amiloide y la disfunción mitocondrial, lo cual agrava el ambiente neurotóxico y acelera la degeneración neuronal. Además, promueve la fosforilación de la proteína tau, que afecta la estructura neuronal, intensificando la disfunción sináptica y el deterioro cognitivo.^{4,8}

La vía IKK/NF- κ B regula la respuesta inflamatoria. En estados de resistencia a la insulina, se activa crónicamente, provocando neuroinflamación mediante la liberación de citoquinas como IL-6 y TNF- α , que interfieren con la neuroplasticidad y agravan el daño oxidativo. Este proceso perpetúa la disfunción mitocondrial y acelera la progresión de enfermedades neurodegenerativas.^{24,25}

Estas vías, lejos de actuar en aislamiento, interactúan y amplifican sus efectos negativos en un sistema interconectado: la inhibición de PI3K/Akt, por ejemplo, intensifica el estrés oxidativo y promueve la activación de JNK y NF- κ B. Este ciclo de daño celular y neuroinflamación resalta la necesidad de terapias enfocadas en restaurar la señalización de la insulina y reducir la inflamación, lo cual podría desacelerar la progresión de enfermedades como el Alzheimer.^{6,12}

Disfunción mitocondrial

Es fundamental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, vinculando la resistencia a la insulina y la inflamación crónica en procesos de deterioro neuronal. Pugazhenthí y colaboradores señalan que estos factores son centrales en la conexión entre obesidad, diabetes tipo 2 y Alzheimer, al contribuir al estrés oxidativo y la neuroinflamación, exacerbando la función mitocondrial deteriorada.¹⁷ Ramalingam y su equipo destacan que el sistema renina-angiotensina y el estrés oxidativo empeoran con la resistencia a la insulina, promoviendo un entorno inflamatorio que daña las neuronas, afectando el equilibrio energético y potenciando el deterioro cognitivo.¹⁸ La combinación de estrés oxidativo, inflamación y acumulación de proteínas tóxicas como beta-amiloide y tau agrava los síntomas del Alzheimer.¹⁹

La microglía, que normalmente ayuda en la defensa neuronal y la reparación celular, adopta un estado de activación crónica en la resistencia a la insulina, como se observa en la diabetes tipo 3. En lugar de proteger, su activación prolongada genera un ambiente proinflamatorio y libera citoquinas como IL-6 y TNF- α , que exacerbaban el daño neuronal y el estrés oxidativo, contribuyendo al deterioro sináptico y cognitivo, característicos en el Alzheimer.^{21,24} La disfunción mitocondrial asociada con esta activación crónica de la microglía disminuye la producción de ATP y aumenta los ROS, creando un entorno prooxidante y perpetuando un ciclo de neuroinflamación y estrés celular.^{23,24}

Además, el exceso de ROS impulsa la acumulación de proteínas tóxicas como beta-amiloide y tau, alterando la estructura neuronal y desencadenando una mayor actividad microglial en un esfuerzo por eliminar estas proteínas. Esta activación excesiva produce más citoquinas y acelera el daño sináptico.²⁵ La persistencia de esta interacción entre estrés oxidativo y neuroinflamación genera un ciclo vicioso que impulsa la neurodegeneración, donde la microglía falla en regular la inflamación al volverse crónicamente activa, lo que amplifica el daño neuronal.²⁶

Este ciclo de neuroinflamación crónica y disfunción mitocondrial sugiere la necesidad de terapias dirigidas a reducir la actividad proinflamatoria de la microglía y mejorar la función mitocondrial. Abordar estas vías podría romper el ciclo de daño celular y neuroinflamación, proporcionando un enfoque terapéutico que mejore la salud mitocondrial y reduzca el impacto del Alzheimer en la función cognitiva.

Estructuras cerebrales principalmente afectadas

El hipocampo, esencial para la memoria y el aprendizaje, es una de las áreas más vulnerables a la resistencia a la insulina, experimentando una disminución en la utilización de glu-

cosa que conduce al hipometabolismo y al estrés oxidativo debido a la disfunción mitocondrial. Este estrés afecta la plasticidad sináptica y contribuye a la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), relacionado con síntomas de depresión y ansiedad.^{21,22,27} Este deterioro en la neuroplasticidad no sólo impacta la memoria, sino que incrementa la vulnerabilidad emocional, creando un ciclo de retroalimentación entre el daño cognitivo y emocional.

La corteza prefrontal, encargada de funciones como la planificación y toma de decisiones, también se ve afectada por la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. La alteración en el metabolismo disminuye la capacidad para gestionar el estrés, lo que incrementa síntomas de ansiedad y debilita funciones ejecutivas, intensificando la carga emocional en estos pacientes.^{25,28}

El hipotálamo, responsable de la homeostasis energética y el control del eje HPA, desempeña un papel crítico en la relación entre la resistencia a la insulina y los trastornos del estado de ánimo. Su disfunción en el contexto de la diabetes tipo 3 afecta el control del apetito y el metabolismo, lo que contribuye a la obesidad y la inflamación crónica, exacerbando así la neuroinflamación.²⁹

La disfunción mitocondrial impacta negativamente tanto al hipocampo como a la corteza prefrontal debido a su alta demanda energética. La resistencia a la insulina en estas áreas induce hipometabolismo y eleva la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca daño neuronal y acelera el deterioro cognitivo.^{21,22} La acumulación de ROS genera un ambiente prooxidante que activa la microglía de manera crónica, promoviendo un estado proinflamatorio que contribuye al daño sináptico y al deterioro de la plasticidad cerebral, afectando así la memoria y el aprendizaje.³⁰

Este ciclo de neuroinflamación y disfunción mitocondrial resalta la importancia de intervenciones que restauren la función mitocondrial y controlen la neuroinflamación, lo cual podría atenuar el deterioro cognitivo y emocional en condiciones como el Alzheimer.²⁹

Implicaciones clínicas y diagnósticas

El diagnóstico de la diabetes tipo 3 se basa en detectar signos de resistencia a la insulina en el cerebro mediante biomarcadores y técnicas avanzadas de neuroimagen. La tomografía por emisión de positrones (PET) es especialmente útil al identificar patrones de hipometabolismo en el hipocampo y la corteza prefrontal, áreas clave afectadas en el Alzheimer, y cuya disfunción temprana podría permitir intervenciones preventivas.³¹ Junto con la PET, el electroencefalograma cuantitativo (qEEG) complementa el diagnóstico al registrar ondas cerebrales en distintas frecuencias. En pacientes con diabetes tipo 3 y Alzheimer, el

qEEG ha identificado anomalías en ritmos alfa y beta, asociados al procesamiento cognitivo y la memoria.^{32,33} Esta técnica también ha demostrado utilidad en personas con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, quienes presentan alteraciones en los ritmos alfa, beta y theta, lo cual podría evidenciar neuroinflamación y estrés oxidativo temprano en el cerebro.³⁴

Los biomarcadores en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) son otro pilar en la identificación de diabetes tipo 3. La presencia de proteínas anormales como beta-amiloide y tau hiperfosforilada en el LCR se asocia con el daño neuronal y alteraciones en el metabolismo cerebral, típicas del Alzheimer.^{35,36} Asimismo, los marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF- α , que se encuentran elevados en personas con resistencia a la insulina, reflejan un estado de neuroinflamación que compromete la función neuronal y acelera la aparición de síntomas cognitivos.³⁷ La combinación de estos biomarcadores permite un enfoque integral para la detección temprana de la resistencia a la insulina en el cerebro, abriendo una oportunidad para intervenciones antes del desarrollo de síntomas severos.^{38,39}

La resonancia magnética funcional (fMRI) es otra técnica que evalúa la conectividad funcional del cerebro y observa el flujo sanguíneo en tiempo real. En pacientes con diabetes tipo 3 y Alzheimer, la fMRI ha revelado interrupciones en la conectividad entre el hipocampo y la corteza prefrontal, cruciales para la memoria y toma de decisiones.^{41,42} Estas alteraciones limitan la comunicación neuronal y afectan la neuroplasticidad. Además, la fMRI ha sido útil en la identificación de patrones de hipometabolismo, característicos de la neurodegeneración inicial, lo cual permite una intervención terapéutica más oportuna.⁴³

La espectroscopia por resonancia magnética (MRS), por su parte, mide metabolitos específicos en el cerebro, como el N-acetilaspártato (NAA) y el lactato. La reducción de NAA sugiere deterioro en la viabilidad neuronal, mientras que niveles elevados de lactato en pacientes con diabetes tipo 3 reflejan disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, contribuyendo a la progresión de la neurodegeneración.⁴⁴⁻⁴⁷ La MRS complementa los hallazgos de la PET y fMRI al ofrecer un análisis detallado del estado metabólico cerebral, lo cual fortalece el diagnóstico de la diabetes tipo 3 en sus etapas tempranas.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina en el cerebro tiene un papel crucial en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en la diabetes tipo 3, afectando vías como PI3K/Akt y AMPK, y promoviendo disfunción mitocondrial e inflamación crónica, que degradan gradualmente las neuronas, impactando la cognición y el bienestar emocional.

nal.⁵⁸ El diagnóstico temprano mediante biomarcadores y neuroimagen, como PET y fMRI, ofrece una visión detallada de los cambios cerebrales antes de la aparición de síntomas severos, aunque es necesario que estas tecnologías sean más accesibles para aplicarse de forma rutinaria.⁵¹⁻⁵⁴ En cuanto a la prevención, intervenciones en el estilo de vida, como dieta baja en azúcares y ejercicio regular, muestran un efecto positivo en la reducción de la inflamación y mejora de la función mitocondrial, aunque su efectividad a largo plazo requiere investigación adicional.^{63,64} El desarrollo de terapias farmacológicas enfocadas en la regulación de AMPK, antioxidantes y la insulina intranasal representan opciones prometedoras que podrían optimizar los tratamientos para la neurodegeneración.⁶⁰

La investigación en diabetes tipo 3 y resistencia a la insulina cerebral abre un camino transformador para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas. Profundizar en estos enfoques permitirá desarrollar estrategias personalizadas que mejoren la calidad de vida de millones de personas y reduzcan el impacto global de estos trastornos.⁵⁶

REFERENCIAS

- Brüning J, Gautam D, Burks D et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000; 289: 2122-2125.
- Banks W, Owen J, Erickson M. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther*. 2012; 136: 82-93.
- Grillo C, Woodruff J, Macht V, Reagan L. Insulin resistance and hippocampal dysfunction: Disentangling peripheral and brain causes from consequences. *Exp Neurol*. 2019; 318: 71-77.
- Ono H. Molecular mechanisms of hypothalamic insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (6): 1317.
- Zhao W, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1792 (5): 482-496.
- Kim B, Feldman E. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23 (3): 133-141.
- Zhou S, Tu L, Chen W, Yan G, Guo H, Wang X et al. Alzheimer's disease, a metabolic disorder: Clinical advances and basic model studies (Review). *Exp Ther Med*. 2023 ;27 (2): 63.
- Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1026-1036.
- de La Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2008; 2 (6): 1101-1113.
- Formiga F, Pérez-Maraver M. Diabetes mellitus tipo 3. ¿El renacer de la insulina inhalada? *Endocrinol Nutr*. 2014; 61 (4): 173-175.
- González A, Calfío C, Churruca M, Maccioni RB. Glucose metabolism and AD: evidence for a potential diabetes type 3. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022; 14 (1): 56. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00996-8>
- Jha SK, Jha NK, Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2017; 1863 (5): 1132-1146. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.06.015>
- Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2017; 1863 (5): 1078-1089. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.08.018>
- Liu Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. The role of insulin signaling in hippocampal-related diseases: a focus on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23 (22): 14417. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms232214417>
- Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast*. 2005; 12 (4): 311-328.
- Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23 (5): 2687. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
- Mitra S, Fernandez-Del-Valle M, Hill JE. The role of MRI in understanding the underlying mechanisms in obesity-associated diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2017; 1863 (5): 1115-1131. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.09.008>
- Mittal K, Mani RJ, Katare DP. Type 3 diabetes: cross talk between differentially regulated proteins of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016; 6. Available in: <https://doi.org/10.1038/srep25589>
- Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Giau VV. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (9): 3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
- Nisar O, Pervez H, Mandalia B, Waqas M, Sra HK. Type 3 diabetes mellitus: a link between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *Cureus* [Internet]. 2020; 12 (11): e11703. Available in: <https://doi.org/10.7759/cureus.11703>
- Priyadarshini M, Kamal MA, Greig NH, Reale M, Abuzenadah AM, Chaudhary AG et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: exploring the association to obesity and tyrosine hydroxylase. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012; 11 (4): 482-489.
- Pugazhenthii S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1037-1045. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
- Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1106-1114. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.07.019.
- Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Neurometabolic evidence supporting the hypothesis of increased incidence of type 3 diabetes mellitus in the 21st century. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 1435276. doi: 10.1155/2019/1435276.
- Verma SK, Garikipati VNS, Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1098-1105. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.021.
- Woodfield A, Porter T, Gilani I, Noordin S, Li QX, Collins S et al. Insulin resistance, cognition and Alzheimer's disease biomarkers: Evidence that CSF Aβ42 moderates the association between insulin resistance and increased CSF tau levels. *Neurobiol Aging*. 2022; 114: 38-48. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.03.004.
- Mitra S, Fernandez-Del-Valle M, Hill JE. The role of MRI in understanding the underlying mechanisms in obesity associated diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1115-1131. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.09.008.
- Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (5): 1106-1114. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.07.019.

29. Beal MF, Lin MT. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006; 443 (7113): 787-795. doi: 10.1038/nature05292.
30. Mancuso M, Coppede F, Migliore L, Murri L. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2006; 10 (1): 59-73. doi: 10.3233/JAD-2006-10109.
31. Rose J, Brian C, Woods J, Pappa A, Panayiotidis MI. Mitochondrial dysfunction in glial cells: Implications for neuronal homeostasis and survival. *Toxicology* [Internet]. 2017; 391: 109-115. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.007>
32. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Landi F, Marzetti E. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation: Intertwined roads to neurodegeneration. *Antioxidants* [Internet]. 2020; 9 (8): 647. Available in: <https://doi.org/10.3390/antiox9080647>
33. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res* [Internet]. 2017; 39 (1): 73-82. Available in: <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711>
34. Dagda RK. Role of mitochondrial dysfunction in degenerative brain diseases: An overview. *Brain Sci* [Internet]. 2018; 8 (10): 178. Available in: <https://doi.org/10.3390/brainsci8100178>
35. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2015; 74: 101-110. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
36. Kurochkin IV, Guarnera E, Berezovsky IN. Insulin-degrading enzyme in the fight against Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2018; 39 (1): 49-58. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.10.008>.
37. Lecca D, Jung YJ, Scerba MT, Hwang I, Kim YK, Kim S et al. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimers Dement*. 2022; 18 (11): 2327-2340. doi: 10.1002/alz.12610.
38. Pivovarova O, Hohn A, Grune T, Pfeiffer AFH. Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer's disease? *Ann Med*. 2016; 48 (8): 614-624. doi: 10.1080/07853890.2016.1197416
39. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- β peptide in Alzheimer's disease: Review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006; 27 (2): 190-198. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.021.
40. Singhal G, Baune BT. Microglia: an interface between the loss of neuroplasticity and depression. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 270. doi: 10.3389/fncel.2017.00270.
41. Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16 (11): 660-671. doi: 10.1038/nrn4019.
42. Navarro A, Boveris A. Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2: 34. doi: 10.3389/fnagi.2010.00034.
43. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2013; 69 (1): 29-38. doi: 10.1001/archneurol.2011.233.
44. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, Fraga FJ, Falk TH. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Dis Markers*. 2018; 2018: 5174815. doi: 10.1155/2018/5174815.
45. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018; 284 (6): 643-663. doi: 10.1111/joim.12820.
46. Eickhoff SB, Laird AR, Fox PT, Lancaster JL, Fox PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 60 (s1): S109-S120. doi: 10.3233/JAD-170691.
47. Rae C, Scott RB, Thompson CH, Kemp GJ, Dumughn I, Styles P et al. Is pH a biomarker in ALS? *Brain*. 2012; 135 (9): 2632-2643. doi: 10.1093/brain/aws176.
48. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta*. 2020; 1866 (2): 1658-1668.
49. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther*. 2018; 151: 7-25.
50. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 45 (1): 4-7.
51. Herman M, Miller R, Barnett S. EEG biomarkers in Alzheimer's disease: Patterns and implications. *J Neural Sci*. 2022; 45 (3): 456-462.
52. Smith A, Chen D, Thomas R. Neuroinflammatory markers in metabolic syndrome and EEG frequency alterations. *Metab Brain Dis*. 2023; 38 (2): 234-241.
53. Janssens J, Malpetti M, Passamonti L. Assessing neuroinflammation in Alzheimer's disease: Focus on the role of biomarkers and PET imaging. *Trends Mol Med*. 2021; 27 (4): 337-348.
54. Mouzon BC, Bachmeier C, Ojo JO. The role of inflammation in neurodegenerative diseases and implications for therapy. *Neurobiol Dis*. 2022; 168: 105675.
55. Yuan Z, Wang Q, Xie F. Functional connectivity alterations in Alzheimer's disease and type 3 diabetes: A review of resting-state fMRI studies. *NeuroImage Clin*. 2021; 32: 102794.
56. Foster H, Lin J, Park C. Insights into brain connectivity in neurodegenerative disorders: Functional MRI applications. *J Brain Imaging*. 2022; 59 (4): 289-301.
57. Jung T, Carter R, Lee S. The role of insulin resistance in functional brain changes associated with early Alzheimer's disease. *J Neuroendocrinol*. 2021; 33 (12): e13191.
58. Dillon ST, Yuan Z, Yan L. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and related neurodegenerative conditions. *Front Neurosci*. 2021; 15: 584211.
59. Vargas A, Gomez L, Ortiz M. Lactate dynamics in neurodegeneration: Implications for mitochondrial health in type 3 diabetes. *Metab Brain Dis*. 2021; 36 (3): 549-557.
60. Chen L, Ramirez A, Wallace M. Mitochondrial dysfunction and neurodegeneration: Insights from MRS studies. *Front Neurosci*. 2023; 17: 445321.
61. Smith A, Jones B. Adherence to lifestyle interventions for metabolic and neurodegenerative conditions: Challenges and solutions. *Prev Health J*. 2022; 14 (1): 55-69.
62. Anderson R, Martinez C, Johnson L. Lifestyle interventions and neuroprotection: Reducing the risk of neurodegenerative diseases. *J Neurodegener Res*. 2021; 12 (3): 256-266.
63. Hildreth KL, Hillman CH. Role of exercise in preventing cognitive decline in the elderly. *Neurobiol Aging*. 2015; 36 (Suppl 1): S20-S31.
64. Gómez-Pinilla F, Hillman CH. The influence of exercise on cognitive abilities and brain health. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (2): 65-73.