Тюменский государственный медицинский университет

Болезнь Альцгеймера как церебральный диабет 3 типа: патогенетическая связь с сахарным диабетом 2 типа

Ю.В. Нелаева, д.м.н., доц., А.А. Нелаева, д.м.н., проф., Э.Д. Павлова, А.М. Муртазалиева, М.М. Хасанова

Адрес для переписки: Эвелина Денисовна Павлова, evelina-pavlova07@mail.ru

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Нелаева А.А., Павлова Э.Д. и др. Болезнь Альцгеймера как церебральный диабет 3 типа: патогенетическая связь с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (30): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-30-16-21

Цель *– систематизировать актуальные сведения об эпидемиологии, молекулярных механизмах развития, клинической картине и потенциальных лечебных стратегиях при болезни Альцгеймера, рассматриваемой через призму концепции церебрального диабета 3 типа.*

Материал и методы. *Осуществлен нарративный обзор литературы, дополненный элементами систематического подхода. Поиск публикаций проводился на электронных ресурсах PubMed/Medline, Google Scholar, eLibrary и CyberLeninka за период 2009–2026 гг. После многоэтапного отбора по названиям, резюме и полным текстам в итоговый анализ вошли 25 работ, в которых освещались эпидемиологические аспекты, молекулярные нарушения, клинические проявления и возможности использования сахароснижающих средств.*

Результаты. *У лиц с сахарным диабетом 2 типа вероятность возникновения болезни Альцгеймера значительно повышается, особенно при длительном его течении. К числу общих факторов риска относятся пожилой возраст, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушение липидного спектра и наличие аллели APOEε4. Среди ключевых молекулярных сдвигов рассматриваются изменение передачи инсулинового сигнала через каскад PI3K/Akt – GSK-3β, уменьшение активности инсулин-деградирующего фермента, гиперфосфорилирование tau-белка, запуск провоспалительных каскадов, оксидативный стресс, дисфункция митохондрий и нарушение кальциевого равновесия. Подчеркивается значимость в нейродегенерации избыточного гликирования белков. В клинической картине у таких пациентов преобладают расстройства исполнительных функций, ранняя апатия и диффузные изменения белого вещества мозга. В данной когорте перспективными могут быть агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, а также немедикаментозные методы воздействия.*

Заключение. *Болезнь Альцгеймера допустимо трактовать как метаболически детерминированное поражение головного мозга. Целенаправленная коррекция метаболических расстройств с учетом клинического фенотипа открывает дополнительные возможности для замедления когнитивного угасания.*

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, диабет 3 типа, нейровоспаление, метаболический синдром*

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) и сахарный диабет (СД) 2 типа входят в перечень наиболее значимых медико-социальных проблем текущего столетия. Это связано с тем, что оба состояния стремительно распространяются на фоне прогрессирующего старения населения [1, 2]. На долю БА приходится большая часть всех случаев деменции, последняя в свою очередь занимает ведущие позиции среди причин стойкой утраты трудоспособности в пожилом возрасте [3, 4]. Сахарным диабетом 2 типа страдает значительная часть взрослого населения мира, при этом у многих он остается нераспознанным [5, 6]. У пациентов с СД 2 типа вероятность развития БА существенно выше, при этом она возрастает по мере увеличения длительности диабета [4, 5, 7]. Приведенные факты позволяют отнести СД 2 типа к важнейшим модифицируемым факторам риска развития нейродегенеративных заболеваний [8, 9].

В последние годы все больше внимания уделяется инсулинорезистентности как центральному звену, связывающему БА и СД 2 типа. Даже появилась концепция диабета 3 типа, или церебральной инсулинорезистентности [10]. В рамках данной концепции БА трактуется как метаболическое расстройство головного мозга, обусловленное снижением чувствительности нейронов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста [1, 11]. Следствием указанных выше процессов становится нарушение синаптической передачи, энергетического обмена и иммунных реакций в центральной нервной системе [5, 12].

К числу ведущих патогенетических механизмов относятся нейровоспаление, поддерживаемое активацией микроглии и продукцией провоспалительных цитокинов [9, 11], а также избыточное гликирование белков с формированием конечных продуктов гликирования (AGEs). Последние способны модифицировать молекулы тау-белка и β-амилоида (Аβ), усиливая их склонность к агрегации [13]. Существенный вклад в патологический процесс вносит нарушение кальциевого гомеостаза. Олигомеры Аβ образуют кальций-проницаемые каналы и потенцируют активность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов, что приводит к притоку ионов кальция (Ca^{2+}) в цитозоль [14–16]. Перегрузка митохондрий Са в сочетании со снижением экспрессии коактиватора 1α-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом γ (PGC-1α), провоцирует митохондриальную дисфункцию и усиление оксидативного стресса [8, 11, 12]. Все перечисленное в совокупности формирует порочный круг нейродегенерации.

Среди перспективных терапевтических опций рассматриваются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), в частности лираглутид, и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2), которые, согласно данным реальной клинической практики, способны уменьшать риск развития деменции [17, 18]. Следовательно, коррекция метаболического синдрома и сопутствующих нарушений может замедлить снижение когнитивных функций у пациентов с БА, что и было подтверждено в современных исследованиях [19, 20].

Материал и методы

Исследование выполнено в формате нарративного обзора с элементами систематического подхода. Поиск источников осуществлялся в международных и отечественных электронных базах данных, таких как PubMed/Medline, Google Scholar, eLibrary и CyberLeninka, с 2009 по 2026 г. Публикации искали по русско- и англоязычным формулировкам, отражающим ключевые понятия: болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2 типа, диабет 3 типа, церебральная инсулинорезистентность, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, кальциевый дисбаланс, гипергликозилирование (AGEs), рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), метаболический синдром, агонисты рецепторов GLP-1 и ингибиторы SGLT-2.

В анализ включали оригинальные исследования, систематические и качественные обзоры, а также метаанализы, посвященные связи сахарного диабета 2 типа и болезни Альцгеймера. Исключались публикации без четких диагностических критериев, единичные клинические наблюдения, нерецензируемые материалы и дубликаты. После последовательного скрининга названий, аннотаций и полных текстов в выборку вошли 25 источников.

Для обобщения материала применяли метод качественного нарративного синтеза.

Результаты

Сахарный диабет 2 типа и болезнь Альцгеймера объединяет наличие общих факторов риска развития. К модифицируемым факторам относятся абдоминальное ожирение и метаболический синдром, повышающие вероятность возникновения болезни Альцгеймера практически в 2,5 раза; артериальная гипертензия и нарушение липидного обмена, способствующие повреждению мозговых сосудов и формированию смешанных форм деменции; хроническая гипергликемия, курение и недостаточная физическая активность. Среди немодифицируемых факторов наибольшее значение придается возрасту старше 65 лет. Так, после 65 лет риск деменции удваивается каждые пять лет. Кроме того, большое значение имеет носительство аллеля APOEε4, усиливающее связь СД 2 типа с БА [1, 3, 4, 9].

Влияние СД 2 типа и БА носит двунаправленный характер. Церебральная инсулинорезистентность, развивающаяся на фоне диабета, нарушает метаболизм β-амилоида и тау-белка, инициируя нейродегенеративный каскад. Дегенеративные изменения в гипоталамусе способны нарушать регуляцию аппетита и энергетического баланса, усугубляя течение диабета [1, 11].

В головном мозге инсулин выполняет функции, выходящие за рамки контроля углеводного обмена. Он поддерживает синаптическую пластичность, обеспечивает выживание нейронов, регулирует активность

транспортеров глюкозы (GLUT) 1 и 3, а также влияет на метаболизм β-амилоида и тау-белка [2–4]. Сигнальная передача начинается со связывания инсулина с трансмембранным рецептором (IR). После присоединения лиганда IR аутофосфорилируется с последующим фосфорилированием субстратов инсулинового рецептора (IRS), главным образом IRS-1. Активированный IRS-1 взаимодействует с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K), которая катализирует образование вторичного посредника – фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата (PIP3). На этой платформе происходит рекрутирование и активация протеинкиназы B (Akt). Одним из важнейших субстратов Akt является гликогенсинтаза-киназа-3β (GSK-3β). В физиологических условиях Akt фосфорилирует GSK-3β, что удерживает последнюю в неактивном состоянии и предотвращает избыточное фосфорилирование тау-белка [3, 21]. Параллельно Akt через активацию мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) поддерживает синтез синаптических белков и подавляет программы клеточной гибели [7, 11].

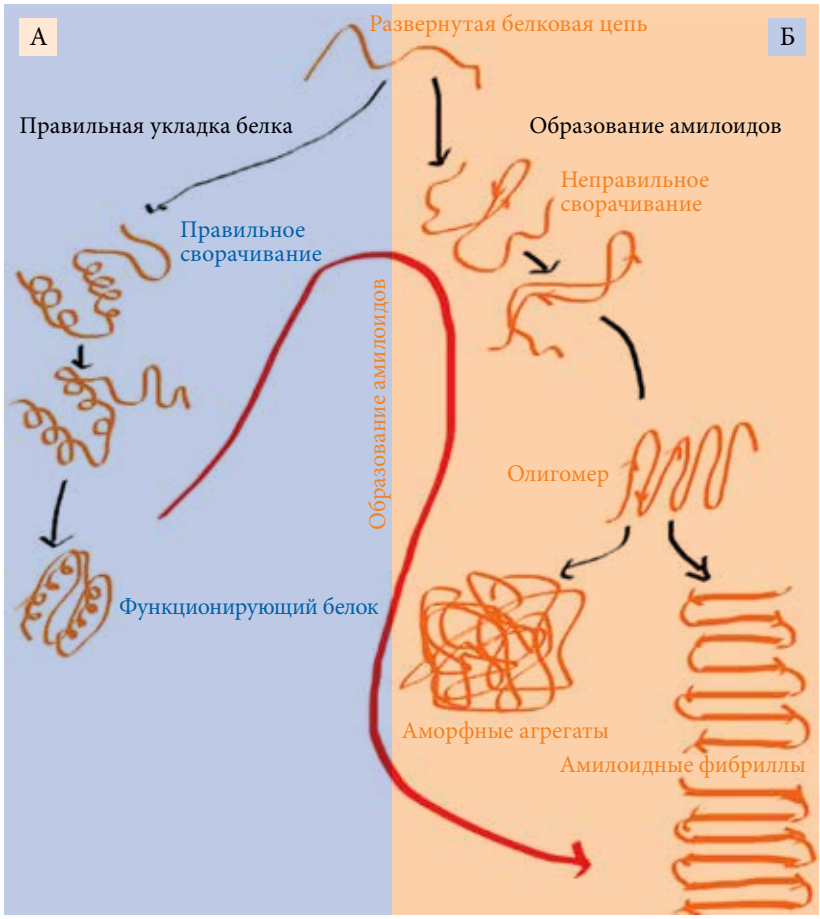

Рис. 1. Механизм образования амилоидов и их влияние на клеточные процессы (А – путь правильного сворачивания белковой цепи с формированием функциональной структуры, Б – альтернативный путь неправильного сворачивания, ведущий к образованию олигомеров, аморфных агрегатов и амилоидных фибрилл, красная стрелка – переход нормального состояния клетки в патологическое при образовании амилоидов)

Нарушение инсулиновой сигнализации затрагивает и метаболизм Aβ. Инсулин-деградирующий фермент (IDE) участвует в расщеплении как инсулина, так и β-амилоида. При хронической гиперинсулинемии возникает конкуренция за IDE, вследствие чего снижается клиренс Aβ и происходит его накопление [3, 4, 22, 23]. Одновременно изменяется процессинг белка-предшественника амилоида. При правильном сворачивании белковой цепи образуется функциональная структура, при патологическом сворачивании – токсичные олигомеры, аморфные агрегаты и амилоидные фибриллы, повреждающие мембраны нейронов и синаптические контакты [1, 3, 15] (рис. 1).

Существенную роль играет транспорт инсулина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Периферическая гиперинсулинемия при сахарном диабете 2 типа насыщает транспортные системы ГЭБ и снижает поступление инсулина в мозговую ткань, усиливая локальный дефицит инсулинового сигнала [1, 21–23].

Помимо нарушения инсулиновой передачи значительный вклад в нейродегенерацию вносит дисрегуляция кальциевого гомеостаза. Олигомерные формы β-амилоида способны встраиваться в плазматическую мембрану нейронов, формируя кальций-проницаемые ионные каналы, а также усиливать активность NMDA-рецепторов. В результате возникает патологический приток Ca^{2+} в цитозоль [14–16]. Носительство аллели APOEε4 нарушает системы, поддерживающие низкий уровень внутриклеточного Ca, повышая чувствительность клеток к перегрузке [1, 4]. Избыток цитозольного Ca^{2+} активирует кальпаины, способствующие аномальному процессингу белка-предшественника амилоида и увеличению продукции Aβ. Одновременно активируются гликогенсинтаза-киназа-3β и циклин-зависимая киназа 5 (CDK5), что приводит к гиперфосфорилированию тау-белка [14]. Снижение активности Ca^{2+}-АТФазы сарко-/эндоплазматического ретикулума (SERCA) уменьшает эффективность обратного захвата Ca в эндоплазматический ретикулум, поддерживая хроническую кальциевую перегрузку.

Митохондрии компенсируют избыток цитозольного кальция за счет усиления его захвата митохондриальным кальциевым унипортером. При достижении критической концентрации внутри органелл открывается митохондриальная пора проницаемости (mPTP) [12]. После открытия mPTP происходит падение трансмембранного потенциала, прекращение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), набухание митохондрий, выход проапоптотических факторов – цитохрома C и апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) – в цитоплазму и резкое усиление генерации активных форм кислорода [12]. Оксидативный стресс повреждает клеточные макромолекулы и способствует замыканию порочного круга повреждения. Снижение экспрессии и активности PGC-1α, характерное для церебральной инсулинорезистентности, дополнительно ограничивает митохондриальный биогенез и усугубляет энергетический дефицит [8, 11].

Самостоятельным патогенетическим механизмом признано накопление конечных продуктов гликирования. При длительной гипергликемии глюкоза неферментативно взаимодействует с аминогруппами белков, образуя AGEs [13]. Связывание этих соединений с RAGE запускает активацию ядерного фактора каппа B (NF-κB) и последующую продукцию провоспалительных цитокинов, что усиливает нейровоспаление [9, 13]. Кроме того, AGEs напрямую модифицируют молекулы тау-белка и β-амилоида, повышая их склонность к агрегации и устойчивость к протеолитической деградации. Повреждение белков дыхательной цепи митохондрий под воздействием AGEs вносит дополнительный вклад в нарушение энергетического обмена [13]. Таким образом, гипергликозилирование является не только следствием метаболических нарушений, но и относительно независимым фактором, поддерживающим прогрессирование нейродегенерации.

Нейровоспаление поддерживается активацией микроглии с последующей продукцией провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкинов (IL) 1β и 6, что также нарушает инсулиновую сигнализацию и усиливает повреждение нейронов [9, 11].

Перечисленные механизмы тесно взаимосвязаны: блокада инсулинового каскада PI3K/Akt сопровождается активацией GSK-3β, конкуренция за IDE и ограничение транспорта инсулина через ГЭБ усиливают дефицит сигнала, гипергликозилирование белков и митохондриальная дисфункция со снижением PGC-1α поддерживают энергетический дефицит, а опосредованное Толл-подобными рецепторами 4 (TLR-4) нейровоспаление завершает цепь повреждений. В совокупности перечисленные компоненты формируют порочный круг, в котором каждый компонент усиливает остальные компоненты [1, 3, 11, 13] (рис. 2).

Сахарный диабет 2 типа ассоциирован с высокой частотой цереброваскулярных изменений. Примерно у 70% пациентов с БА имеют место сосудистые поражения, что определяет значительную долю смешанной деменции [4].

При сочетании сахарного диабета 2 типа и болезни Альцгеймера в клинической картине чаще доминирует нарушение исполнительных функций, а не классический амнестический синдром. Раннее появление апатии считается неблагоприятным прогностическим признаком ускоренного снижения когнитивных функций. У таких пациентов при проведении магнитно-резонансной томографии нередко обнаруживают диффузные изменения белого вещества, усиливающие негативное влияние диабета. Скорость прогрессирования когнитивных нарушений зависит от длительности сахарного диабета и степени его компенсации, оцениваемой по уровню гликированного гемоглобина [8, 9, 24]. Согласно результатам современных исследований, инсулинорезистентность мозга является ключевым звеном, опосредующим снижение когнитивных функций при диабете, что подтверждается данными о связи инсулинорезистентности с ускорением нейродегенеративных изменений [19, 20].

Исходя из концепции диабета 3 типа, представляется целесообразным воздействие на метаболические нарушения. Агонисты рецепторов GLP-1, в частности лираглутид, продемонстрировали положительное влияние на исполнительные функции. Данные реальной клинической практики свидетельствуют о снижении риска деменции при их использовании. Ингибиторы SGLT-2 уменьшают выраженность нейровоспаления и улучшают митохондриальную функцию. В популяционных исследованиях показано уменьшение риска деменции на 14–30% на фоне их применения. Немедикаментозные подходы – низкогликемическое и кетогенное питание, регулярная физическая активность – способствуют уменьшению липотоксичности и выраженности церебральной инсулинорезистентности [3, 8, 17, 18, 25].

Обсуждение

Анализ литературы подтверждает наличие общих патогенетических механизмов у болезни Альцгеймера и сахарного диабета 2 типа. Это позволяет рассматривать спорадическую форму болезни Альцгеймера как метаболическую энцефалопатию. Ведущую роль в развитии нейродегенерации играет снижение чувствительности мозговой ткани к инсулину, нарушающее внутриклеточную сигнализацию через каскад PI3K/Akt – GSK-3β, способствующее гиперфосфорилированию тау-белка, накоплению β-амилоида, в том числе вследствие конкуренции за IDE и ограничения транспорта инсулина через ГЭБ, а также поддержанию нейровоспаления и митохондриальной дисфункции [2, 3, 8, 11].

Современные данные указывают на то, что накопление конечных продуктов гликирования является не только следствием хронической гипергликемии,



Рис. 2. Порочный круг нейродегенерации при болезни Альцгеймера как диабете 3 типа

но и относительно независимым фактором прогрессирования нейродегенерации [13]. Существенный вклад вносит сосудистый компонент, повышающий вероятность формирования смешанной деменции [24]. Важным связующим механизмом служит нарушение кальциевого гомеостаза. Ослабление инсулинового сигнала снижает активность SERCA, усиливает утечку кальция из эндоплазматического ретикулума, а олигомеры Aβ формируют дополнительные кальциевые каналы и потенцируют активацию NMDA-рецепторов [14–16]. Перегрузка митохондрий ионами кальция провоцирует открытие mPTP и усиление оксидативного стресса [12, 14]. TLR-4-опосредованная активация микроглии замыкает патологический круг, поддерживая хроническое нейровоспаление.

Таким образом, блокада инсулинового сигнального пути, конкуренция за IDE, ограничение транспорта инсулина через ГЭБ, гипергликозилирование, митохондриальная дисфункция и TLR-4-зависимое нейровоспаление формируют порочный круг, в котором все компоненты усиливают друг друга.

Клинические особенности коморбидного течения – преобладание нарушений исполнительных функций, ранняя апатия и диффузные изменения белого вещества – могут служить ориентиром для выявления нейродегенеративного процесса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и своевременного начала метаболической коррекции [9, 24]. Репозиционирование агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2 представляется перспективным, однако для окончательных выводов необходимо проведение крупных рандомизированных исследований с когнитивными конечными точками. Актуальным остается поиск надежных биомаркеров церебральной инсулинорезистентности. В этом контексте особого внимания заслуживают работы, демонстрирующие прямую корреляцию между степенью инсулинорезистентности и выраженностью когнитивных нарушений [19, 20].

Заключение

Концепция диабета 3 типа представляет собой рабочую модель, позволяющую объяснить значительную долю спорадических случаев болезни Альцгеймера. Инсулинорезистентность мозговой ткани, нарушение транспорта инсулина через ГЭБ, конкуренция за IDE, TLR-4-опосредованное нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, нарушение кальциевого гомеостаза и накопление продуктов гликирования формируют порочный круг нейродегенерации. Кроме того, данные последних лет подчеркивают роль гипергликозилирования в прогрессировании заболевания [13].

Клиническая картина характеризуется преобладанием исполнительных нарушений, ранним появлением апатии, диффузным поражением белого вещества и зависимостью скорости снижения когнитивных функций от длительности и качества контроля сахарного диабета, а также от выраженности липотоксичности [8, 9, 24].

Сахарный диабет 2 типа существенно повышает риск развития болезни Альцгеймера. Своевременная коррекция метаболических нарушений, включая применение агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов SGLT-2, может замедлить прогрессирование когнитивного дефицита [3, 17, 18]. Наиболее рациональной стратегией снижения бремени болезни Альцгеймера представляется комплексный подход, учитывающий генетические, сосудистые и метаболические факторы риска. Данные последних лет убедительно доказывают, что коррекция инсулинорезистентности и метаболического синдрома может существенно замедлить прогрессирование когнитивного дефицита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [19, 20].

Финансирование. *Инициативная работа, внешние источники не привлекались.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. Michailidis M., Moraitou D., Tata D.A., et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (5): 2687.
2. Peng Y., Yao S.Y., Chen Q., et al. True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: evidences from bench to bedside. Ageing Res. Rev. 2024; 99: 102383.
3. Sędzikowska A., Szablewski L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (18): 9987.
4. Burillo J., Marqués P., Jiménez B., et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. Cells. 2021; 10 (5): 1236.
5. Sun Y., Ma C., Sun H., et al. Metabolism: a novel shared link between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. J. Diabetes Res. 2020; 2020: 4981814.
6. Nguyen T.T., Ta Q.T.H., Nguyen T.K.O., et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21 (9): 3165.
7. Atabi F., Moassesfar M., Nakhaie T., et al. A systematic review on type 3 diabetes: bridging the gap between metabolic dysfunction and Alzheimer's disease. Diabetol. Metab. Syndr. 2025; 17 (1): 356.
8. Marrano N., Biondi G., Borrelli A., et al. Type 2 diabetes and Alzheimer's disease: the emerging role of cellular lipotoxicity. Biomolecules. 2023; 13 (1): 183.
9. Ezkurdia A., Ramírez M., Solas M. Metabolic syndrome as a risk factor for Alzheimer's disease: a focus on insulin resistance. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (5): 4354.

10. Meng X., Zhang H., Zhao Z., et al. Type 3 diabetes and metabolic reprogramming of brain neurons: causes and therapeutic strategies. Mol. Med. 2025; 31 (1): 61.
11. Barone E., Di Domenico F., Perluigi M., Butterfield D.A. The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease. Free Radic. Biol. Med. 2021; 176: 16–33.
12. Baev A.Y., Vinokurov A.Y., Potapova E.V., et al. Mitochondrial permeability transition, cell death and neurodegeneration. Cells. 2024; 13 (7): 648.
13. Ayoub S., Arabi M., Al-Najjar Y., et al. Glycation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: the prospect of dual drug approaches for therapeutic interventions. Mol. Neurobiol. 2025; 62 (11): 14859–14882.
14. Baracaldo-Santamaría D., Avendaño-Lopez S.S., Ariza-Salamanca D.F., et al. Role of calcium modulation in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (10): 9067.
15. Caballero E., Hernando-Pérez E., Tapias V., et al. Amyloid beta oligomers-induced Ca2+ entry pathways: role of neuronal networks, NMDA receptors and amyloid channel formation. Biomedicines. 2022; 10 (5): 1153.
16. Li S., Ji X., Gao M., et al. Endogenous amyloid-formed Ca2+-permeable channels in aged 3xTg AD mice. Function (Oxf.). 2023; 4 (4): zqad025.
17. Zhang P., Mao C., Sun A., et al. Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2025; 21 (9): e70639.
18. Seminer A., Mulihano A., O'Brien C., et al. Cardioprotective glucose-lowering agents and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2025; 82 (5): 450–460.
19. Ahlawat A., Walia V., Garg M. Brain insulin resistance mediated cognitive impairment and neurodegeneration: type-3 diabetes or Alzheimer's disease. Acta Neurol. Belg. 2025; 125 (4): 941–969.
20. Chapple B., Bayliss E., Woodfin S., et al. Type 3 diabetes: linking insulin resistance to cognitive decline. Diseases. 2025; 13 (11): 359.
21. Rhea E.M., Leclerc M., Yassine H.N., et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease. Aging Dis. 2024; 15 (4): 1688–1725.
22. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? J. Alzheimers Dis. 2005; 7 (1): 63–80.
23. De la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes – evidence reviewed. J. Diabetes Sci. Technol. 2008; 2 (6): 1101–1113.
24. Ortiz G.G., Huerta M., González-Usigli H.A., et al. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. World J. Diabetes. 2022; 13 (4): 319–337.
25. Takeishi J., Tatewaki Y., Nakase T., et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the use of MCT oil and a ketogenic diet. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (22): 12310.

Alzheimer's Disease as Type 3 Cerebral Diabetes: Pathogenetic Relationship with Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.V. Nelaeva, PhD, Assoc. Prof., A.A. Nelaeva, PhD, Prof., E.D. Pavlova, A.M. Murtazalieva, M.M. Khasanova

Tyumen State Medical University

Contact person: Evelina D. Pavlova, evelina-pavlova07@mail.ru

Objective *– to systematize up-to-date information on the epidemiology, molecular pathogenetic mechanisms, clinical presentation and potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease viewed through the concept of cerebral type 3 diabetes.*
Material and methods. *A narrative literature review incorporating elements of a systematic approach was conducted. The search covered PubMed/Medline, Google Scholar, eLibrary and CyberLeninka for publications issued between 2009 and 2026. Following multi-stage screening of titles, abstracts and full texts, 25 sources addressing epidemiological data, molecular disturbances, clinical features and the utility of antidiabetic agents were retained for analysis.*
Results. *Patients with type 2 diabetes mellitus exhibit a markedly elevated risk of Alzheimer's disease, especially when the diabetic state is long-standing. Shared risk factors comprise advanced age, abdominal obesity, arterial hypertension, dyslipidemia and carriage of the APOEε4 allele. Principal molecular alterations include disruption of insulin signalling via the PI3K/Akt – GSK-3β cascade, diminished activity of the insulin-degrading enzyme, tau hyperphosphorylation, activation of pro-inflammatory pathways, oxidative stress, mitochondrial impairment and calcium dyshomeostasis. Excessive protein glycation is highlighted as a relevant contributor to neurodegeneration. Clinically, executive dysfunction, early apathy and diffuse white-matter alterations predominate. In this cohort, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, as well as non-pharmacological treatment methods, may be promising.*
Conclusion. *Alzheimer's disease may be regarded as a metabolically driven cerebral disorder. Targeted correction of metabolic disturbances tailored to the clinical phenotype affords additional opportunities to retard cognitive decline.*

Keywords: *Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, type 3 diabetes, neuroinflammation, metabolic syndrome*