



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

DIABETES, DETERIORO COGNITIVO Y LOS  
EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES  
TERAPÉUTICAS: UNA REVISIÓN  
NARRATIVA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL  
GRADO DE MAESTRO EN DIABETES Y  
OBESIDAD CON MENCIÓN EN MANEJO  
NUTRICIONAL

JOSSUE GERARDO CHAVEZ JIMENEZ

LIMA-PERÚ

2025



**ASESOR**

MG. MENDOZA FUENTES MIGUEL AUGUSTO

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**MG. SIXTO JAVIER BARRIGA ORDOÑEZ**

**PRESIDENTE**

**MG. GONZALO ADRIAN ESCALANTE BARRANTES**

**VOCAL**

**MG. JOE BRYAN LUCERO CHUQUISTA**

**SECRETARIO (A)**

## **DEDICATORIA.**

A mi hijo, que es mi motor y mi luz diariamente.

A mi esposa, por su apoyo incondicional.

A mi familia que son mi empuje y fuerza para perseverar.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios, mi guía y el responsable de todo lo que la vida me ha regalado

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación autofinanciado

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

### Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	CHAVEZ JIMENEZ JOSSUE GERARDO

*(Agregar filas adicionales si hay más autores)*

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN DIABETES Y OBESIDAD CON MENCIÓN EN MANEJO NUTRICIONAL**, autores del trabajo titulado: **DIABETES, DETERIORO COGNITIVO Y LOS EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS: UNA REVISIÓN NARRATIVA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN DIABETES Y OBESIDAD CON MENCIÓN EN MANEJO NUTRICIONAL** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	MENDOZA FUENTES MIGUEL AUGUSTO	EPGVAC	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **10%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2867241267**; fecha de entrega: **30-01-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 30 de enero de 2026**



Firma del asesor  
N° DNI: 70431353  
ORCID: 0000-0002-8092-1365

Firma del Co-asesor  
N° DNI: .....  
ORCID: .....

# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	4
1.1 Objetivo General .....	4
1.2 Objetivos específicos .....	4
<b>III. DESARROLLO DEL ESTUDIO</b> .....	5
3.1 Metodología del estudio.....	5
3.2 Resultados .....	8
3.3 Discusión.....	11
<b>IV. CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	30

## **RESUMEN**

La relación entre los fármacos antidiabéticos y la función cognitiva en adultos mayores ha sido motivo de creciente interés. Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo evaluar la evidencia reciente sobre el efecto de la dieta y los tratamientos hipoglucemiantes en el deterioro cognitivo y la demencia. Se consultaron bases de datos internacionales entre 2020 y 2025, seleccionando 32 artículos de un total de 114 identificados. Los estudios incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohorte y metaanálisis que analizaron diversos tipos de dieta, además fármacos como la metformina, inhibidores SGLT2, agonistas GLP-1, inhibidores DPP-4 y pioglitazona. La evidencia sugiere un posible beneficio cognitivo de los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT2 que contrasta con resultados inconsistentes en relación a las otras opciones terapéuticas. La dieta mediterránea también emerge como una opción con impacto sobre cognición. Investigaciones aleatorizadas para confirmar dichos hallazgos son necesarias, ante la gran heterogeneidad metodológica y calidad de los estudios evaluados.

**PALABRAS CLAVE:** "Disfunción cognitiva", "Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2", "Diabetes", "Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1", "Dieta", "metformina", "Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV"

## **ABSTRACT**

The relationship between antidiabetic drugs and cognitive function in older adults has been a subject of increasing interest. This literature review aimed to evaluate recent evidence on the effect of diet and hypoglycemic treatments on cognitive decline and dementia. International databases were searched between 2020 and 2025, and 32 articles were selected from a total of 114 identified. The studies included clinical trials, cohort studies, and meta-analyses that analyzed various types of diets, as well as drugs such as metformin, SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors, and pioglitazone. The evidence suggests a possible cognitive benefit of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, which contrasts with inconsistent results regarding other therapeutic options. The Mediterranean diet also emerges as an option with an impact on cognition. Randomized controlled trials are needed to confirm these findings, given the significant methodological heterogeneity and quality of the studies evaluated.

## **KEYWORDS:**

"Cognitive dysfunction", "Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors", "Diabetes", "Glucagon-like peptide-1 receptor agonists", "Diet", "Metformin", "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors"

## **I. INTRODUCCIÓN**

El estudio de la relación entre la hiperinsulinemia y el deterioro cognitivo es crucial debido a la creciente evidencia que vincula la resistencia a la insulina con trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. La disfunción en la señalización de la insulina en el cerebro se ha identificado como un mediador clave en la disfunción metabólica que impulsa la neurodegeneración en el Alzheimer, afectando la plasticidad sináptica, la inflamación neuroglial y el estrés oxidativo, entre otros procesos (de la Monte, 2024). Es esencial la investigación para desarrollar intervenciones efectivas que puedan prevenir o retrasar la progresión de enfermedades neurodegenerativas. La identificación temprana y el manejo de la resistencia a la insulina podrían ofrecer una estrategia para alterar el inicio y la progresión de estos trastornos (Alagiakrishnan & Halverson, 2024).

La resistencia a la insulina, medida por el HOMA-IR, se asocia con una mayor carga de neuropatología cerebrovascular y niveles más bajos de cognición global en personas mayores, tanto como sin diabetes (Zoe Arvanitakis MD, 2024). Esto sugiere que la resistencia a la insulina puede contribuir al deterioro cognitivo a través de mecanismos cerebrovasculares. Un estudio transversal, con 150 pacientes provenientes del estudio WRAP, determinó el aumento de la resistencia insulínica como factor asociado a la disminución del metabolismo global y regional de la glucosa en la prueba de captación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (FDG PET), principalmente a nivel del lóbulo temporal izquierdo relacionado a un peor rendimiento en puntuaciones relacionadas a memoria, sin embargo, no todos los pacientes del estudio presentaban hiperinsulinemia (Willette et al., 2015).

La hiperinsulinemia relacionada con la edad puede llevar a resistencia a la insulina en las neuronas, lo que induce senescencia celular y contribuye a la neurodegeneración y el deterioro cognitivo (Hei-Man Chow, 2019). Este estudio ofrece un vínculo entre la hiperinsulinemia periférica y el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Niveles más altos de insulina en ayunas y resistencia a la insulina predicen un peor rendimiento en la fluidez verbal y un mayor declive en esta función cognitiva durante un seguimiento de 11 años (Ekblad LL, et al, 2017). Esto sugiere que la resistencia a la insulina es un predictor independiente del deterioro cognitivo.

La resistencia a la insulina se asocia con un rendimiento cognitivo reducido y un aumento de los biomarcadores de tau en el líquido cefalorraquídeo en adultos cognitivamente normales, lo que sugiere que la resistencia a la insulina puede contribuir a la acumulación de características patológicas de la enfermedad de Alzheimer (Laws et al., 2017).

En conjunto, estos estudios proporcionan evidencia de que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina están asociadas con el deterioro cognitivo, posiblemente a través de mecanismos que incluyen la neuropatología cerebrovascular, la resistencia neuronal a la insulina y la acumulación de biomarcadores patológicos.

La prevalencia de resistencia a la insulina y demencia en Ecuador no está bien definida, la Federación Internacional de Diabetes define una prevalencia de diabetes en Sudamérica y Centroamérica el año 2024 de 10% a lo cual se suma una prevalencia para trastornos de la glucosa en ayunas y para intolerancia a la glucosa de 9.1% y 10.9% respectivamente. En Ecuador la prevalencia estandarizada por edad el año 2024 fue 4.9% (*Internacional Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2025. <https://diabetesatlas.org/es/>, s. f.*); datos que contrastan con las cifras ascendentes descritas para obesidad, proyectadas en el Ecuador para el año 2035 de 30% (*World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. London: World Obesity Federation, 2025. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>, s. f.*). Un estudio ofrece información sobre la prevalencia de enfermedades cardiometabólicas en comunidades rurales de Ecuador (Gualan et al. 2024), lo cual puede ser relevante para entender el contexto de resistencia a la insulina encontrando una alta prevalencia de síndrome metabólico (54.2%, IC

95% 47.0-61.5%) en estas comunidades, siendo un indicador indirecto de resistencia a la insulina.

La evidencia médica sugiere que tanto los tratamientos farmacológicos como las intervenciones de estilo de vida para reducir la hiperinsulinemia pueden impactar en el riesgo de deterioro cognitivo, especialmente considerando la relación entre la resistencia a la insulina y la neuropatología asociada con el deterioro cognitivo, sin embargo, definir el grado de evidencia para su recomendación es el objetivo de este estudio, de tal forma que podría permitir en el futuro establecer estrategias terapéuticas eficaces no solo para mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes sino que también podría representar un enfoque preventivo para enfermedades neurodegenerativas.

## II. OBJETIVOS

### 1.1 Objetivo General

Analizar la evidencia disponible sobre el impacto de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (dieta) en pacientes con diabetes, en relación con la prevención o progresión del deterioro cognitivo en adultos.

### 1.2 Objetivos específicos

- Describir los mecanismos fisiopatológicos propuestos que vinculan la diabetes mellitus con el deterioro cognitivo y la demencia.
- Examinar la evidencia científica existente sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la prevención o ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con diabetes.
- Analizar el impacto de las intervenciones no farmacológicas, especialmente las estrategias dietéticas, sobre la función cognitiva y el riesgo de deterioro cognitivo en adultos con diabetes.
- Identificar vacíos en la literatura y posibles líneas de investigación futura para el manejo de la diabetes en la prevención del deterioro cognitivo.

### **III. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

#### **3.1 Metodología del estudio**

Se realizó una revisión narrativa, ofreciendo así una síntesis integradora, interpretativa y contextualizada de la evidencia científica disponible, permitiendo analizar fenómenos complejos desde una perspectiva amplia, especialmente cuando los estudios presentaban gran heterogeneidad en diseños, intervenciones y desenlaces.

A diferencia de las revisiones sistemáticas, con la revisión narrativa no se buscó una estimación cuantitativa de un efecto único ni la comparación estadística formal entre intervenciones, sino que se oriente a describir, analizar y discutir críticamente los hallazgos relevantes, integrando aspectos fisiopatológicos y terapéuticos. Este enfoque resultó particularmente pertinente para cumplir los objetivos del presente estudio, que incluyen la descripción de mecanismos fisiopatológicos, el análisis comparativo de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, y la identificación de vacíos en la literatura que orienten futuras líneas de investigación.

Se realizó el proceso de búsqueda en la literatura, utilizando diversas bases de datos, incluyendo Scopus, Web of Science, Pubmed y Medline. Se buscaron artículos en inglés y español para ampliar el contenido, y se clasificaron dentro del grupo de fármacos y el grupo de intervención con la dieta. Se definió el impacto de cada artículo de acuerdo con la metodología utilizada y el análisis de sesgos en las publicaciones siguiendo las directrices PRISMA-ScR. Estas herramientas se utilizaron exclusivamente como instrumentos de apoyo metodológico para ordenar, transparentar y sistematizar el proceso de búsqueda, selección y análisis de la literatura, sin que ello implique la aplicación completa de los criterios formales exigidos para una revisión sistemática o un metaanálisis.

En este contexto, PRISMA-ScR permitió estructurar de manera clara el proceso de identificación, cribado y selección de estudios, facilitando la reproducibilidad y comprensión del proceso seguido, mientras que los principios de GRADE se emplearon de forma referencial para valorar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, sin realizar una graduación formal de la certeza global de la evidencia.

Se buscó información de los últimos cinco años, y solo realizados en humanos.

- Criterios de inclusión:
  - ✓ Estudios en adultos con diabetes tipo dos diagnosticada con o sin deterioro cognitivo inicial.
  - ✓ Estudios que evalúen intervenciones farmacológicas (metformina, inhibidores SGLT2, agonistas GLP1, etc) y no farmacológicas (diferentes tipos de dietas); y su impacto sobre diabetes mellitus y el deterioro de la función cognitiva a través de escalas neuropsicológicas, biomarcadores o pruebas de imagen.
  - ✓ Ensayos clínicos, estudios observaciones (cohortes, casos y controles) y revisiones sistemáticas/metaanálisis de alta calidad.
  - ✓ Intervenciones claramente definidas (por ejemplo, uso de inhibidores SGLT2, agonistas GLP1, metformina, inhibidores DPP4, pioglitazona, dieta mediterránea, dieta DASH, restricción calórica)
  - ✓ Publicaciones en inglés y español.
- Criterios de exclusión:
  - ✓ Estudios en niños y adolescentes

- ✓ Estudios sin medición objetiva de la función cognitiva o que solo analicen efectos metabólicos sin correlación con deterioro cognitivo.
- ✓ Publicaciones no disponibles en texto completo o que presenten resultados empíricos (por ejemplo, editoriales, cartas o comentarios).
- ✓ Estudios centrados exclusivamente en otras comorbilidades sin análisis cognitivo (por ejemplo, retinopatía o nefropatía diabética).
- ✓ Estudios con más de 5 años de publicación.

Se realizó un análisis cuantitativo y cualitativo de los estudios incluidos que evalúen el impacto de diferentes intervenciones dietéticas; según el tipo y la duración, y se compararán los resultados reportados, considerando la magnitud del efecto, significancia estadística y calidad metodológica.

Para el análisis del efecto de fármacos, se considerará el diseño del estudio, población incluida, duración del tratamiento, dosis utilizada y posibles mecanismos fisiopatológicos propuestos por los autores. Se compararán los efectos cognitivos reportados entre los distintos fármacos y se evaluará la consistencia de los hallazgos, además el riesgo de sesgo y calidad de la evidencia.

### 3.2 Resultados

Se revisaron 114 artículos, de los cuales, acorde a los criterios fueron incluidos finalmente 29.

**Tabla 1. Proceso de selección de estudios**

<u>Etapa PRISMA</u>	<u>N</u>	<u>Descripción detallada</u>
Registros identificados	114	Búsqueda en Scopus, Web of Science, PubMed y MEDLINE.
Duplicados eliminados	12	Eliminados mediante depuración automática y revisión manual.
Registros tras eliminar duplicados	102	Registros únicos utilizados para cribado inicial.
Cribado por título y resumen	102	Evaluación preliminar basada en pertinencia temática.
Registros excluidos en cribado	61	No cumplían criterios: población, intervención o desenlaces no adecuados.
Artículos para lectura completa	41	Textos completos descargados para evaluación metodológica.
Estudios incluidos (síntesis final)	29	Cumplen criterios de DM2 + evaluación cognitiva. 4 artículos para fisiopatología

**Tabla 2. Distribución de estudios por intervención**

Autor (año)	Revista	Base de datos	Intervención	Característica principal de selección
Norgren (2023)	Journal of Nutrition	PubMed	Dieta / estilo de vida	Ensayo sobre dieta y cognición en DM2
Pu (2024)	Aging Research	PubMed	Dieta / estilo de vida	Cohorte sobre estilo de vida y deterioro cognitivo
Lotan (2022)	Nutrients	Scopus	Dieta / estilo de vida	Intervención nutricional y función ejecutiva
Weinstein (2022)	Lancet Neurology	PubMed	Dieta / estilo de vida	Subanálisis cognitivo del modelo FINGER
Pujol (2024)	JAMA Network Open	PubMed	Dieta / estilo de vida	Estilo de vida saludable y riesgo cognitivo
FINGER (2022)	Lancet	PubMed	Dieta / estilo de vida	Multidominio en prevención de demencia
Youn (2024)	Diabetes Care	PubMed	Inhibidores SGLT2	Deterioro cognitivo
Seminer (2025)	JAMA neurology	PubMed	Inhibidores SGLT2/agonistas GLP1/pioglitazona	Prevención de demencia, deterioro cognitivo o score cognitivo
Osman (2025)	Frontiers in Aging	Scopus	Inhibidores SGLT2	Deterioro cognitivo comparativo pacientes sanos
Wu (2023)	Diabetes Research	PubMed	Inhibidores SGLT2	Intervención comparativa, incidencia demencia
Hui (2025)	Alzheimer's & Dementia journal	PubMed	Agonistas GLP-1/metformina	Incidencia de deterioro cognitivo o demencia. Comparativo, efecto en sanos y con demencia, análisis bioquímico
Cukierman-Yaffe (2020)	Lancet	PubMed	Agonistas GLP-1	Alto riesgo cardiovascular y función cognitiva
Norgaard (2022)	Alzheimer's & Dementia journal	PubMed	Agonistas GLP-1	Prevención de demencia

Monney (2023)	Diabetes Therapy	PubMed	Agonistas GLP-1	Cambios cognitivos longitudinales
Barbera (2024)	Lancet Healthy Longevity	PubMed	Metformina	Subanálisis cognitivo multidominio
Sood (2024)	J Gerontology	PubMed	Metformina	Cohorte sobre envejecimiento y neuroprotección
Nabizadeh (2022)	J Neuroscience Research	Scopus	Metformina	Mecanismos moleculares neuroprotectores
Enderami (2025)	Ageing Research Reviews	PubMed	Metformina	Metformina y resistencia a la insulina cerebral
UKB Antal (2023)	Neurology	UK Biobank	Metformina	Análisis poblacional y cognición
Zimmerman (2024)	Aging Brain	Scopus	Metformina	Marcadores neurodegenerativos
Meng (2023)	Brain Sciences	PubMed	Inhibidores DPP-4	Preservación cognitiva
Jeong (2021)	J Endocrinol Invest	Scopus	Inhibidores DPP-4	Ensayo clínico con biomarcadores cognitivos
Battini (2024)	Diabetes & Cognition	PubMed	Inhibidores DPP-4	Memoria y estado metabólico
Osman (2025)	Frontiers in Aging	Scopus	Inhibidores DPP-4	Activación cerebral funcional
Wu (2023)	Diabetes Research	PubMed	Inhibidores DPP-4	Neuroinflamación y glucemia
Dutta (2022)	Nature Aging	PubMed	Fisiología	Insulinresistencia cerebral y tau
Kan (2025)	Brain	Scopus	Fisiología	Beta-amiloide y metabolismo
Luo (2022)	J Neurochemistry	PubMed	Fisiología	Estrés oxidativo y mitocondria
Chen (2025)	Geroscience	PubMed	Fisiología	Biomarcadores metabólicos integrados

### 3.3 Discusión

#### 3.3.1 Mecanismos fisiopatológicos

La relación entre la diabetes tipo 2 y el deterioro cognitivo se fundamenta en una serie de mecanismos fisiopatológicos interrelacionados que afectan la función cerebral y aceleran la neurodegeneración:

-La resistencia a la insulina cerebral altera la señalización neuronal, la plasticidad sináptica y la homeostasis energética, favoreciendo procesos neurodegenerativos (Dutta et al., 2022).

-La hiperglicemia crónica contribuye al daño neuronal mediante glicación avanzada y disfunción metabólica (Luo et al., 2025).

-El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial potencian el daño celular y reducen la capacidad de reparación neuronal (Dutta et al., 2022).

-La neuroinflamación, impulsada por la activación crónica de la microglia y mediadores proinflamatorios, acelera la pérdida sináptica (Kan et al., 2025).

Finalmente las alteraciones vasculares cerebrales, como la disfunción endotelial y la reducción del flujo sanguíneo cerebro, comprometen la perfusión y facilitan la acumulación de beta amiloide y tau hiperfosforilada, características de enfermedades como el Alzheimer (Kan et al., 2025; Luo et al., 2025). La hiperglicemia sostenida induce daño microvascular y macrovascular, contribuyendo a la hipoperfusión cerebral y a lesiones de la sustancia blanca, mientras que el estrés oxidativo y la inflamación crónica promueven la disfunción neuronal y la muerte celular. Además la disfunción de la barrera hematoencefálica y la alteración de los mecanismos de autofagia selectiva agravan la vulnerabilidad neuronal en el contexto diabético (Chen et al., 2025).

### 3.3.2 Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas

La evidencia disponible sobre la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y deterioro cognitivo ha crecido de manera significativa en los últimos años, incorporando tanto intervenciones farmacológicas como estrategias no farmacológicas. Dado que la diabetes constituye un factor de riesgo reconocido para demencia, resulta esencial sintetizar los estudios que evalúan el impacto de distintos fármacos antidiabéticos, así como patrones dietéticos, en la preservación de la función cognitiva. La siguiente tabla resume los principales hallazgos provenientes de estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis recientes.

**Tabla 3. Artículos incluidos y resultados principales**

Autor / Año	Diseño	Intervención	Comparador	Población / Edad	Resultados principales	Evidencia GRADE
Norgren (2023)	Análisis post-hoc ECA	Dieta alta proteína/baja HC	Dieta habitual	≥60 años	Mejor cognición modulada por insulina/APO E	Moderada
Pu (2024)	Cohorte observacional	Dieta mediterránea	Dieta occidental	58 años	↓ riesgo DCL	Baja
Lotan (2022)	Cohorte longitudinal	Dieta MIND/mediterránea	DASH	≥65 años	↓ deterioro cognitivo global y ejecutivo	Moderada
Weinstein (2022)	Cohorte prospectiva	↓ ultraprocesados	↑ ultraprocesados	≥65 años	Mayor declive cognitivo	Moderada
Pujol (2024)	Cohorte transversal	Cociente proteína/HC bajo	Cociente alto	≥60 años DM2	Asociado a DCL/demencia	Baja
FINGER (2022)	ECA multidominio	Intervención en estilo de vida	Consejos estándar	≥60 años	↓ declive cognitivo global	Alta
Youn (2024)	Metaanálisis	SGLT2i	No SGLT2i	DM2	↓ demencia HR≈0.68	Moderada
Seminer (2025a)	Metaanálisis ECA+cohortes	SGLT2i	Otros AD	Edad media 64	Sin efecto en demencia	Moderada

Osman (2025) – SGLT2	Cohorte prospectiva	Met + SGLT2i	Metformina	≥50 años DM2	Mejoría MoCA	Baja
Wu (2023) – SGLT2	Cohorte retrospectiva	SGLT2i	Otros AD	Adultos DM2	Tendencia ↓ demencia	Moderada
Seminer (2025b) – GLP-1	Metaanálisis	GLP-1 RA	Otros AD	DM2	↓ riesgo demencia OR≈0.55	Alta
Hui (2025a)	Sist. review/metaanálisis	GLP-1 RA	2da línea AD	DM2	↓ demencia y DCL	Moderada-Alta
Cukierman-Yaffe (2020)	Post-hoc REWIND	Dulaglutida	Placebo	66 años DM2	↓ 14% deterioro cognitivo	Alta
Norgaard (2022)	ECA + cohorte nacional	GLP-1 RA	Otros AD/placebo	120k pacientes	↓ demencia HR≈0.47	Alta
Monney (2023)	Longitudinal	GLP-1 RA	Otros AD	Adultos DM2	Mejoría cognitiva modesta	Moderada
Barbera (2024)	ECA	Met + estilo vida	Estilo vida sola	Riesgo demencia	↓ deterioro cognitivo HR≈0.78	Alta
Sood (2024)	Neuropatología	Metformina	No metformina	Autopsias DM2	↓ tau y amiloide	Moderada
Nabizadeh (2022)	Neuroimagen ADNI	Metformina	No metformina	Mayores DM2	↓ atrofia cortical/hipocampo	Moderada
Enderami (2025)	Umbrella review	Metformina	No metformina	DM2	Sin efecto global demencia	Moderada
UKB Antal (2023)	Cohorte UKB	Metformina	No metformina	Adultos DM2	Declive cognitivo más lento	Moderada
Hui (2025b)	Metaanálisis	Metformina	Otros AD	31 estudios	Sin beneficio consistente	Moderada
Zimmerman (2024)	Cohorte biomarcadores	Metformina	Otros AD	Mayores DM2	↓ marcadores neurodegenerativos	Baja-Moderada
Meng (2023)	Metaanálisis ECA	DPP-4i	Placebo	5178 DM2	↑ MMSE (+1) y AVD	Moderada
Jeong (2021)	Observacional	DPP-4i	No DPP-4i	DM2 + Alzheimer	↓ amiloide PET, ↓ declive MMSE	Baja

Battini (2024)	Cohorte poblacional	DPP-4i	GLP-1	≥65 años DM2	↑ riesgo demencia vs GLP-1	Baja
Osman (2025) – DPP-4	Cohorte prospectiva	Met + DPP-4i	Metformina	≥50 años DM2	MoCA similar a sanos	Baja
Wu (2023) – DPP-4	Cohorte	DPP-4i	Otros AD	Adultos DM2	↓ neuroinflamación y progresión	Baja
Seminer (2025b) Pioglitazona	Metaanálisis ECA	Pioglitazona	Placebo	Adultos DM2	Sin beneficio cognitivo	Moderada

a) Inhibidores SGLT2:

Una revisión sistemática que evalúa el rol de los inhibidores SGLT2 en demencia y deterioro cognitivo (Youn et al., 2024), analiza el uso de ISGLT2, comparados con el no uso de ISGLT2 y/o otras drogas antidiabéticas; realizando la evaluación cognitiva con el Mini Examen del Estado Mental (MMSE), la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), y la Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS), todos los pacientes con diagnóstico de diabetes, 11 estudios en la síntesis cuantitativa y 12 en la síntesis cualitativa. 3 estudios controlados randomizados, 3 estudios de cohorte prospectivos, 4 estudios de cohorte retrospectivos y 2 estudios de caso-control. El análisis de los 4 estudios de cohorte retrospectivos, indica un riesgo más bajo en la incidencia de demencia en el grupo de usuarios de inhibidores SGLT2 comparado al grupo de no usuarios con un hazard ratio (HR) =0,68, IC del 95 %: 0,50–0,92) (Mui et al., 2021; Proietti et al., 2023; Siao et al., 2022; C.-Y. Wu et al., 2023), siendo el seguimiento de tiempo variable de 472 días hasta 3 años. En el análisis de los estudios caso-control, el OR agrupado no alcanzó la significación estadística odds ratio (OR) = 0,74; IC del 95 %: 0,47-1,15) (Bohlken et al., 2018; C.-Y. Wu et al., 2023). Un punto

importante para mencionar es que en ambos resultados el índice de heterogeneidad es de 87% y 79% respectivamente, lo cual es una limitante importante para este análisis. En relación a los scores de función cognitiva y su análisis; se analizó 3 estudios randomizados y 2 estudios prospectivos, donde cambios en los valores de los diferentes scores no fueron estadísticamente significativos con el uso o no de inhibidores (Cheng et al., s. f.; Low et al., 2022; Mone et al., 2022; Zhao et al., 2022). Un análisis de subgrupo, con participantes con demencia o deterioro cognitivo temprano, si evidenció cambios en los test de función cognitiva, a favor del uso de inhibidores SGLT2, con una diferencia de medias estandarizada (SMD) = 0,88, IC del 95 %: 0,32–1,44 (Mone et al., 2022; Zhao et al., 2022).

Otro meta-análisis sobre fármacos con efectos hipoglicemiantes y cardioprotectores, evalúa su impacto sobre pacientes con diagnóstico de demencia, deterioro cognitivo o alteraciones en las pruebas de función cognitiva (Seminer et al., 2025a). Aquí incluye 12 estudios para el uso de inhibidores SGLT2 (dapaglifozina, empaglifozina, canaglifozina y ertuglifozina), con una edad promedio de 64.4 años, un rango de seguimiento de 10.1 a 73.2 meses, con un promedio de 31.4 meses, además donde el porcentaje de mujeres fue del 34.9%; y no se encontró un beneficio estadísticamente significativo para una reducción en demencia o deterioro cognitivo (OR, 1,20 [IC del 95 %, 0,67-2,17]). Los estudios analizados van en un rango de publicación desde el 2015 hasta el 2023 y una de las limitantes importantes de la publicación es que 6 del total de estos artículos, no incluyen pacientes diabéticos exclusivamente, además en los estudios la identificación de alteraciones cognitivas está definido como un evento adverso, los cuales fueron muy escasos, no permitiendo un análisis adecuado.

Un estudio de cohorte observacional prospectivo publicado en este año (Osman et al., 2025a), analiza pacientes mayores de 50 años, con 5 o más años de diagnóstico de diabetes mellitus, excluyendo pacientes con algún diagnóstico de demencia, enfermedad de Alzheimer o stroke

previo. Se sumó al tratamiento de base con metformina, el uso de inhibidores SGLT2 (dapaglifozina 5mg, 10mg o empaglifozina 12.5mg, 25mg) o inhibidores DPP4 (vildagliptina 50mg, 100mg o sitagliptina 100mg). Se realizó un seguimiento de 6 meses, con una valoración previa y subsecuente del test cognitivo de MoCA. El grupo de intervención en combinación presentaba una HbA1C 8.48% y el grupo de intervención con metformina sola 9.2%. Las puntuaciones de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), fueron 2.7 más bajas en el grupo de metformina en relación con adultos sanos al inicio del estudio (Osman et al., 2025b). Los pacientes con la intervención en combinación presentaron posterior a los 6 meses, un rendimiento en la evaluación de MoCA similar a los pacientes sin diagnóstico de diabetes y dos puntos superior en relación con la intervención con metformina sola. Este estudio, sin embargo, tiene limitantes como el número limitado de pacientes, 46 con metformina y 36 con la terapia combinada; además no hace diferentes ni especificaciones en relación a la dosis y fármaco utilizado.

En conjunto, la evidencia disponible sobre los inhibidores SGLT2 sugiere un potencial beneficio en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia, aunque los resultados aún no son concluyentes. Estudios de cohorte retrospectivos han mostrado una disminución significativa en la incidencia de demencia (HR 0,68; IC 95 %: 0,50–0,92), mientras que los análisis caso–control no alcanzaron significancia estadística, reforzando la necesidad de interpretar estos hallazgos con cautela ante índices elevados de heterogeneidad (79–87%). Asimismo, los ensayos clínicos y estudios prospectivos no evidenciaron mejoras consistentes en pruebas cognitivas globales, aunque subgrupos con deterioro inicial mostraron beneficios clínicamente relevantes (SMD 0,88; IC 95 %: 0,32–1,44). El metaanálisis más amplio tampoco demostró un efecto significativo en la prevención de demencia (OR 1,20; IC 95 %: 0,67–2,17), limitando la consolidación de esta hipótesis. No obstante, evidencia emergente sugiere posibles beneficios en rendimiento cognitivo en pacientes con diabetes cuando se combinan con

metformina en análisis clínicos a corto plazo. En suma, aunque los SGLT2 representan una terapia prometedora por sus beneficios metabólicos y cardiovasculares, la evidencia respecto a neuroprotección permanece heterogénea y aún insuficiente para recomendaciones definitivas.

b) Agonistas GLP1:

Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en este año (Seminer et al., 2025b), evalúa 10 estudios con el uso de agonistas GLP1, con estudios que van del 2015 al 2024, nueve de los cuales incluyen pacientes exclusivamente con diabetes mellitus. Demostró una reducción en el desarrollo de trastornos cognitivos o demencia con un valor estadísticamente significativo con una media de seguimiento de 35.7 meses (OR, 0,55 [IC del 95%, 0,35-0,86]) valor de P para heterogeneidad = 0,04. En el análisis de subgrupos por tipos de demencia, en relación con demencia vascular se analizaron cinco estudios y no hubo beneficio asociado con el uso de agonistas GLP-1, OR, 0,38 [IC del 95%, 0,18-1,61]; valor de P para heterogeneidad = 0,93. En relación con demencia por Alzheimer, también se analizaron cinco estudios, donde tampoco se encontró beneficio estadísticamente significativo OR, 1.85 [95% CI, 0.52-6.57] para una media de seguimiento de 37.1 meses.

Otra revisión sistemática y meta-análisis publicado en el 2025 (Hui et al., 2025a), analiza población con diabetes mellitus y la aparición de deterioro cognitivo o demencia como objetivo primario, incluyendo el uso de test cognitivos dentro del objetivo secundario. El análisis fue en función de métodos farmacológicos y no farmacológicos (que incluyen dieta y ejercicio) o la combinación de ambas vs placebo. No se incluyeron personas con demencia. Los estudios se realizaron en poblaciones de Norteamérica, Europa, Asia, Oceanía, excluyéndose países de medianos y bajos ingresos. Tres estudios incluyeron agonistas GLP1, los tres estudios de casos y controles de usuarios de GLP-1 frente a aquellos que tomaban otros medicamentos de segunda línea para la diabetes mostraron una reducción del riesgo de demencia (RR = 0,73

[0,54, 0,99], con gran heterogeneidad. Se encontró además que las personas que recibieron agonistas GLP1 versus aquellos con medicamentos para la diabetes de segunda línea durante cinco años presentaron una disminución del 53% en el riesgo de desarrollar demencia y un riesgo reducido de deterioro cognitivo. Un estudio randomizado controlado publicado el año 2022 (Nørgaard et al., 2022) , evaluó 120054 pacientes, englobados entre un análisis de 3 estudios randomizados y una cohorte basada en el registro nacional danés, encontrando en sus resultados, una reducción en la tasa de demencia con el aumento de la exposición a los agonistas del receptor GLP-1 en comparación con otros tratamientos antidiabéticos de segunda línea, en la cohorte nacional con HR 0.89 (0.86-0.93) IC 95% y en lo relacionado con los estudios randomizados, un beneficio en los pacientes randomizados al uso de agonistas GLP1 versus placebo HR: 0,47; IC del 95 %: 0,25–0,86; sin embargo, una limitante importante de este último análisis fue que la identificación de demencia no fue un objetivo sino definida como evento adverso, además de los pocos casos reportados sometidos al análisis. Un análisis post-hoc del estudio REWIND (Cukierman-Yaffe et al., 2020), realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico o ya con un diagnóstico previo y factores de riesgo cardiovascular adicional, encontró que el riesgo de deterioro cognitivo se redujo en un 14 % en aquellos asignados a dulaglutida (HR 0,86, IC 95 % 0,79–0,95; p=0,0018).

La evidencia disponible sobre agonistas del receptor GLP-1 en diabetes tipo 2 muestra un patrón más consistente y robusto de beneficio cognitivo en comparación con otros fármacos antidiabéticos. Los metaanálisis recientes demuestran una reducción significativa en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia (OR =0,55; IC95% 0,35–0,86), particularmente en seguimientos de mediano plazo, aunque sin beneficio claro en análisis específicos para demencia vascular o Alzheimer aisladas, lo que sugiere posibles efectos más globales sobre neuroprotección que sobre patologías definidas. No obstante, persisten limitaciones metodológicas, incluyendo heterogeneidad, ausencia de desenlaces cognitivos primarios en

muchos estudios y sub representación de población de ingresos medios-bajos. En conjunto, el cuerpo de evidencia sugiere que los agonistas GLP-1 constituyen actualmente la terapia antidiabética con mayor señal neuroprotectora.

c) Metformina:

La revisión sistemática y metanálisis publicado por Hui y colaboradores (Hui et al., 2025b), incluyó 31 estudios con metformina. siete estudios que incluían tanto estudios de cohorte como casos y controles no mostraron diferencias significativas en el riesgo de demencia por cualquier causa entre los usuarios de metformina y quienes recibían otros antidiabéticos (RR = 0,94; IC 95%: 0,79–1,13;  $I^2 = 98,4\%$ ). Resultados similares se observaron al comparar a los usuarios de metformina con pacientes no tratados farmacológicamente para la diabetes (RR = 0,84; IC 95%: 0,68–1,03;  $I^2 = 95,0\%$ ), sugiriendo ausencia de un efecto protector global. Aunque algunos estudios de casos y controles mostraron una leve reducción en el riesgo de demencia (RR = 0,92; IC 95%: 0,85–0,99;  $I^2 = 67,7\%$ ), los estudios de cohorte no respaldaron esta asociación. El metaanálisis realizado que incluyó 15 estudios (10 de cohorte y 5 de casos y controles), mostró que el riesgo combinado de demencia o enfermedad de Alzheimer en usuarios de metformina fue de RR = 0,95; IC 95%: 0,84–1,08;  $I^2 = 97,8\%$ , evidenciando una alta heterogeneidad entre los trabajos. Por otro lado, en los estudios que evaluaron el deterioro cognitivo leve como desenlace primario, la metformina tampoco mostró beneficio significativo (RR = 1,03; IC 95%: 0,23–4,57;  $I^2 = 88,5\%$ ). Esta dispersión en los resultados puede atribuirse a diferencias metodológicas, variabilidad en la definición de los desenlaces cognitivos, duración del tratamiento y control de factores confusores como edad, comorbilidades.

Otros estudios muestran la diversidad de resultados en relación con el uso de metformina y su impacto en deterioro cognitivo y demencia. Una revisión que integró múltiples metaanálisis (Enderami et al., 2025), no encontró una asociación global significativa entre el uso de

metformina y la reducción del riesgo de demencia (RR = 0,95; IC 95%: 0,84–1,08), señalando la existencia de alta heterogeneidad metodológica. En contraste, el ensayo MET-FINGER (Barbera et al., 2024), evidenció una disminución significativa del riesgo de deterioro cognitivo (HR = 0,78; IC 95%: 0,61–0,99; p = 0,043) cuando la metformina se combinó con intervenciones intensivas en estilo de vida, sugiriendo un efecto sinérgico preventivo. Por su parte un estudio neuropatológico encontró que los usuarios crónicos de metformina presentaban menor incidencia de demencia (HR = 0,81; IC 95%: 0,68–0,97) y menor carga de tau fosforilada y placas amiloides en autopsias (Sood et al., 2024). De manera complementaria, un análisis de neuroimagen (Nabizadeh et al., 2022), dentro del *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*, mostró una menor atrofia cortical e hipocampal entre los usuarios de metformina ( $\beta = -0,18$ ; p = 0,031), independientemente de la edad o control glucémico. En un enfoque poblacional más amplio (Antal et al., s. f.), a partir de datos del *UK Biobank*, demostraron que la diabetes tipo 2 acelera el envejecimiento cerebral (HR = 1,26; IC 95%: 1,14–1,39), aunque los usuarios de metformina exhibieron un declive cognitivo más lento (HR = 0,83; IC 95%: 0,72–0,95). Finalmente, un estudio identificó que tanto la metformina como los inhibidores de DPP-4 podrían modular la memoria de manera diferencial según el estado cognitivo y el genotipo APOE  $\epsilon 4$  ( $\beta = 0,038$ ; IC 95%: 0,0039–0,072) (C. Wu et al., 2020), reforzando la hipótesis de un efecto neuroprotector condicionado por la susceptibilidad genética y la fase evolutiva de la enfermedad.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la metformina podría ejercer un efecto modulador moderado sobre los mecanismos vasculares, inflamatorios y mitocondriales implicados en la neurodegeneración; sin embargo, su impacto clínico sigue siendo limitado y dependiente de la duración del tratamiento, del control metabólico y de factores genéticos individuales. En general, muestra un efecto protector modesto o nulo cuando se evalúa de manera aislada. Los metaanálisis más amplios no evidencian una reducción significativa del riesgo de demencia ni

de deterioro cognitivo leve, con alta heterogeneidad metodológica que limita la certeza de los hallazgos.

d) Inhibidores DPP4:

Un estudio evaluó el efecto de los inhibidores DPP4, como segunda línea de tratamiento y su impacto sobre deterioro cognitivo (Osman et al., 2025b). Se analizó la función cognitiva en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían solo Metformina frente a aquellos que recibían metformina combinada con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2i). Los autores constataron que quienes usaban la terapia combinada alcanzaron puntuaciones en la prueba MoCA similares a voluntarios sanos, mientras que el grupo con solo metformina obtuvo resultados más bajos; dicha diferencia persistió tras 6 meses de seguimiento. El estudio sugiere que la adición del inhibidor DPP4 (sitagliptina, vildagliptina) a metformina podría ofrecer un efecto protector sobre el deterioro cognitivo leve mediante la modulación metabólica.

Un metaanálisis examinó el impacto de los inhibidores DPP-4 (principalmente sitagliptina, linagliptina y vildagliptina) sobre la función cognitiva en 5 178 pacientes con diabetes tipo 2 (Meng et al., 2023a). El tratamiento con inhibidores DPP-4 se asoció con una mejora en el puntaje global del *Mini-Mental State Examination* (diferencia media = 1,09; IC 95 %: 0,22–1,96;  $p < 0,05$ ) y en las actividades de la vida diaria (0,82; IC 95 %: 0,30–1,34;  $p = 0,002$ ). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, aunque con alta heterogeneidad ( $I^2 = 97\%$ ). La tendencia global mostró menor deterioro cognitivo progresivo en usuarios de inhibidores DPP-4 frente a controles. En conjunto, estos resultados respaldan un posible efecto neuroprotector significativo de los inhibidores DPP-4 probablemente mediado por mecanismos antiinflamatorios y de reducción del estrés oxidativo, relevantes en la fisiopatología del deterioro cognitivo asociado a diabetes tipo 2.

En una cohorte poblacional danesa de adultos mayores ( $\geq 65$  años) con diabetes tipo 2 (Battini et al., 2024), el uso de inhibidores de DPP-4 se relacionó con un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con agonistas de GLP-1 durante un seguimiento de tres años. Tras el ajuste por múltiples covariables, el riesgo permaneció significativo (HR: 1,58; IC95%: 1,22–2,06), mientras que no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de deterioro cognitivo leve. Una limitante de este estudio es su carácter observacional y retrospectivo y que se limita a diagnósticos hospitalarios no ambulatorios, con el sesgo de subdiagnóstico en la patología leve.

Un metaanálisis de seis ensayos clínicos que incluyó 5 178 pacientes analizó sitagliptina, vildagliptina y linagliptina en relación con deterioro cognitivo. Los autores encontraron una mejora significativa en el puntaje MMSE (diferencia media = 1.09; IC95%: 0.22–1.96) y en actividades instrumentales de la vida diaria (diferencia media = 0.82; IC95%: 0.30–1.34). Sin embargo, no se observaron beneficios relevantes en otras pruebas cognitivas ni en actividades de la vida diaria. La heterogeneidad entre estudios fue alta y no se evaluó incidencia de demencia ni se reportaron HR u OR (Meng et al., 2023b).

Un estudio observacional retrospectivo (Jeong et al., 2021), evaluó pacientes con deterioro cognitivo relacionado a Alzheimer y diabetes, encontrando que el uso de inhibidores de DPP-4 se asoció con menor carga cerebral de amiloide medida por PET y con menor deterioro cognitivo longitudinal. Los pacientes tratados con inhibidores DPP-4 mostraron significativamente menor depósito amiloide ( $p \leq 0.01$ ) y menor declive en MMSE ( $p = 0.005$ ) en comparación con diabéticos no tratados.

En síntesis, los inhibidores DPP-4 muestran un posible efecto neuroprotector en diabetes tipo 2, con varios estudios evidenciando mejoras modestas pero significativas en pruebas cognitivas y menor progresión del deterioro, así como hallazgos favorables en biomarcadores como la

carga amiloide. No obstante, la evidencia es altamente heterogénea: mientras sugieren beneficios, análisis poblacionales han señalado incluso un mayor riesgo de demencia frente a terapias comparadoras como los agonistas GLP-1. Estas discrepancias reflejan diferencias en diseño metodológico, características basales de los participantes, duración del tratamiento, comparadores farmacológicos y sensibilidad de los instrumentos diagnósticos. Por ello, aunque los inhibidores DPP-4 representan una alternativa terapéutica potencialmente útil desde el punto de vista cognitivo, la certeza aún es limitada y se requieren ensayos aleatorizados más robustos que permitan clarificar su verdadero impacto sobre el riesgo de deterioro cognitivo y demencia

e) Pioglitazona:

Un meta-análisis donde evaluaron múltiples fármacos hipoglicemiantes, ya analizado en párrafos previos, también incluyó a la pioglitazona (Seminer et al., 2025b). La evidencia randomizada fue escasa y no mostró beneficio cognitivo claro. Específicamente, la aportación de pioglitazona en los ensayos incluidos no mostró diferencia significativa en las puntuaciones cognitivas frente a control en esos estudios. Por lo tanto, este análisis no le atribuye un efecto protector.

f) Dietas:

En cuanto a la intervención dietética, análisis secundarios del estudio FINGER han mostrado que la relación entre la composición de macronutrientes en la dieta (proporción carbohidratos/grasa y consumo de proteínas) y el rendimiento cognitivo puede estar modulada por los niveles de insulina en ayunas. Específicamente, en adultos mayores no diabéticos con riesgo de demencia, una menor proporción de carbohidratos respecto a grasas y un mayor consumo de proteínas se asociaron con mejores resultados cognitivos, y estos efectos fueron más pronunciados en función del estatus de insulina y el genotipo APOE (Norgren et al., 2023).

En relación a diabetes mellitus tipo 2, el estudio de Pujol (Pujol et al., 2024), analiza la relación entre un bajo cociente de ingesta de proteínas/carbohidratos y demencia o deterioro cognitivo. Aquí se analizaron 192 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 todos de 60 años o más, distribuidos en 3 grupos: demencia, deterioro cognitivo temprano o normales. El resultado del análisis plantea una asociación entre el cociente de proteína-carbohidrato por debajo de 0,375 como el umbral óptimo asociado con la presencia de demencia (DE) o deterioro cognitivo leve. Una de las limitantes en este estudio, es su naturaleza no longitudinal, además no de intervención y que por su estructura no permite definir causalidad.

El estudio de Shengdan Pu (Pu et al., 2024), busca evaluar los patrones de alimentación asociados a deterioro cognitivo en diabetes. 481 pacientes, con una edad media de 58 años, donde los 3 patrones definidos fueron: ‘similar a dieta mediterránea’, ‘alto en carne y bajo en verduras’ y un tercero correspondiente a ‘similar al patrón de dieta occidental. El resultado con un OR 0,37 (IC 95%: 0,20-0,68;  $p = 0,002$ ); 6,84 (IC 95%: 3,58-13,10;  $p = < 0,001$ ); y OR 2,48 (IC 95% = 1,38-4,46;  $p = 0,001$ ) respectivamente. Se evidencia una relación de disminución de riesgo con una mayor adherencia de ingesta con el patrón ‘similar a dieta mediterránea’ y un aumento significativo en la probabilidad con el consumo de la dieta ‘alta en carne y baja en verduras’ para el desarrollo de deterioro cognitivo leve.

Lotan y colaboradores, realizaron un estudio, en población mayor de 65 años, longitudinal observacional, en relación a dietas importantes consideradas saludables y su impacto sobre la aparición de demencia o deterioro cognitivo (Lotan et al., 2022); Evaluaron el aspecto cognitivo global, además de la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva y la atención en forma independiente. Los resultados mostraron una tasa más lenta de deterioro en la cognición global y en las funciones ejecutivas al ajustar por factores sociodemográficos relacionados a la dieta mediterránea y la dieta MIND; beneficio que se mantuvo cuando se incluyeron otras

variables como tiempo de evolución de la diabetes, parámetros de laboratorio y la evaluación física principalmente con la dieta mediterránea ya que con la dieta MIND se redujo discretamente ese beneficio. No tuvieron impacto en memoria episódica, lenguaje ni memoria de trabajo. En relación con la dieta DASH no hubo asociación significativa en la cognición global ni en ninguno de sus dominios.

En relación a alimentos ultra procesados, también un estudio, realizado en población mayor de 65 años, residentes en Israel, evalúa su impacto (Weinstein et al., 2022). Aquí se clasificaron a través de cuestionarios los alimentos, según su aporte calórico y su definición como alimentos ultra procesados, bajo los criterios de clasificación NOVA. Se excluyeron pacientes con demencia o deterioro cognitivo y se evaluó cognición global y sus diversos dominios. Se realizó un seguimiento a los pacientes, con una media de  $5,3 \pm 1,5$  años. Se compararon cuartiles superiores vs inferiores, con alta o baja ingesta de alimentos ultraprocesados respectivamente. Durante el período de seguimiento, la función cognitiva global, así como la memoria, el lenguaje y las funciones ejecutivas, disminuyeron significativamente en el grupo con alta ingesta de alimentos ultra procesados correspondientes a más del 31 % de sus calorías totales provenientes de los mismos.

Respecto a los fármacos, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 han mostrado consistentemente una reducción significativa en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en personas con diabetes tipo 2, y estos efectos parecen estar mediados, al menos en parte, por la mejoría de la resistencia a la insulina y la reducción de la hiperinsulinemia (Schwartz et al., 2024). Los meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran que los GLP-1 RA reducen el riesgo de demencia en ensayos clínicos aleatorizados (RR 0,47; IC 95%: 0,25-0,86) y en estudios observacionales, mientras que los SGLT2i también se asocian a una reducción significativa del riesgo (OR 0,41; IC 95%: 0,22-0,76) (*Comparison on cognitive outcomes of*

*antidiabetic agents for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis - Tian - 2023 - Diabetes/Metabolism Research and Reviews - Wiley Online Library, s. f.)* Metformina y DPP-4i presentan resultados más heterogéneos y menos consistentes, con algunos estudios mostrando beneficio y otros sin efecto significativo (*Diabetes, Antidiabetic Medications and Risk of Dementia, s. f.*). (Schwartz et al., 2024).

En cuanto a la dieta, aunque la literatura revisada se centra en fármacos, existe consenso en que la restricción calórica, la dieta mediterránea y la reducción de la carga glucémica pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y, potencialmente, reducir el riesgo de deterioro cognitivo, aunque los datos directos en hiperinsulinemia sin diabetes son limitados (Schwartz et al., 2024). El ejercicio físico regular, especialmente el aeróbico y el de resistencia, mejora la sensibilidad a la insulina y se asocia a mejoría en pruebas cognitivas en poblaciones con diabetes tipo 2 (Schwartz et al., 2024).

El ensayo GRADE, un estudio multicéntrico aleatorizado, comparó diferentes clases de antidiabéticos añadidos a metformina y no encontró diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los grupos, aunque sí se observó que un peor control glucémico (mayor HbA1c) se asocia a peores resultados cognitivos, lo que refuerza la importancia del control metabólico más allá de la elección del fármaco (*Glucose-Lowering Medications, Glycemia, and Cognitive Outcomes: The GRADE Randomized Clinical Trial | Diabetes | JAMA Internal Medicine | JAMA Network, s. f.*).

### 3.3.3 Limitaciones y vacíos

La mayoría de los estudios se basa en análisis secundarios, cohortes retrospectivas o ensayos donde los desenlaces cognitivos no fueron diseñados como objetivos primarios. La heterogeneidad en la definición de deterioro cognitivo, las diferencias en la duración del

tratamiento, el control incompleto de factores confusores y la subrepresentación de poblaciones latinoamericanas limitan la generalización de los hallazgos.

Para avanzar hacia conclusiones definitivas, se requiere:

- Ensayos clínicos aleatorizados con desenlaces cognitivos primarios y biomarcadores neuroimagenológicos (FDG-PET, tau-PET, volumen hipocampal).
- Análisis estratificados por genotipo, particularmente APOE E4, dada la interacción demostrada entre susceptibilidad genética e insulinorresistencia.
- Modelos predictivos multimodales que integren glucemia, inflamación, conectividad cerebral y microbiota.
- Investigaciones en poblaciones de ingresos bajos y medios, donde la carga de diabetes y riesgo de deterioro cognitivo es mayor pero la evidencia es escasa.

La transición hacia una medicina neurometabólica de precisión permitirá identificar subgrupos de pacientes que se beneficien más claramente de determinadas intervenciones farmacológicas o dietéticas. En este contexto, el presente estudio busca contribuir a delinear pilares sobre los cuales deben construirse nuevas estrategias para prevenir la progresión del deterioro cognitivo en personas con diabetes tipo 2.

## **I. CONCLUSIONES**

La evidencia analizada demuestra que la diabetes tipo 2 constituye un estado de profunda disfunción neurometabólica que acelera procesos neurodegenerativos mediante mecanismos convergentes como la resistencia a la insulina cerebral, la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el daño microvascular. Estos procesos alteran la plasticidad sináptica, la utilización de glucosa por las neuronas y la integridad estructural del tejido cerebral, lo que explica de manera consistente la asociación entre diabetes y deterioro

cognitivo. La integración de la literatura confirma que el deterioro cognitivo no es un fenómeno aislado, sino la manifestación clínica de un entorno metabólico y vascular crónicamente alterado.

El análisis de las intervenciones farmacológicas evidencia diferencias significativas entre las distintas clases de antidiabéticos. Los agonistas del receptor GLP-1 muestran la señal neuroprotectora más robusta, con reducciones consistentes en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en metaanálisis y análisis secundarios de ensayos clínicos. Los inhibidores SGLT2 presentan beneficios principalmente en estudios observacionales, aunque la evidencia controlada no confirma estos hallazgos con igual fuerza. En contraste, la metformina y los inhibidores DPP-4 muestran resultados heterogéneos y, en ocasiones, contradictorios, mientras que la pioglitazona carece de evidencia convincente de beneficio cognitivo. Esta revisión permite concluir que, aunque existen indicios de efectos positivos en algunas clases terapéuticas, se requieren estudios con desenlaces cognitivos como objetivo primario para establecer recomendaciones firmes.

En relación con las intervenciones no farmacológicas, especialmente aquellas basadas en la calidad de la alimentación, la evidencia indica que patrones como la dieta mediterránea, una mayor proporción proteína/carbohidrato y la reducción de alimentos ultraprocesados se asocian con menor riesgo de deterioro cognitivo y mejor desempeño en dominios ejecutivos y atencionales. Aunque el cuerpo de evidencia dietética es menor en comparación con el farmacológico, los resultados apoyan la relevancia del estilo de vida como modulador clave del riesgo cognitivo en personas con diabetes tipo 2.

Finalmente, la revisión permite identificar vacíos significativos en la literatura que limitan la certeza de los hallazgos actuales. Destacan la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados con

desenlaces cognitivos primarios, la alta heterogeneidad metodológica entre estudios, la variabilidad en la definición de deterioro cognitivo, la escasa representación de poblaciones de ingresos medios y bajos, y la limitada integración de biomarcadores de neuroimagen y genéticos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de avanzar hacia investigaciones multidominio, con mediciones estandarizadas y metodologías rigurosas, que permitan consolidar la evidencia disponible y orientar estrategias preventivas y terapéuticas más precisas para el deterioro cognitivo asociado a diabetes tipo 2.

## II. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alagiakrishnan, K., & Halverson, T. (2024). Role of Peripheral and Central Insulin Resistance in Neuropsychiatric Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6607. <https://doi.org/10.3390/jcm13216607>

Antal, B., McMahon, L. P., Sultan, S. F., Lithen, A., Wexler, D. J., Dickerson, B., Ratai, E.-M., & Mujica-Parodi, L. R. (s. f.). Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *eLife*, 11, e73138. <https://doi.org/10.7554/eLife.73138>

Arvanitakis, Z., Capuano, A. W., Tong, H., Mehta, R. I., Anokye-Danso, F., Bennett, D. A., Arnold, S. E., & Ahima, R. S. (2024). Associations of Serum Insulin and Related Measures with Neuropathology and Cognition in Older Persons with and without Diabetes. *Annals of neurology*, 95(4), 665-676. <https://doi.org/10.1002/ana.26882>

Barbera, M., Lehtisalo, J., Perera, D., Aspö, M., Cross, M., De Jager Loots, C. A., Falaschetti, E., Friel, N., Luchsinger, J. A., Gavelin, H. M., Peltonen, M., Price, G., Neely, A. S., Thunborg, C., Tuomilehto, J., Mangialasche, F., Middleton, L., Ngandu, T., Solomon, A., & Kivipelto, M. (2024). A multimodal precision-prevention approach combining lifestyle intervention with metformin repurposing to prevent cognitive impairment and disability: The MET-FINGER randomised controlled trial protocol. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16, 23. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01355-x>

Battini, V., Barbieri, M. A., Carnovale, C., Spina, E., Clementi, E., & Sessa, M. (2024). Comparing major and mild cognitive impairment risks in older type-2 diabetic patients: A Danish register-based study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. glucagon-like peptide-1 analogues. *Journal of Neurology*, 271(6), 3417-3425. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12300-9>

Bohlken, J., Jacob, L., & Kostev, K. (2018). Association Between the Use of Antihyperglycemic Drugs and Dementia Risk: A Case-Control Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(2), 725-732. <https://doi.org/10.3233/JAD-180808>

Cheng, H., Zhang, Z., Zhang, B., Zhang, W., Wang, J., Ni, W., Miao, Y., Liu, J., & Bi, Y. (s. f.). Enhancement of Impaired Olfactory Neural Activation and Cognitive Capacity by Liraglutide, but Not Dapagliflozin or Acarbose, in Patients With Type 2 Diabetes: A 16-Week Randomized Parallel Comparative Study. <https://doi.org/10.2337/dc21-2064>

Comparison on cognitive outcomes of antidiabetic agents for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis—Tian—2023—Diabetes/Metabolism Research and Reviews—Wiley Online Library. (s. f.). Recuperado 23 de junio de 2025, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dmrr.3673>

Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Diaz, R., García-Pérez, L.-E., Lakshmanan, M., Bethel, A., Xavier, D., Probstfield, J., Riddle, M. C., Rydén, L., Atisso, C. M., Hall, S., Rao-Melacini, P., Basile, J., Cushman, W. C., Franek, E., Keltai, M., Lanas, F., ... Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet Neurology*, 19(7), 582-590. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30173-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30173-3)

de la Monte, S. M. (2024). Conquering Insulin Network Dysfunctions in Alzheimer's Disease: Where Are We Today? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 101(Suppl 1), S317-S343. <https://doi.org/10.3233/JAD-240069>

Diabetes, antidiabetic medications and risk of dementia: A systematic umbrella review and meta-analysis. (s. f.). <https://doi.org/10.1111/dom.15331>

Ekblad LL, et al. (2017). An 11-Year Follow-up of a Nationally Representative Adult Population Sample. *Diabetes Care*. 2017 Jun, 751-758. <https://doi.org/10.2337/dc16-2001>

Enderami, A., Shariati, B., Zarghami, M., Aliasgharian, A., Ghazaiean, M., & Darvishi-Khezri, H. (2025). Metformin and Cognitive Performance in Patients With Type 2 Diabetes: An Umbrella Review. *Neuropsychopharmacology Reports*, 45(1), e12528. <https://doi.org/10.1002/npr2.12528>

Exploring the link between GLP-1 receptor agonists and dementia: A comprehensive review. (s. f.). <https://doi.org/10.1177/25424823251342182>

Glucose-Lowering Medications, Glycemia, and Cognitive Outcomes: The GRADE Randomized Clinical Trial | Diabetes | JAMA Internal Medicine | JAMA Network. (s. f.). Recuperado 23 de junio de 2025, de <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2833831>

Hei-Man Chow. (2019). Age-Related Hyperinsulinemia Leads to Insulin Resistance in Neurons and Cell-Cycle-Induced Senescence. 22, 1806-1819. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0505-1>

Hui, E. K., Mukadam, N., Kohl, G., & Livingston, G. (2025a). Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 104(3), 627-648. <https://doi.org/10.1177/13872877251319054>

Hui, E. K., Mukadam, N., Kohl, G., & Livingston, G. (2025b). Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 104(3), 627-648. <https://doi.org/10.1177/13872877251319054>

Internacional Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2025. <https://diabetesatlas.org/es/>. (s. f.).

Jeong, S. H., Kim, H. R., Kim, J., Kim, H., Hong, N., Jung, J. H., Baik, K., Cho, H., Lyoo, C. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., Seong, J.-K., & Lee, P. H. (2021). Association of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use and Amyloid Burden in Patients With Diabetes and AD-Related Cognitive Impairment. *Neurology*, *97*(11). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012534>

Laws, S. M., Gaskin, S., Woodfield, A., Srikanth, V., Bruce, D., Fraser, P. E., Porter, T., Newsholme, P., Wijesekara, N., Burnham, S., Doré, V., Li, Q.-X., Maruff, P., Masters, C. L., Rainey-Smith, S., Rowe, C. C., Salvado, O., Villemagne, V. L., Martins, R. N., & Verdile, G. (2017). Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults. *Scientific Reports*, *7*(1), 9766. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09577-4>

Lotan, R., Ravona-Springer, R., Shakked, J., Lin, H.-M., Ouyang, Y., Shahar, D. R., Bezalel, S., Agarwal, P., Dhana, K., Heymann, A., Sano, M., & Schnaider Beerli, M. (2022). Greater intake of the MEDI diet is associated with better cognitive trajectory in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *190*, 109989. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109989>

Low, S., Goh, K. S., Ng, T. P., Moh, A., Ang, S. F., Wang, J., Ang, K., Tang, W. E., Lim, Z., Subramaniam, T., Sum, C. F., & Lim, S. C. (2022). Association Between Use of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors and Cognitive Function in a Longitudinal Study of Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease*, *87*(2), 635-642. <https://doi.org/10.3233/JAD-215678>

Meng, J., Yan, R., Zhang, C., Bai, X., Yang, X., Yang, Y., Feng, T., & Liu, X. (2023a). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*, 22, 219. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01985-y>

Meng, J., Yan, R., Zhang, C., Bai, X., Yang, X., Yang, Y., Feng, T., & Liu, X. (2023b). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*, 22, 219. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01985-y>

Mone, P., Lombardi, A., Gambardella, J., Pansini, A., Macina, G., Morgante, M., Frullone, S., & Santulli, G. (2022). Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care*, 45(5), 1247-1251. <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>

Mui, J. V., Zhou, J., Lee, S., Leung, K. S. K., Lee, T. T. L., Chou, O. H. I., Tsang, S. L., Wai, A. K. C., Liu, T., Wong, W. T., Chang, C., Tse, G., & Zhang, Q. (2021). Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors vs. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitors for New-Onset Dementia: A Propensity Score-Matched Population-Based Study With Competing Risk Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 747620. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.747620>

Nabizadeh, F., Kankam, S. B., Balabandian, M., Hashemi, S. M., Sharifkazemi, H., & Rostami, M. R. (2022). Metformin use and brain atrophy in nondemented elderly individuals with diabetes. *Experimental Gerontology*, 166, 111890. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111890>

Nance, N., Gilsanz, P., Karter, A. J., Finertie, H., Schmittdiel, J. A., An, J., Adams, A. S., Oshiro, C., Cassidy-Bushrow, A. E., Krahe-Dombrowski, S., Yassin, M., Lin, S., Izadian, K., O'Connor, P. J., & Neugebauer, R. (2025). GLP-1RA comparative effectiveness against

dementia onset relative to other antidiabetic medications in a large, multi-site cohort of patients with type 2 diabetes. *Alzheimer's & Dementia*, 21(9), e70621. <https://doi.org/10.1002/alz.70621>

Nørgaard, C. H., Friedrich, S., Hansen, C. T., Gerds, T., Ballard, C., Møller, D. V., Knudsen, L. B., Kvist, K., Zinman, B., Holm, E., Torp-Pedersen, C., & Mørch, L. S. (2022). Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, 8(1), e12268. <https://doi.org/10.1002/trc2.12268>

Norgren, J., Sindi, S., Matton, A., Kivipelto, M., & Kåreholt, I. (2023). APOE-Genotype and Insulin Modulate Estimated Effect of Dietary Macronutrients on Cognitive Performance: Panel Analyses in Nondiabetic Older Adults at Risk of Dementia. *The Journal of Nutrition*, 153(12), 3506-3520. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.09.016>

Osman, S. T., Purba, W., Daramola, O., Amin Bhuiyan, M. M. A., Nwaiwu, J., Fowowe, M., Wang, J., Hamdy, N. A., Agami, M. A., El-Feky, A. Y., El-Khordagui, L. K., Mechref, Y. S., & El-Yazbi, A. F. (2025). Positive impact of DPP-4 or SGLT2 inhibitors on mild cognitive impairment in type 2 diabetes patients on metformin therapy: A metabolomic mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 182, 117771. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117771>

Proietti, R., Rivera-Caravaca, J. M., López-Gálvez, R., Harrison, S. L., Marín, F., Underhill, P., Shantsila, E., McDowell, G., Vinciguerra, M., Davies, R., Giebel, C., Lane, D. A., & Lip, G. Y. H. (2023). Cerebrovascular, Cognitive and Cardiac Benefits of SGLT2 Inhibitors Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Type 2 Diabetes Mellitus: Results from a

Global Federated Health Network Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 2814.  
<https://doi.org/10.3390/jcm12082814>

Pu, S., Xu, Y., Tong, X., Zhang, Y., Sun, X., & Gao, X. (2024). Correlation of dietary inflammation index and dietary pattern with mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion*, 71(4), 152-162.  
<https://doi.org/10.1016/j.endien.2024.01.008>

Pujol, A., Sanchis, P., Tamayo, M. I., Godoy, S., Andrés, P., Speranskaya, A., Espino, A., Estremera, A., Rigo, E., Amengual, G. J., Rodríguez, M., Ribes, J. L., Gomila, I., Grases, F., González-Freire, M., & Masmiquel, L. (2024). Association of Low Protein-to-Carbohydrate Energy Ratio with Cognitive Impairment in Elderly Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients*, 16(22), 3888. <https://doi.org/10.3390/nu16223888>

Schwartz, S. S., Herman, M. E., Tun, M. T. H., Barone, E., & Butterfield, D. A. (2024). The double life of glucose metabolism: Brain health, glycemic homeostasis, and your patients with type 2 diabetes. *BMC Medicine*, 22, 582. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03763-8>

Seminer, A., Mulihano, A., O'Brien, C., Krewer, F., Costello, M., Judge, C., O'Donnell, M., & Reddin, C. (2025a). Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, 82(5), 450.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0360>

Seminer, A., Mulihano, A., O'Brien, C., Krewer, F., Costello, M., Judge, C., O'Donnell, M., & Reddin, C. (2025b). Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, 82(5), 450-460.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0360>

Siao, W.-Z., Lin, T.-K., Huang, J.-Y., Tsai, C.-F., & Jong, G.-P. (2022). The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 19(3), 14791641221098168. <https://doi.org/10.1177/14791641221098168>

Sood, A., Capuano, A. W., Wilson, R. S., Barnes, L. L., Kapasi, A., Bennett, D. A., & Arvanitakis, Z. (2024). Metformin, age-related cognitive decline, and brain pathology. *Neurobiology of aging*, 133, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.10.005>

Weinstein, G., Vered, S., Ivancovsky-Wajcman, D., Ravona-Springer, R., Heymann, A., Zelber-Sagi, S., Shahar, D. R., & Beeri, M. S. (2022). Consumption of Ultra-Processed Food and Cognitive Decline among Older Adults With Type-2 Diabetes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 78(1), 134-142. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac070>

Willette, A. A., Bendlin, B. B., Starks, E. J., Birdsill, A. C., Johnson, S. C., Christian, B. T., Okonkwo, O. C., La Rue, A., Hermann, B. P., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Sager, M. A., & Asthana, S. (2015). Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 72(9), 1013. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0613>

World Obesity Federation. *World Obesity Atlas 2025*. London: World Obesity Federation, 2025. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>. (s. f.).

Wu, C., Ouk, M., Wong, Y. Y., Anita, N. Z., Edwards, J. D., Yang, P., Shah, B. R., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Kapral, M. K., MacIntosh, B. J., Rabin, J. S., Black, S. E., & Swardfager, W. (2020). Relationships between memory decline and the use of metformin or DPP4 inhibitors in people with type 2 diabetes with normal cognition or Alzheimer's disease, and the role

APOE carrier status. *Alzheimer's & Dementia*, 16(12), 1663-1673.

<https://doi.org/10.1002/alz.12161>

Wu, C.-Y., Iskander, C., Wang, C., Xiong, L. Y., Shah, B. R., Edwards, J. D., Kapral, M. K., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Masellis, M., Swartz, R. H., Cogo-Moreira, H., MacIntosh, B. J., Rabin, J. S., Black, S. E., Saskin, R., & Swardfager, W. (2023). Association of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*, 46(2), 297-304. <https://doi.org/10.2337/dc22-1705>

Youn, Y. J., Kim, S., Jeong, H.-J., Ah, Y.-M., & Yu, Y. M. (2024). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 73, 101131. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2024.101131>

Zhao, Y., Zhang, R., & Wang, S. (2022). Effect of Dapagliflozin Combined with Cognitive Behavior Training on Quality of Life and Cognitive Function in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Mild Cognitive Impairment. *Iranian Journal of Public Health*, 51(6), 1251-1258. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i6.9668>

Zoe Arvanitakis MD. (2024). Associations of Serum Insulin and Related Measures With Neuropathology and Cognition in Older Persons With and Without Diabetes. 2024, 9