



<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10938>

# Perfil cognitivo temprano en adultos con características compatibles con diabetes tipo 3: estudio piloto

## Early cognitive profile in adults with characteristics compatible with type 3 diabetes: pilot study.

Víctor Hugo Córdova Pluma,<sup>1</sup> Diana Gutiérrez Buenabad,<sup>2</sup> Pamela Morán Nogueira,<sup>3</sup> Edgar Omar Herrera Cognos,<sup>4</sup> José Enrique Cruz Aranda<sup>5</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de adultos con sospecha de diabetes tipo 3, identificar subpruebas cognitivas vulnerables y explorar la relación entre cognición y depresión.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal y descriptivo de un proyecto mayor orientado a caracterizar el perfil cognitivo y emocional en pacientes con límites de edad de 55 y 75 años y sospecha de diabetes mellitus tipo 3. El análisis solo incluye los datos correspondientes a la evaluación basal, sin intervención alguna. Se aplicaron el NEUROPSI para la evaluación cognitiva y la escala de Hamilton (HAM-17) para síntomas depresivos. Se calcularon descriptivos, dominios cognitivos compuestos, subpruebas vulnerables (menos de 10 puntos) y correlaciones de Spearman entre cognición y síntomas depresivos.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 50 adultos en relación con el desempeño cognitivo global y se encontraron en parámetros de normalidad; esto sin dejar de lado que se identificaron subpruebas vulnerables en atención compleja, codificación verbal y visual, evocación y funciones ejecutivas. Los dominios compuestos mostraron valores en de en normalidad, aunque con tendencia a la vulnerabilidad en funciones ejecutivas y de codificación. Los análisis correlacionales exploratorios no evidenciaron asociaciones significativas entre el puntaje total de la escala HAM-17 y la cognición global ni los dominios compuestos; sin embargo, la gravedad de los síntomas depresivos se asoció con el desempeño en subpruebas específicas de memoria y funciones ejecutivas.

**CONCLUSIONES:** Si bien la cognición global se preserva, los participantes tuvieron vulnerabilidades selectivas en procesos de atención, memoria y ejecutivos, consistentes con modelos recientes de resistencia a la insulina cerebral. Estos hallazgos preliminares subrayan la importancia de las evaluaciones neurocognitivas detalladas en individuos con características de diabetes tipo 3 y justifican la necesidad de estudios posteriores, con muestras más amplias y diseño longitudinal.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus; diabetes tipo3; resistencia a la insulina; deterioro cognitivo; depresión.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe cognitive performance and depressive symptoms in a preliminary group of adults with suspected type 3 diabetes, identify vulnerable cognitive subtests, and explore the relationship between cognition and depression.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational, cross-sectional, descriptive study of a larger project aimed at characterizing the cognitive and emotional profile in patients aged between 55 and 75 years with suspected type 3 diabetes mellitus. The analysis only includes data from the baseline assessment, without any intervention. The NEUROPSI was used for cognitive assessment and the Hamilton scale (HAM-17) for depressive

<sup>1</sup>Médico internista, unidad de neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Psicóloga, titular de la Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>3</sup>Maestra en psicología clínica, coordinadora de Psicología Clínica, unidad de neurociencias, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

<sup>4</sup>Doctorado en neurociencias del comportamiento, coordinador del área de neurometría de la unidad de neurociencias, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

<sup>5</sup>Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

### ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6105-3980>  
<https://orcid.org/0009-0008-7222-4210>  
<https://orcid.org/0000-0003-4978-9930>

**Recibido:** enero 2026

**Aceptado:** febrero 2026

### Correspondencia

Víctor Hugo Córdova Pluma  
vhcordova@huggocordova.org

**Este artículo debe citarse como:** Córdova-Pluma VH, Gutiérrez-Buenabad D, Morán-Nogueira P, Herrera-Cognos EO, Cruz-Aranda JE. Perfil cognitivo temprano en adultos con características compatibles con diabetes tipo 3: estudio piloto. Med Int Méx 2026; 42: e10938.

symptoms. Descriptives, composite cognitive domains, vulnerable subtests (less than 10 points), and Spearman correlations between cognition and depressive symptoms were calculated.

**RESULTS:** Fifty adults were studied in relation to overall cognitive performance and were found to be within normal parameters; however, vulnerable subtests were identified in complex attention, verbal and visual coding, recall, and executive functions. The composite domains showed values within the normal range, although with a tendency toward vulnerability in executive and coding functions. Exploratory correlational analyses did not reveal significant associations between the total HAM-17 scale score and global cognition or composite domains; however, the severity of depressive symptoms was associated with performance on specific memory and executive function subtests.

**CONCLUSIONS:** Although global cognition is preserved, participants had selective vulnerabilities in attention, memory, and executive processes, consistent with recent models of cerebral insulin resistance. These preliminary findings underscore the importance of detailed neurocognitive assessments in individuals with type 3 diabetes characteristics and justify the need for further studies with larger samples and longitudinal designs.

**KEYWORDS:** Diabetes mellitus; Type 3 diabetes; Insulin resistance; Cognitive impairment; Depression.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales problemas de salud pública mundial, con prevalencia en continuo aumento, sobre todo en países de ingresos medios, como México. Además de sus complicaciones metabólicas, vasculares y sistémicas, la diabetes mellitus tipo 2 se asocia, consistentemente, con deterioro cognitivo, incremento en el riesgo de demencia y alteraciones neurobiológicas progresivas.<sup>1,2,3</sup> Los estudios recientes muestran que el riesgo de deterioro cognitivo leve o demencia es entre 1.2 y 1.6 veces mayor en los diabéticos tipo 2, incluso después de controlar por factores cardiovasculares tradicionales.<sup>4</sup>

En los últimos años ha cobrado relevancia el concepto de resistencia a la insulina cerebral, entendido como la alteración en la señalización de insulina en el sistema nervioso central. Este fenómeno se ha relacionado con un metabo-

lismo disminuido de la glucosa, disfunción mitocondrial, neuroinflamación y déficit en la plasticidad sináptica, procesos que afectan de manera particular al hipocampo y la corteza prefrontal.<sup>5,6,7</sup> A partir de esta evidencia, diversos autores han propuesto el término de diabetes tipo 3 para describir un estado de resistencia a la insulina en el cerebro asociado con deterioro cognitivo progresivo y cambios neuropatológicos similares a los observados en la enfermedad de Alzheimer.<sup>8,9,10</sup>

Los análisis sistemáticos de neuroimagen y biomarcadores muestran alteraciones en los receptores de insulina, menor captación de la glucosa cerebral y patrones de conectividad anormales en personas con diabetes mellitus tipo 2 o con resistencia a la insulina central, incluso en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>6,11,12</sup> De manera complementaria, la evidencia histopatológica indica que la disfunción de la vía IR-IRS-PI3K y la disminución en la señalización



de la proteína que juega un papel decisivo en el crecimiento y desarrollo y en la regulación de los efectos de la hormona del crecimiento en el cuerpo (IGF-1) contribuyen a la acumulación de proteína tau y  $\beta$ -amiloide, así como a la disminución en la integridad sináptica.<sup>13</sup>

En población latinoamericana, la caracterización de la diabetes tipo 3 ha comenzado a discutirse recientemente como un modelo integrador entre metabolismo, envejecimiento cerebral y neurodegeneración. Las revisiones actuales destacan que la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central podría explicar, en parte, la alta carga de deterioro cognitivo en personas con larga evolución de diabetes mellitus tipo 2, particularmente cuando coexisten procesos inflamatorios crónicos y aumento del estrés oxidativo.<sup>9,14</sup>

En el ámbito clínico son múltiples los estudios que han documentado que los dominios cognitivos más afectados en personas con diabetes mellitus tipo 2 o con resistencia a la insulina central son los de atención compleja, la velocidad de procesamiento, la memoria episódica y diversas funciones ejecutivas.<sup>4,15,16,17</sup> Estas alteraciones pueden manifestarse, incluso, en ausencia de deterioro cognitivo global, lo que subraya la importancia de utilizar métodos sensibles para su detección temprana.

El NEUROPSI Atención y Memoria, desarrollado y estandarizado en población hispanohablante, permite evaluar de manera breve y efectiva diversos dominios cognitivos relevantes, incluidos la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, con normas ajustadas por edad y escolaridad.<sup>18</sup> La escala de Hamilton para depresión (HAM-17) es ampliamente utilizada para cuantificar los síntomas depresivos en contextos clínicos y de investigación.<sup>19</sup> La relevancia de evaluar síntomas depresivos en esta población radica en que la depresión es de alta prevalencia en personas con diabetes y se asocia con peor desempeño

cognitivo y mayor deterioro de las alteraciones neuropsicológicas.<sup>20,21,22</sup>

A pesar de estas evidencias, los estudios que describan el perfil cognitivo y emocional en población mexicana, con características compatibles con diabetes tipo 3, son muy escasos. La falta de datos locales limita la comprensión de la manifestación clínica y neuropsicológica de este fenómeno metabólico en grupos con alta prevalencia de diabetes, como la población mexicana.

En este contexto, la investigación que aquí se comunica se plantea como un estudio piloto, derivado de un proyecto mayor orientado a caracterizar el deterioro cognitivo asociado con la diabetes tipo 3. El objetivo de esta fase inicial fue: describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de pacientes adultos con características compatibles con diabetes tipo 3, mediante la aplicación del NEUROPSI y la escala de Hamilton. Este análisis preliminar busca identificar patrones cognitivos sutiles, subpruebas vulnerables y posibles asociaciones entre cognición y estado emocional, con el fin de generar hipótesis y bases para futuras investigaciones con muestras más amplias.

Con base en lo anterior y en los pocos estudios que describan el perfil cognitivo y emocional en población mexicana con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, resulta necesario generar evidencia preliminar que permita identificar patrones neuropsicológicos potencialmente relacionados con este estado metabólico. En este sentido, la investigación aquí publicada se concibe como un estudio piloto que busca describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en una muestra inicial de pacientes con sospecha de diabetes tipo 3, aplicando instrumentos neuropsicológicos estandarizados y culturalmente validados. Los objetivos específicos del estudio se describen enseguida.

## Objetivos

El objetivo general de este estudio piloto fue: describir el perfil cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de adultos con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, mediante la aplicación del NEUROPSI y la escala de depresión de Hamilton. De manera específica, se buscó caracterizar el rendimiento cognitivo global y por dominios, aplicando las puntuaciones normalizadas del NEUROPSI; identificar subpruebas con rendimiento vulnerable en los dominios evaluados. Además, examinar de forma exploratoria la relación entre los síntomas depresivos y el desempeño cognitivo, tanto a nivel global como por dominios y en las subpruebas identificadas como vulnerables.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y descriptivo de un proyecto mayor orientado a caracterizar el perfil cognitivo y emocional en pacientes con sospecha de diabetes mellitus tipo 3. El análisis solo incluye los datos correspondientes a la evaluación basal, sin intervención alguna.

*Criterios de inclusión:* adultos con límites de edad de 55 y 75 años y con al menos tres años de escolaridad formal, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con una evolución mínima de 15 años, capaces de comprender y firmar el consentimiento informado, y que completaron íntegramente la evaluación neuropsicológica y emocional diseñada para esta fase basal del proyecto. *Criterios de exclusión:* individuos con antecedentes de enfermedades neurológicas mayores: evento vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico moderado o agudo, epilepsia o enfermedad de Parkinson, con diagnóstico previo de trastorno neurocognitivo mayor, consumo actual de sustancias psicoactivas o trastornos psiquiátricos graves no controlados. Además, los pacientes con alteraciones sensoriales significativas (visuales o auditivas) que pudieran interferir

con la adecuada aplicación de las pruebas cognitivas o con la calidad de los datos obtenidos.

### Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI atención y memoria

Se utilizó el NEUROPSI atención y memoria, un conjunto de pruebas neuropsicológicas breves, estandarizadas, en población hispanohablante que evalúa: orientación, atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuoperceptuales y lenguaje. Para este estudio se utilizaron las puntuaciones normalizadas por edad y escolaridad y los puntajes por subpruebas y dominios. Las variables de dominio se calcularon como el promedio de las subpruebas correspondientes, siguiendo las recomendaciones del instrumento.

### Síntomas depresivos: escala de depresión de Hamilton (HAM-17)

Se administró la *Hamilton Depression Rating Scale* en su versión de 17 ítems, ampliamente utilizada en investigación y práctica clínica para cuantificar la gravedad de los síntomas depresivos. Para los análisis se empleó la puntuación total y su conversión a percentiles según los criterios clínicos.

### Procedimiento

Los participantes se evaluaron en una sesión única, presencial, con duración aproximada de 60 a 90 minutos. La sesión fue conducida por personal adiestrado en neuropsicología clínica, siguiendo el protocolo institucional. Se registraron datos sociodemográficos básicos (edad, sexo, escolaridad, peso, talla, lateralidad) y se aplicaron el NEUROPSI y la escala de Hamilton. Posteriormente, las puntuaciones se capturaron en una base de datos y se verificó la consistencia interna de los registros.

Para el análisis del desempeño cognitivo se construyeron dominios compuestos a partir de las



subpruebas del NEUROPSI, mediante el cálculo de promedios aritméticos por área funcional. El dominio de orientación se conformó con las subpruebas de orientación en tiempo, espacio y persona. El dominio de atención incluyó dígitos progresivos, cubos progresivos, detección visual y auditiva y series sucesivas. El dominio de memoria de trabajo se integró con las tareas de dígitos regresivos y cubos regresivos. El dominio de codificación agrupó las subpruebas de curva de memoria, pares asociados con la fase de aprendizaje, memoria lógica, copia de la figura de Rey y reconocimiento de caras. El dominio de evocación incluyó la de pares asociados, la memoria lógica diferida, la evocación de la figura de Rey y el reconocimiento de caras diferido. Finalmente, el dominio de funciones ejecutivas se conformó con las subpruebas de clasificación de fluidez verbal semántica, fonológica y no verbal, función motora y las condiciones de tiempo y aciertos del Stroop. Además, se identificaron como “subpruebas vulnerables” las que en el promedio grupal se situaron por debajo de la media poblacional (puntajes normalizados menores de 10, considerando una media de 10 y una desviación estándar de 3).

#### Análisis estadístico

Para todas las variables sociodemográficas, cognitivas y emocionales se hicieron análisis descriptivos. Las puntuaciones del NEUROPSI se describieron mediante medias y desviaciones estándar.

Se generaron perfiles cognitivos por dominio y se identificaron las subpruebas con desempeño por debajo de la media poblacional.

La relación entre síntomas depresivos (puntuación de Hamilton) y el desempeño cognitivo global, por dominios y subpruebas vulnerables, se evaluó mediante coeficientes de correlación de Spearman debido al tamaño de muestra pequeño y a la naturaleza no paramétrica de

los datos.

Se elaboraron tablas descriptivas, gráficas de perfil cognitivo y un mapa de calor de correlaciones.

Todos los análisis se procesaron en R versión 4.4.1.

#### RESULTADOS

La muestra se integró con 50 participantes adultos, con edad promedio de 67.6 años (DE  $\pm$  9.6). La escolaridad media fue de 13.0 años (DE  $\pm$  4.0). En características antropométricas, la talla promedio fue de 158.6 cm (DE  $\pm$  7.4) y el peso promedio de 69.7 kg (DE  $\pm$  11.8). Respecto al sexo, la muestra estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres (35 de 50). Todos los participantes tuvieron lateralidad diestra. Las características sociodemográficas de los participantes se encuentran en el **Cuadro 1**.

El desempeño cognitivo global, evaluado mediante la puntuación total normalizada del NEUROPSI, se ubicó en límites normativos ( $m = 88.8$ , DE  $\pm 15.6$ ), aunque con una amplitud considerable en los valores observados, lo que refleja heterogeneidad interindividual en el funcionamiento cognitivo.

Al analizar el rendimiento por dominios cognitivos, las puntuaciones promedio se situaron cercanas a la media poblacional esperada (media teórica = 10, DE  $\pm$  3) en todos los dominios evaluados. Los valores medios se ubicaron entre 9.2

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de los participantes.

Variable	Media (DE)
Edad (años)	68.89 (9.87)
Escolaridad (años)	13.84 (3.96)
Talla (cm)	158.74 (6.24)
Peso (kg)	71.54 (11.84)

y 9.8, con desviaciones estándar moderadas. El dominio de funciones ejecutivas mostró la media más baja ( $m = 9.23$ ,  $DE \pm 1.14$ ), mientras que los dominios de atención y memoria de trabajo tuvieron medias ligeramente superiores (**Cuadro 2**). En conjunto, estos resultados sugieren un perfil cognitivo globalmente conservado a nivel de dominios amplios.

### Subpruebas con rendimiento vulnerable

A pesar del rendimiento normativo a nivel de dominios, el análisis de subpruebas específicas permitió identificar un conjunto de tareas con puntuaciones promedio consistentemente más bajas, concentradas en el rango normal-bajo. En particular, la fluidez no verbal tuvo la media más baja ( $m = 6.97$ ,  $DE \pm 2.61$ ), seguida de las tareas de series sucesivas, codificación de pares asociados, codificación de la figura compleja de rey y evocación de pares asociados. Estas subpruebas mostraron, además, una mayor variabilidad, lo que indica diferencias individuales relevantes en procesos de atención, ejecutivos y mnésicos finos. **Cuadro 3**

### Síntomas depresivos

Los síntomas depresivos, evaluados mediante la escala de depresión de Hamilton, mostraron una puntuación promedio de 14.9 ( $DE \pm 7.6$ ), correspondiente a un rango de síntomas leves a moderados. El percentil promedio se ubicó en

**Cuadro 2.** Descriptores de las puntuaciones normalizadas de NEUROPSI

Dominio	Media (DE)	Mínimo-máximo
Orientación	9.31 (1.84)	1.67-11.83
Atención	9.83 (1.52)	5.60-12.50
Memoria de trabajo	9.83 (2.17)	6.35-15.65
Codificación	9.53 (1.84)	3.20-13-14
Evocación	9.73 (1.45)	5.71-13.43
Funciones ejecutivas	9.23 (1.14)	5.71-11.00

**Cuadro 3.** Subpruebas cognitivas vulnerables

Subprueba	Media (DE)	Mínimo-máximo
Series sucesivas	7.29 (3.61)	1.00-17.10
Pares asociados (codificación)	7.65 (2.36)	2.30-12.00
Figura de Rey (codificación)	7.89 (4.78)	1.00-17.10
Pares asociados (evocación)	8.07 (2.44)	1.90-13-00
Reconocimiento de caras	7.95 (2.85)	2.00-14.20
Fluidez no verbal	6.97 (2.61)	1.00-13.40

Se reportan medias, desviaciones estándar y clasificación cualitativa del rendimiento.

valores intermedios, con una dispersión amplia, lo que sugiere la coexistencia en la muestra de distintos niveles de daño afectivo. **Cuadro 3**

### Relación entre síntomas depresivos y desempeño cognitivo

Las correlaciones de Spearman revelaron asociaciones significativas entre el rendimiento cognitivo global y algunos dominios específicos. En particular, el puntaje total del NEUROPSI se correlacionó de manera positiva y moderada con el dominio de funciones ejecutivas ( $\rho = 0.43$ ,  $p = 0.002$ ) y con el dominio de codificación ( $\rho = 0.31$ ,  $p = 0.026$ ), lo que indica que un mejor desempeño global se asocia, principalmente, con procesos ejecutivos y de adquisición de nueva información.

El dominio de atención mostró una correlación fuerte con la subprueba de series sucesivas ( $\rho = 0.68$ ,  $p < 0.001$ ), lo que respalda la coherencia interna del dominio construido. Asimismo, se observaron asociaciones consistentes entre subpruebas de memoria dentro de los dominios de codificación y evocación, como la correlación entre el dominio de codificación y la codificación de la figura de Rey ( $\rho = 0.74$ ,  $p < 0.001$ ).

En relación con los síntomas depresivos, no se identificaron asociaciones significativas con el rendimiento cognitivo global ni con gran parte



de los dominios cognitivos. Sin embargo, se observó una correlación negativa moderada entre la puntuación de Hamilton y la subprueba de codificación de pares asociados ( $\rho = -0.40$ ,  $p = 0.004$ ), lo que sugiere que más síntomas depresivos podrían vincularse con un menor desempeño en procesos específicos de aprendizaje verbal.

La matriz de correlaciones entre dominios cognitivos, subgrupos vulnerables y síntomas depresivos puede consultarse en el **Cuadro 4**. El patrón global de asociaciones se representa de manera visual en el *heatmap* de correlaciones de Spearman (**Figura 1**), donde se observa un agrupamiento funcional entre los dominios cognitivos y asociaciones débiles entre los síntomas depresivos y gran parte de las variables cognitivas.

En conjunto, los resultados muestran que aunque el rendimiento cognitivo global y por dominios permanece en límites de normalidad, el análisis por subpruebas revela un patrón de vulnerabilidad en procesos cognitivos específicos, particularmente en tareas que demandan control ejecutivo, atención secuencial y codificación mnésica. Asimismo, los síntomas depresivos, si bien no se asociaron de manera robusta con el desempeño cognitivo global, sí tuvieron relaciones puntuales con subpruebas específicas de memoria verbal, lo que sugiere una interacción compleja entre afecto y cognición.

Estos hallazgos, obtenidos en una muestra preliminar, aportan evidencia de la importancia de hacer evaluaciones neuropsicológicas detalladas en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 3 porque los perfiles globales pueden ocultar alteraciones sutiles, pero clínicamente relevantes. En la siguiente sección se discuten estos resultados a la luz de la bibliografía actual, sus posibles mecanismos neurobiológicos y sus implicaciones clínicas y metodológicas para estudios posteriores de mayor alcance.

## DISCUSIÓN

Este estudio aporta evidencia preliminar del perfil neuropsicológico en pacientes con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, un constructo que ha adquirido relevancia recientemente debido al creciente cuerpo de investigaciones que vinculan la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central con deterioro cognitivo y riesgo de neurodegeneración.<sup>5,7</sup> Si bien la muestra es pequeña, los hallazgos permiten identificar patrones cognitivos que podrían representar manifestaciones tempranas de afectación cerebral relacionada con procesos metabólicos.

En la muestra aquí estudiada, los puntajes compuestos por dominios derivados del NEUROPSI permanecieron en límites de normalidad, lo que sugiere un perfil cognitivo global conservado. Sin embargo, varias subpruebas vinculadas con atención compleja, codificación verbal y visual, evocación y funciones ejecutivas mostraron medias por debajo de la puntuación poblacional esperada. Este tipo de vulnerabilidad selectiva coincide con la evidencia reciente que indica que, en etapas iniciales de resistencia a la insulina central o diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, pueden observarse alteraciones discretas en atención, memoria episódica y funciones ejecutivas, incluso cuando la cognición global permanece intacta.<sup>23,24,25</sup>

El patrón observado en este estudio es coherente con modelos neurobiológicos contemporáneos que describen cómo la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central afecta vías esenciales para la plasticidad sináptica y la regulación de redes fronto-hipocampales, particularmente las implicadas en la memoria episódica y el control ejecutivo. Los estudios en humanos y modelos animales han demostrado que la disfunción de la señalización insulinérgica afecta de manera preferente al hipocampo y la corteza prefrontal, estructuras fundamentales para los dominios

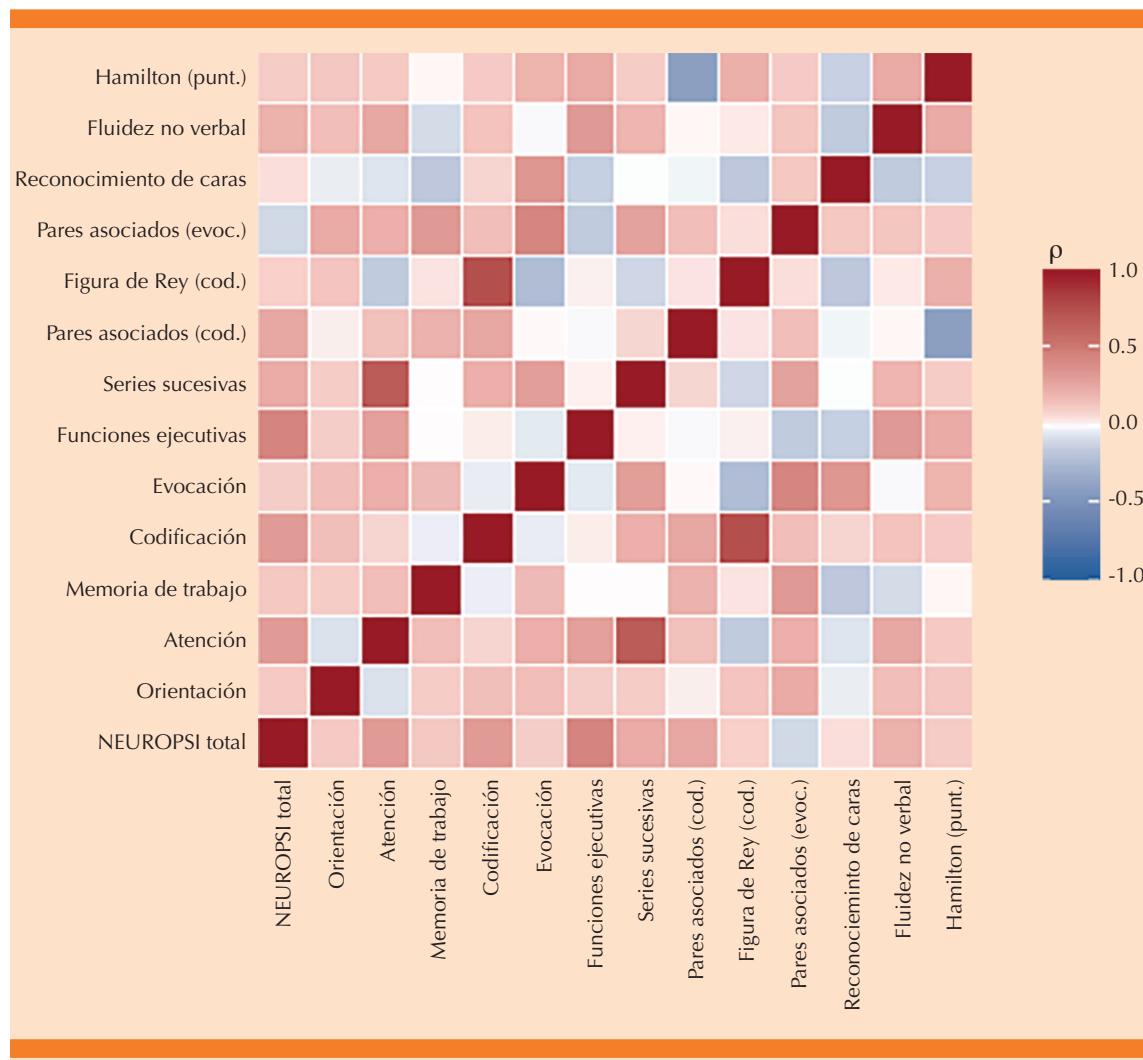
**Cuadro 4.** Matriz de correlaciones entre dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y síntomas depresivos

Variable	NEUROPSI total	Orientación	Atención	Memoria de trabajo	Codificación	Evocación	Funciones ejecutivas	Series sucesivas	Pares asociados (codificación)	Figura de Rey (codificación)	Pares asociados (evocación)
NEUROPSI total	-										
Orientación	0.12	-									
Atención	0.32*	-0.07	-								
Memoria de trabajo	0.13	0.11	0.17	-							
Codificación	0.31*	0.16	0.08	-0.03	-						
Evocación	0.11	0.16	0.23	0.18	-0.04	-					
Funciones ejecutivas	0.43**	0.11	0.30*	0.00	0.02	-0.04	-				
Series sucesivas	0.24	0.11	0.68***	0.01	0.23	0.30*	0.02	-			
Pares asociados (codificación)	0.25	0.02	0.15	0.22	0.26	0.01	-0.01	0.08	-		
Figura de Rey (codificación)	0.10	0.14	-0.15	0.05	0.74***	-0.22	0.02	-0.10	0.04	-	
Pares asociados (evocación)	-0.10	0.25	0.23	0.33*	0.16	0.43**	-0.15	0.29*	0.16	0.06	-
Reconocimiento de caras	0.06	-0.03	-0.06	-0.16	0.08	0.34*	-0.14	-0.00	-0.02	-0.16	0.13
Fluidez no verbal	0.22	0.17	0.26	-0.09	0.15	-0.01	0.33*	0.21	0.01	0.03	0.14
Hamilton (puntuación)	0.12	0.13	0.12	0.01	0.12	0.21	0.25	0.11	-0.40*	0.22	0.12
Hamilton (percentil)	0.13	0.06	-0.12	0.01	0.03	-0.13	-0.07	-0.17	0.07	-0.01	-0.04

Correlaciones de Spearman entre puntajes compuestos de dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y la puntuación de depresión (HAM-17). Nota. Coeficientes  $p$  de Spearman.  $p < .05$ ,  $*p < .01$ ,  $**p < .001$ . Se muestra la matriz triangular inferior.

cognitivos vulnerables aquí identificados.<sup>12,26</sup> El deterioro sutil en estos dominios podría representar un marcador temprano de daño neurocognitivo asociado con diabetes tipo 3.

En relación con la síntomas depresivos, el análisis exploratorio no mostró asociaciones significativas con el rendimiento cognitivo global ni con gran parte de los dominios compuestos



**Figura 1.** Matriz de correlaciones de Spearman entre dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y síntomas depresivos.

del NEUROPSI. No obstante, se identificaron correlaciones específicas entre la gravedad de los síntomas depresivos y el desempeño en subpruebas particulares de memoria verbal, especialmente pares asociados, así como con medidas de funciones ejecutivas. Este patrón sugiere que la depresión podría ejercer un efecto modulador selectivo en procesos cognitivos específicos, más que en el funcionamiento cognitivo general, particularmente en contextos de vulnerabilidad metabólica cerebral.

Estos hallazgos son consistentes con la evidencia reciente que indica que la depresión en pacientes con diabetes o resistencia a la insulina se asocia, preferentemente, con alteraciones en la memoria episódica y el control ejecutivo, influidas por mecanismos de inflamación sistémica de bajo grado, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y alteraciones en la señalización de la insulina en circuitos fronto-límbicos.<sup>26,27</sup> En estudios longitudinales se señala que la coexistencia de síntomas depresivos y alteraciones

metabólicas incrementa el riesgo de deterioro cognitivo futuro, aun cuando las manifestaciones cognitivas iniciales sean sutiles.<sup>28,29</sup>

En este sentido, la ausencia global de asociaciones robustas, junto con las correlaciones puntuales en subpruebas específicas, refuerza la necesidad de asumir la depresión no solo como una comorbilidad emocional, sino como un posible factor que interactúa con mecanismos neurobiológicos compartidos en la diabetes tipo 3.

Este estudio tiene implicaciones importantes. Primero: refuerza la necesidad de evaluaciones neuropsicológicas detalladas en individuos con diabetes de larga evolución o con características compatibles con resistencia a la insulina cerebral, aun cuando el rendimiento global permanezca en parámetros normales. Segundo, sugiere que la identificación temprana de subpruebas vulnerables podría ayudar a detectar perfiles cognitivos en riesgo, antes de que se manifiesten deterioros mayores. Por último, destaca la urgencia de ampliar la investigación a la población mexicana, donde la carga de diabetes es alta y son pocas las investigaciones centradas en la diabetes tipo 3 como constructo neuro-metabólico.

Entre las limitaciones del estudio destacan: el diseño transversal, la ausencia de un grupo control y la falta de mediciones metabólicas específicas o biomarcadores de resistencia insulinérgica central. No obstante, la naturaleza exploratoria del estudio permite generar hipótesis relevantes para investigaciones posteriores.

En conjunto, los resultados sugieren que la diabetes tipo 3 podría asociarse con alteraciones cognitivas sutiles en dominios específicos, incluso antes de que se manifieste un deterioro cognitivo global. Este tipo de investigación es fundamental para replantear al cerebro como un órgano blanco en la diabetes y para desa-

rrollar estrategias de detección e intervención tempranas.

## REFERENCIAS

1. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia* 2020; 63 (1): 3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
2. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015; 38 (10): 1868-75. <https://doi.org/10.2337/dc15-0491>
3. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; 55: 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
4. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report. *Lancet* 2020; 396 (10248): 413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
5. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
6. Reid G, Sargent B, Bauermeister S, Adler A, et al. A systematic review of in vivo brain insulin resistance biomarkers in humans. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 2025; 12: 100125. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2025.100125>
7. de Galan BE. Diabetes and brain disorders, a new role for insulin? *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 163: 105775. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105775>
8. Chapple B, Bayliss E, Woodfin S, Smith M, et al. Type 3 diabetes: linking insulin resistance to cognitive decline. *Diseases* 2025; 13 (11): 359. <https://doi.org/10.3390/diseases13110359>
9. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
10. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
11. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritzsche A, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 2016; 96 (4): 1169-209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>
12. Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, Capuano AW, et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Aging and Disease* 2023; 15 (4). <https://doi.org/10.14336/ad.2023.0814>



13. Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122 (4): 1316-38. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
14. Pluma VHC, Campos VZ, Weber FLR, Jardines RC, et al. Una nueva propuesta: diabetes tipo 3, una revisión narrativa. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2025; 23 (1): 52-8. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032025000100052](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032025000100052)
15. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19 (9): 758-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
16. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública Mex*. 2023;65(supl 1):S163-S168. <https://doi.org/10.21149/14832>
17. Liao X, Chen Y, Li J, et al. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Biomedicines* 2025; 13 (2): 473.
18. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5 (5): 413-33.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurol Neurol Psychiatry* 1960; 23 (1): 56-62.
20. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes. *J Affect Disord* 2020; 274: 397- 404.
21. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29 (2): 147-55. <https://doi.org/10.1016/j.genhospsych.2006.11.005>
22. Chow YY, Rajendran T, de Boer IH, et al. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment, and dementia in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109813.
23. Kan W, et al. A review of type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Front Endocrinol* 2025; 16: 1624472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1624472>
24. Biswas R, et al. Associations of diabetes and insulin resistance with cognitive decline and dementia. *Diabetes Metab Res Rev* 2025; 41 (2): e3576. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1624472>
25. Zeidan O, Jaragh N, Tama M, et al. Insulin Resistance and Cognitive Decline: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (16): 8078.
26. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018; 14 (3): 168-81. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
27. Orquera AGM. Resistencia insulínica y enfermedad de Alzheimer. *Scientific Sapiens Med J* 2025; 3 (1): 1-12.
28. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 591-604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
29. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72 (6): 612-19. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0082>