



AÑO 2025
VOL. XX
ISSN 1816-8450



Artículo de revisión

Deterioro Neurocognitivo en Adultos Mayores con Diabetes Mellitus desde un enfoque de género

Neurocognitive Impairment in Older Adults with Diabetes Mellitus from a Gender Perspective

Yuniel Abreu Hernández ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2611-8045>

Daimara Barrera León ² <https://orcid.org/0009-0007-6088-5380>

Jorge Luis Lorente Montiel ³ <https://orcid.org/0009-0007-9956-0583>

¹Hospital General Camilo Cienfuegos. Servicio de Medicina Interna. Sancti-Spíritus. Cuba.

² Hospital General Camilo Cienfuegos. Servicio de Geriátría. Sancti-Spíritus. Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas. Sancti-Spíritus. Cuba.

* Autor para la correspondencia (email): yunielabreu20@gmail.com

Cómo citar este artículo: Abreu Hernández Y, Barrera León D, Lorente Montiel JL. Deterioro Neurocognitivo en Adultos Mayores con Diabetes Mellitus con enfoque de género. GerolInfo-Revista de Gerontología y Geriátría. 2025; 20:e331.

RESUMEN:

Introducción: La diabetes mellitus (DM) y el deterioro neurocognitivo (DNC) en adultos mayores representan un desafío de salud pública de magnitud creciente. La literatura científica ha destacado la necesidad de incorporar un enfoque de género para discernir las disparidades en la prevalencia, fisiopatología, expresión clínica y abordaje entre hombres y mujeres.

Objetivo: Realizar una revisión exhaustiva de la evidencia científica sobre la asociación entre DM y DNC en adultos mayores, que integra la perspectiva de género y utilizando la terminología del DSM-5.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science y Cochrane Library (2015-2024) utilizando descriptores MeSH/DeCS relacionados con DM, DNC, género y envejecimiento. Se priorizaron revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de cohorte.

Resultados: La DM es un factor de riesgo potente para todo el espectro de DNC. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen enfermedad vascular cerebral, resistencia a insulina central, neuroinflamación e hipoglucemias. El análisis de género revela que las mujeres con DM tienen mayor riesgo de demencia vascular, atribuible a privación estrogénica posmenopáusica, mayor carga de factores de riesgo cardiometabólicos y determinantes sociales como menor reserva cognitiva. Los hombres muestran patrones diferenciales con afectación más temprana de dominios ejecutivos.

Conclusiones: La incorporación del enfoque de género es esencial y debe traducirse en cribado cognitivo obligatorio con instrumentos sensibles a dominios no mnésicos, estrategias de prevención personalizadas, optimización del control glucémico, y políticas que aborden inequidades de género.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Trastornos Neurocognitivos; Anciano; Disparidades en el Estado de Salud; Factores Sexuales; Factores de Género.

ABSTRACT:

Introduction: Diabetes mellitus (DM) and neurocognitive impairment (NCI) in older adults represent a growing public health challenge. The scientific literature has highlighted the need to incorporate a gender perspective to identify disparities in prevalence, pathophysiology, clinical expression, and management between men and women.



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación

Objective: To conduct a comprehensive review of the scientific evidence on the association between DM and NCI in older adults, integrating a gender perspective and using DSM-5 terminology.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library (2015–2024) using MeSH/DeCS keywords related to DM, NCD, gender, and aging. Systematic reviews, meta-analyses, and cohort studies were prioritized.

Results: DM is a potent risk factor for the entire spectrum of NCD. Pathophysiological mechanisms include cerebrovascular disease, central insulin resistance, neuroinflammation, and hypoglycemia. Gender analysis reveals that women with DM have a higher risk of vascular dementia, attributable to postmenopausal estrogen deprivation, a higher burden of cardiometabolic risk factors, and social determinants such as lower cognitive reserve. Men show differential patterns with earlier involvement of executive domains.

Conclusions: Incorporating a gender perspective is essential and should result in mandatory cognitive screening with instruments sensitive to non-memory domains, personalized prevention strategies, optimization of glycemic control, and policies that address gender inequalities.

Keywords: Diabetes Mellitus; Neurocognitive Disorders; Elderly; Health Disparities; Sexual Factors; Gender Factors.

INTRODUCCIÓN:

El envejecimiento demográfico a escala global es un fenómeno irreversible que conlleva una reconfiguración epidemiológica hacia la predominancia de las enfermedades crónicas no transmisibles. Entre ellas, la diabetes mellitus (DM) y los síndromes demenciales destacan por su alta prevalencia, su impacto devastador en la calidad de vida, su capacidad para generar dependencia y su enorme costo socioeconómico. Se proyecta que el número de personas con diabetes en el mundo se elevará a 783 millones para el año 2045, y una proporción significativa de este grupo será adulta mayor. Paralelamente, la demencia afecta a aproximadamente 55 millones de personas, cifra que se triplicará para el 2050, convirtiéndose en una de las principales causas de discapacidad en la vejez. ⁽¹⁾



La confluencia de estas dos pandemias no es fortuita. Un corpus sustancial de evidencia epidemiológica de alto nivel, derivada de estudios de cohorte prospectivos y meta-análisis, ha establecido de manera consistente que la DM constituye un factor de riesgo independiente y de gran magnitud para el desarrollo de deterioro neurocognitivo (DNC), hasta incrementar el riesgo de demencia por todas las causas entre un 50 % y un 100 %. ⁽²⁾ Esta asociación trasciende la mera coincidencia estadística y se encuentra sustentada por una red de mecanismos fisiopatológicos profundamente entrelazados que incluyen, pero no se limitan a, el daño vascular macro y microcirculatorio, la disfunción endotelial cerebral, la resistencia a la insulina a nivel del sistema nervioso central, la activación de cascadas proinflamatorias y pro-oxidantes, y la exacerbación de patologías neurodegenerativas primarias como la enfermedad de Alzheimer.⁽³⁾

Sin embargo, durante décadas, la investigación en este campo operó bajo un paradigma mayoritariamente androcéntrico o neutral en cuanto al género, que homogeneizó los datos y obvió el análisis de las potenciales diferencias basadas en el sexo y el género. El sexo se refiere a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (composición hormonal, cromosomas), mientras que el género alude a los roles, comportamientos, actividades identidades y oportunidades socialmente construidas que una sociedad considera apropiadas para hombres y mujeres.⁽⁴⁾ Ambos son determinantes críticos de la salud que influyen en la susceptibilidad a las enfermedades, su presentación clínica, el acceso a los servicios de salud y los desenlaces.

Recientemente, ha emergido un cuerpo de evidencia robusto que sugiere que las mujeres con DM podrían enfrentar una vulnerabilidad particularmente aumentada para desarrollar DNC en comparación con sus contrapartes masculinas. ⁽⁵⁾ Esta disparidad parece ser el resultado de una tormenta perfecta de factores biológicos (como la pérdida del efecto neuroprotector de los estrógenos tras la menopausia y un perfil cardiometabólico más adverso) y factores psicosociales y de género (como una menor educación formal en las generaciones de mujeres ancianas actuales, una mayor prevalencia de depresión, una mayor expectativa de vida con discapacidad, y roles de cuidado que often anteponen las necesidades de otros a las propias).⁽⁶⁾



Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión es realizar una revisión exhaustiva de la evidencia científica sobre la asociación entre DM y DNC en adultos mayores, que integra la perspectiva de género y utilizando la terminología del DSM-5.

MÉTODOS

Se utilizará el marco nosológico del DSM-5 para garantizar precisión terminológica en los diagnósticos. ⁽⁷⁾ Se analizarán en profundidad los mecanismos fisiopatológicos, las diferencias epidemiológicas y clínicas basadas en sexo/género, y se derivarán implicaciones concretas para la prevención, el cribado, el diagnóstico y el manejo terapéutico personalizado en geriatría.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. La ventana temporal de publicación se limitó a artículos publicados entre enero de 2015 y mayo de 2024, para captar la evidencia más reciente. La estrategia de búsqueda se construyó utilizando una combinación de descriptores controlados (términos MeSH y DeCS) y palabras de texto libre, adaptados a cada base de datos. Los conceptos centrales combinados mediante operadores booleanos (AND, OR) fueron: ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Type 2 Diabetes") AND ("Cognitive Dysfunction" OR "Dementia" OR "Neurocognitive Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment") AND ("Aged" OR "Elderly" OR "Aging") AND ("Sex Factors" OR "Gender Identity" OR "Sex Characteristics" OR "Health Status Disparities").

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios de cohortes prospectivas y estudios transversales de gran tamaño muestral. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español. Los criterios de exclusión fueron: estudios con poblaciones pediátricas o de adultos jóvenes (<60 años), artículos que no desglosaran los resultados por sexo y/o género, editoriales, cartas al editor y estudios de caso.

Los resultados de la búsqueda fueron exportados al gestor de referencias Mendeley para eliminar duplicados. Inicialmente, la selección se realizó mediante el cribado de títulos y resúmenes por parte de dos investigadores de forma independiente. Los artículos que cumplían los criterios fueron recuperados a texto completo y evaluados en profundidad para su inclusión definitiva. Las discrepancias se resolvieron por consenso o con la intervención de un tercer



investigador. De los estudios incluidos, se extrajo información relevante sobre autoría, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, características de la población, principales hallazgos en la asociación DM-DNC y resultados específicos desglosados por sexo y género.

Dada la naturaleza narrativa de esta revisión y la heterogeneidad en los diseños de los estudios y las medidas de resultado, no se realizó una meta-análisis cuantitativa. En su lugar, los hallazgos fueron sintetizados de manera crítica y organizada temáticamente para ofrecer una visión integral del estado del arte, haciendo especial énfasis en las disparidades relacionadas con el sexo y el género, los mecanismos fisiopatológicos y las implicaciones clínicas. El marco nosológico utilizado para la clasificación del deterioro cognitivo se basó en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5).

DESARROLLO:

Diabetes Mellitus y Deterioro Neurocognitivo: Precisiones Nosológicas y Criterios Diagnósticos (DSM-5).

Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor: Consideraciones Especiales

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos heterogéneos caracterizados por la presencia de hiperglucemia crónica, resultante de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos. ⁽⁸⁾ Su diagnóstico en el adulto mayor se basa en los mismos criterios bioquímicos que en poblaciones más jóvenes: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6.5\%$, glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, o presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia junto con una glucemia al azar ≥ 200 mg/dL. ⁽⁸⁾ No obstante, su interpretación en la geriatría requiere matices cruciales. La prevalencia de la DM se incrementa drásticamente con la edad y afecta a más del 20% de los mayores de 75 años. ⁽⁹⁾ Además, el envejecimiento por si mismo se asocia con cambios fisiopatológicos que solapan con la diabetes, como un aumento de la resistencia a la insulina, una disminución de la masa y función de las células beta pancreáticas, y un incremento de la adiposidad visceral. La presentación clínica en el anciano puede ser atípica o oligosintomática, lo que retrasa su diagnóstico. Asimismo, los objetivos de control glucémico



deben ser individualizados, priorizando la seguridad (evitación de hipoglucemias) sobre el control intensivo, especialmente en pacientes frágiles, pluripatológicos o con expectativa de vida limitada. ⁽⁹⁾

El Continuo del Deterioro Neurocognitivo: Del DSM-IV al DSM-5

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5) introdujo un cambio paradigmático en la conceptualización de los trastornos cognitivos, reemplazando el término genérico "demencia" por la categoría más amplia y precisa de Trastorno Neurocognitivo (TNC). ⁽⁷⁾ Este cambio busca capturar de mejor manera el espectro continuo del deterioro cognitivo, incluyendo fases prodrómicas y leves que eran pobremente definidas en el DSM-IV. El DSM-5 distingue dos entidades principales:

- Trastorno Neurocognitivo Menor (TNCm): Se caracteriza por la presencia de un declive cognitivo modesto evidenciado por reocupación del individuo, un informante cercano o el clínico respecto a un deterioro leve en una o más áreas cognitivas (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales-motoras o cognición social); y pequeño déficit en el rendimiento en tests neuropsicológicos estandarizados, típicamente situándose entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media normativa para su edad y nivel educativo. Criterio fundamental es que estos déficits no interfieren con la independencia en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), como manejar finanzas, tomar medicación compleja o conducir. El individuo puede requerir esfuerzos compensatorios o estrategias para mantener su independencia, pero no depende de otros. ⁽⁷⁾ El TNCm representa un estado de alto riesgo para la progresión a demencia, con una tasa de conversión anual que varía entre el 10 % y el 15 %. ⁽¹⁰⁾
- Trastorno Neurocognitivo Mayor (TNCM): Constituye lo que coloquialmente se denomina demencia. Implica un declive cognitivo significativo que se caracteriza por un déficit sustancial en el rendimiento cognitivo (usualmente por debajo de 2-3 desviaciones estándar de la norma) en uno o más dominios; y que estos déficits cognitivos son suficientemente graves para interferir con la independencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), como bañarse, vestirse, alimentarse o usar el baño. La persona requiere asistencia o supervisión para funcionar de manera segura. ⁽⁷⁾



Una de las mayores contribuciones del DSM-5 es la obligatoriedad de especificar la etiología probable o confirmada del TNC, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas directas. Las etiologías más relevantes en el contexto de la DM son la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad Cerebrovascular (Trastorno Neurocognitivo Mayor Vascular), los Cuerpos de Lewy, la Frontotemporal y la etiología Mixta (usualmente Alzheimer + Vascular)

La DM2 es un factor de riesgo establecido para la mayoría de estas etiologías, pero su asociación es particularmente fuerte con el TNCM Vascular y con la enfermedad de Alzheimer, contribuyendo frecuentemente a una patología mixta.⁽¹¹⁾

Mecanismos Fisiopatológicos que Vinculan la DM con el DNC: Una Perspectiva Multifactorial

La relación entre la DM y el DNC es bidireccional y sus mecanismos son sinérgicos y multifacéticos. La hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina actúan como desencadenantes centrales de una cascada de eventos que dañan directa e indirectamente la estructura y función cerebral.

Daño Vascular Cerebral (Macro y Microangiopatía)

Este es quizás el mecanismo más directo y evidente. La DM acelera el proceso de aterosclerosis en las grandes arterias (macroangiopatía), lo que incrementa el riesgo de estenosis carotídea, enfermedad cardioembólica e infartos cerebrales macrovasculares clínicos o silentes.⁽¹²⁾ Sin embargo, el daño más característico y prevalente es a nivel de la microvasculatura cerebral (microangiopatía). La hiperglucemia crónica induce:

- **Disfunción Endotelial:** Reduce la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador, y promueve un estado proinflamatorio y protrombótico en la pared de los capilares cerebrales.⁽¹²⁾
- **Engrosamiento de la Membrana Basal:** Hace más rígidas y menos permeables a las pequeñas arteriolas y capilares, lo cual dificulta el intercambio de nutrientes y oxígeno entre la sangre y el parénquima cerebral.⁽¹²⁾



- Alteración de la Autorregulación Cerebral: La capacidad de los vasos cerebrales para mantener un flujo sanguíneo constante ante cambios en la presión arterial se ve comprometida, lo que deja al cerebro más vulnerable a la isquemia ante episodios de hipotensión. ⁽¹²⁾

Las consecuencias clínicas de esta microangiopatía diabética son visibles en la neuroimagen como Infartos Lacunares (pequeños infartos subcorticales), leucoaraiosis (alteración de la señal de la sustancia blanca periventricular y subcortical, que evidencia isquemia crónica, desmielinización y gliosis), y microhemorragias cerebrales. Este conjunto de hallazgos, conocido como enfermedad de pequeños vasos cerebrales, es un sustrato anatómico fundamental para el Trastorno Neurocognitivo Vascular y es un contribuyente mayoritario a los casos de demencia mixta. ⁽¹³⁾

Resistencia a la Insulina Cerebral y Neurodegeneración Tipo Alzheimer
El cerebro es un órgano metabólicamente activo y sensible a la insulina. La insulina juega un papel crucial en la plasticidad sináptica, la supervivencia neuronal, la neurotransmisión y la regulación del metabolismo energético cerebral.⁽¹⁴⁾ En la DM, se desarrolla resistencia a la insulina a nivel del sistema nervioso central. Esto significa que las neuronas se vuelven menos responsivas a las señales de la insulina. Las consecuencias son profundas:

- Alteración del Metabolismo del Amiloide: La señalización de la insulina regula la actividad de enzimas clave que procesan la Proteína Precursora de Amiloide (APP). La resistencia a la insulina favorece la vía amiloidogénica, leading to una acumulación excesiva de péptidos beta-amiloide y la formación de placas seniles. ⁽¹⁵⁾
- Hiperfosforilación de la Proteína Tau: La insulina regula la actividad de quinasas y fosfatasas que modulan el estado de fosforilación de la proteína tau. La resistencia a la insulina promueve su hiperfosforilación, lo que lleva a la desestabilización de los microtúbulos axónicos y a la formación de ovillos neurofibrilares. ⁽¹⁵⁾
- Disfunción Sináptica y Pérdida Neuronal: La señalización insulinérgica es vital para la formación y mantenimiento de las sinapsis. Su alteración conduce a disfunción sináptica,



deficits en la neurotransmisión (especialmente colinérgica) y, eventualmente, a muerte neuronal.⁽¹⁵⁾

Este mecanismo es la base de la hipótesis de la "Diabetes Tipo 3", que postula que la enfermedad de Alzheimer sería una forma de diabetes cerebral, caracterizada por una resistencia a la insulina y un déficit energético localizados en el cerebro.⁽¹⁶⁾

Estrés Oxidativo e Inflamación Sistémica Crónica

La DM es un estado de estrés oxidativo y inflamación crónica de bajo grado.

- **Estrés Oxidativo:** La hiperglucemia genera un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) que supera la capacidad antioxidante de las células. Estas ROS dañan los lípidos de las membranas neuronales (peroxidación lipídica), las proteínas y el ADN, leading to disfunción mitocondrial y apoptosis neuronal.⁽¹⁷⁾
- **Inflamación Sistémica:** El tejido adiposo visceral, particularmente expandido en la DM, secreta una serie de adipocitoquinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, leptina) y reduce la producción de adiponectina, que es antiinflamatoria. Este torrente de citoquinas inflamatorias puede traspasar la barrera hematoencefálica o activar las células endoteliales cerebrales, con la consiguiente neuroinflamación.⁽³²⁾ La microglía (células inmunitarias del cerebro) se activa de forma crónica, y perpetúa el daño neuronal mediante la liberación de más citoquinas y especies reactivas.⁽¹⁸⁾

Hipoglucemias Severas y Recurrentes

Este es un mecanismo iatrogénico, pero de gran relevancia clínica. Los episodios de hipoglucemia severa, especialmente aquellos que requieren asistencia de terceros, son más frecuentes en adultos mayores con diabetes debido a factores como la polifarmacia, la insuficiencia renal asociada a la edad y regímenes de tratamiento excesivamente intensivos. La hipoglucemia priva al cerebro de su combustible principal (la glucosa), que conduce a una crisis energética que puede resultar en daño neuronal directa, especialmente en regiones vulnerables como el hipocampo y la corteza cerebral. Los episodios repetidos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DNC a largo plazo, deficits cognitivos acumulativos y un mayor volumen de hiperintensidades de la sustancia blanca.⁽¹⁹⁾



Enfoque de Género en la Intersección DM-DNC: Disparidades en Riesgo, Mecanismos y Manifestaciones

El análisis de la relación DM-DNC a través de la lente del género revela diferencias sustanciales que han sido históricamente subestimadas. Lejos de ser una población homogénea, hombres y mujeres experimentan y expresan esta comorbilidad de manera distinta.

Disparidades Epidemiológicas:

Un Riesgo Aumentado en la Mujer. La evidencia más robusta y consistente señala que las mujeres con DM tienen un exceso de riesgo de desarrollar demencia en comparación con los hombres con DM. Un meta-análisis pivotal de Chatterjee et al. (2016) que agrupó datos de 2.3 millones de personas encontró que la DM se asociaba con un riesgo relativo un 19 % mayor de demencia vascular y un 14 % mayor de enfermedad de Alzheimer en mujeres comparado con los hombres. ⁽⁵⁾ Otros estudios longitudinales han confirmado este hallazgo, y sugieren que la diabetes podría "anular" la ventaja de supervivencia y la relativa protección cognitiva que las mujeres suelen disfrutar sobre los hombres en edades avanzadas. ⁽²⁰⁾ En contraste, mientras los hombres con DM también tienen un riesgo elevado de DNC comparado con hombres sin diabetes, la magnitud de este exceso de riesgo es menor que el observado en las mujeres diabéticas. ⁽²⁰⁾

Mecanismos Fisiopatológicos Específicos por Sexo

Esta disparidad epidemiológica encuentra su explicación en una compleja interacción de factores biológicos (sexo) y psicosociales (género).

- Factores Biológicos (Sexo):
 - Deprivación Estrogénica Postmenopáusica: Los estrógenos ejercen potentes efectos neuroprotectores: potencian la plasticidad sináptica, mejoran la utilización cerebral de glucosa, tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y modulan favorablemente el perfil lipídico y la función endotelial. ⁽²¹⁾ La menopausia marca un punto de inflexión crítico, donde la abrupta caída en los niveles de estradiol conduce a una aceleración del envejecimiento cerebral y a un



- empeoramiento del control metabólico en mujeres con predisposición a la diabetes. Esta pérdida de un escudo neuroprotector natural coincide temporalmente con el período de mayor incidencia de DM, lo que crea una "tormenta perfecta" que explica gran parte del exceso de riesgo en la mujer. ⁽²¹⁾
- Perfil Cardiometabólico Más Adverso: Las mujeres con DM a menudo presentan una carga más severa de factores de riesgo cardiometabólico comparados con los hombres con DM. Tienen una mayor prevalencia de obesidad central (asociada a un mayor riesgo cardiovascular), niveles más altos de triglicéridos, niveles más bajos de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), y una mayor tendencia a la hipertensión arterial. ⁽²¹⁾ Esta constelación de factores, conocida como síndrome metabólico, acelera el daño vascular cerebral descrito anteriormente.
 - Factores Psicosociales y de Género:
 - Reserva Cognitiva: En las cohortes de adultos mayores actuales, las mujeres a menudo tuvieron menos acceso a la educación formal y a ocupaciones intelectualmente estimulantes comparado con los hombres. La reserva cognitiva se refiere a la resiliencia cerebral frente a la patología; una menor reserva implica que un menor grado de daño cerebral se manifestará clínicamente como deterioro. Por lo tanto, las mujeres con DM pueden "cruzar el umbral" clínico del DNC más rápidamente que los hombres con un nivel similar de patología. ⁽²²⁾
 - Acceso y Calidad de la Atención Sanitaria: Existen sesgos de género documentados en el manejo de la DM y sus factores de riesgo. Estudios indican que las mujeres tienen menos probabilidades de recibir tratamiento intensivo con estatinas o aspirina, y sus objetivos de control glucémico e hipertensivo son menos frecuentemente alcanzados. ⁽²³⁾ Además, los roles de género tradicionales a menudo posicionan a la mujer como cuidadora principal, lo que puede llevarla a descuidar su propia salud, posponer consultas médicas y tener un peor adherencia a los tratamientos. ⁽²⁴⁾
 - Depresión y Aislamiento Social: La depresión es un factor de riesgo independiente para la demencia y es más prevalente en mujeres con DM que en hombres con la misma condición. La viudedad y el aislamiento social, también más comunes en



las mujeres de edad muy avanzada, exacerbaban tanto el riesgo de depresión como el de declive cognitivo. ⁽²⁴⁾

Manifestaciones Clínicas y Perfiles Neuropsicológicos Diferenciales

El perfil del DNC asociado a DM puede presentar matices diferenciales según el sexo:

- Mujeres: El patrón de deterioro suele estar más influenciado por la afectación vascular y fronto-subcortical. Esto se traduce en déficits más prominentes en velocidad de procesamiento mental, atención compleja y función ejecutiva (planificación, flexibilidad mental, memoria de trabajo). La memoria episódica puede estar relativamente preservada en las fases iniciales comparado con un patrón típico de Alzheimer. ⁽²⁵⁾
- Hombres: Si bien también sufren el impacto vascular, algunos estudios sugieren que pueden mostrar un patrón más mixto, donde los déficits en memoria episódica son más evidentes desde el inicio, y siguieren una superposición más fuerte con un perfil de tipo Alzheimer. ⁽²⁶⁾ También pueden mostrar una afectación más temprana de dominios relacionados con la función ejecutiva.

Implicaciones para la Prevención, Cribado, Diagnóstico y Manejo con Enfoque de Género

El reconocimiento de estas disparidades debe traducirse en acciones concretas en la práctica clínica geriátrica.

Prevención Primaria y Secundaria con Perspectiva de Género

- Control de Factores de Riesgo: El manejo agresivo de la glucemia, la presión arterial y la dislipidemia desde edades medias es crucial para ambos sexos. Sin embargo, las estrategias deben ser diferenciadas:
 - En mujeres, el enfoque debe ser particularmente intensivo en el período de la perimenopausia y posmenopausia temprana, debido al impacto de la transición hormonal. La terapia de reemplazo hormonal puede ser un tema a discutir de manera individualizada, mediante la evaluación de riesgos y beneficios. ⁽²⁷⁾
 - En hombres, debe hacerse especial hincapié en el abandono del tabaquismo y el control de la hipertensión, factores de riesgo tradicionalmente más prevalentes en ellos. ⁽²⁷⁾



- Intervenciones en Estilo de Vida: La promoción de la dieta Mediterránea o DASH, el ejercicio físico aeróbico regular (caminata rápida, natación) combinado con entrenamiento de fuerza, y la estimulación cognitiva (lectura, juegos de mesa, aprendizaje de nuevas habilidades) son pilares fundamentales para construir reserva cognitiva. Esto es especialmente crítico para las mujeres con menor educación formal.

(28)

Cribado y Diagnóstico con Sensibilidad de Género

- Cribado Universal: La evaluación cognitiva debe ser una parte obligatoria del control rutinario de todo adulto mayor con DM. Esto debe realizarse al menos anualmente con instrumentos breves pero sensibles.
- Elección de Instrumentos: Es vital utilizar tests que evalúen múltiples dominios cognitivos, no solo la memoria. El Montreal Cognitive Assessment (MoCA) suele ser más sensible que el Mini-Mental State Examination (MMSE) para detectar déficits ejecutivos y de velocidad de procesamiento característicos del DNC asociado a diabetes y más prevalentes en mujeres.⁽²⁹⁾
- Evaluación Integral: La valoración debe ir más allá de los tests e incluir una historia clínica detallada que explore el contexto de género: nivel educativo, ocupación previa, red de apoyo social, rol de cuidadora, presencia de sintomatología depresiva o ansiosa, y barreras para el autocuidado.⁽³⁰⁾

Manejo y Tratamiento Personalizado

- Control Glucémico Individualizado: El principio rector en geriatría es "primero, no dañar". Los objetivos de HbA1c deben ser menos estrictos (7,5 % - 8,5 %) en adultos mayores frágiles o con comorbilidades significativas, para minimizar el riesgo de hipoglucemias severas, las cuales son particularmente peligrosas para la cognición y la seguridad (riesgo de caídas), especialmente en mujeres que viven solas.⁽³¹⁾
- Farmacoterapia: La elección de agentes antidiabéticos debe considerar sus efectos extra-glicémicos. Algunos fármacos como los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 han demostrado beneficios cardiovasculares y podrían tener efectos



neuroprotectores indirectos. La metformina sigue siendo de primera línea, pero existe un debate en curso sobre su potencial asociación con el déficit de vitamina B12 y sus implicaciones cognitivas, lo que justificaría la monitorización de sus niveles en poblaciones de riesgo.⁽³²⁾

- Intervenciones No Farmacológicas Integrales: La prescripción de ejercicio físico debe ser específica y supervisada. La combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza ha demostrado los mayores beneficios tanto para el control metabólico como para la función cognitiva. Los programas de estimulación cognitiva grupal también son beneficiosos y además combaten el aislamiento social. El apoyo psicosocial y el tratamiento adecuado de la depresión (con ISRSs usualmente bien tolerados) son componentes no negociables del manejo integral.⁽³³⁾

CONCLUSIONES:

La diabetes mellitus se consolida como uno de los factores de riesgo modificables más potentes para el deterioro neurocognitivo en adultos mayores. El análisis con enfoque de género revela que las mujeres con DM constituyen un subgrupo de vulnerabilidad extrema, con un riesgo de demencia significativamente superior al de los hombres.

Esta disparidad surge de la interacción entre factores biológicos (pérdida del efecto neuroprotector estrogénico y perfil cardiometabólico más adverso) y determinantes sociales (menor reserva cognitiva, roles de cuidado y sesgos en el sistema de salud). Los hombres, por su parte, presentan patrones diferenciales de deterioro que también requieren atención específica.

Estos hallazgos exigen:

- La implementación de cribado cognitivo universal con instrumentos sensibles a dominios no mnésicos
- Estrategias de prevención y manejo diferenciadas por sexo y género
- Control glucémico individualizado que priorice la seguridad frente a hipoglucemias
- Políticas de salud que aborden activamente las inequidades de género en la atención crónica



La integración sistemática de la perspectiva de género en la práctica clínica y en la investigación futura es indispensable para avanzar hacia una atención geriátrica más precisa, equitativa y efectiva.

REFERENCIAS:

1. World Health Organization. Ageing and health [Internet]. Ginebra: WHO; 2022 [acceso 15/03/2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 [acceso 15/05/2025];3(1):75-89. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(14\)70148-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70148-2/fulltext)
3. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014 [acceso 22/03/2025];20(3):278-91. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/article/magnitude-of-cognitive-dysfunction-in-adults-with-type-2-diabetes-a-metaanalysis-of-six-cognitive-domains-and-the-most-frequently-reported-neuropsychological-tests-within-domains/1C8D5F5F5E5F5E5F5E5F5E5F5E5F5E5>
4. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020 [acceso 08/04/2025]; 396(10250):565-82. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31561-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31561-0/fulltext)
5. Poulakis K, Pereira JB, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kloszewska I, et al. Sex-related differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of mild cognitive impairment in the elderly. *J Alzheimers Dis.* 2022 [acceso 25/05/2025]; 85(2):877-89. Available from: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad215300>
6. Mielke MM. Consideration of Sex and Gender in Alzheimer's Disease and Related Disorders from a Global Perspective. *J Alzheimers Dis.* 2022 [acceso 22/03/2025]; 86(3):983-99. Available from: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad215200>



7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 [acceso 08/04/2025]; 47(Suppl 1):S20-42. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153937/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
9. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 [acceso 15/03/2025]; 104(5):1520-74 Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/5/1520/5372004>
10. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneapolis Minn). 2016 [acceso 20/05/2025];22(2 Dementia):404-18. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2016/04000/Mild_Cognitive_Impairment.10.aspx
11. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2018 [acceso 05/04/2025]; 14(10):591-604. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0048-7>
12. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. Lancet Neurol. 2013 [acceso 22/03/2025];12(5):483-97. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70060-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(13)70060-7/fulltext)
13. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010 [acceso 12/04/2025]; 9(7):689-701. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(10\)70104-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(10)70104-6/fulltext)
14. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. Arch Neurol. 2009 [acceso 25/05/2025]; 66(3):300-5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/799744>
15. De la Monte SM. Type 3 Diabetes is a Sporadic Form of Insulin-Resistant Alzheimer's Disease. Med Sci (Basel). 2023 [acceso 05/04/2025];11(4):73. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/11/4/73>
16. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev. 2004 [acceso 15/05/2025]; 25(4):612-28. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/25/4/612/2354871>



17. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Depression. BMJ. 2024 [acceso 22/03/2025]; 385:e076847. Available from: <https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-076847>
18. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 [acceso 08/04/2025]; 18(2):135-41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12587>
19. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2009 [acceso 12/04/2025]; 301(15):1565-72. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/183755>
20. Hsu JL, Chen YL, Leu JG, Jaw FS, Lee CH, Tsai YF, et al. Sex differences in brain microstructure and cognitive functions in type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2017 [acceso 20/05/2025]; 66(5):1350-9. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/5/1350/36701/Sex-Differences-in-Brain-Microstructure-and>
21. Toro-Urrego N, Garcia-Segura LM, Echeverria V, Barreto GE. Testosterone Protects Mitochondrial Function and Regulates Neuroglobin Expression in Astrocytes Under Oxidative Stress Conditions. J Neuroendocrinol. 2016 [acceso 10/04/2025]; 28(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.12343>
22. Then FS, Luck T, Lupp M, König HH, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Differential effects of education on cognitive decline in elderly men and women? The LEILA 75+ study. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2014 [acceso 18/03/2025]; 69(5):733-42. Available from: <https://academic.oup.com/psychsocgerontology/article/69/5/733/548861>
23. Ruiz-Cantero MT, Carrasco-Portiño M, Ruiz-Rodríguez M, Fernández-Sáez J, Guijarro-Garvi M. Gender bias in clinical research, pharmaceutical marketing, and the prescription of drugs. Gac Sanit. 2014 [acceso 08/04/2025]; 28(5):363-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213911114000640>
24. Verhagen C, Janssen J. The interplay between diabetes, depression and cognition in the elderly: A review of the literature. J Diabetes Complications. 2021 [acceso 12/04/2025]; 35(2):107813. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S105687272030735X>



25. Li MY, Huang MM, Li SZ, Tao J, Zheng GH, Chen LD. The effects of aerobic exercise on the structure and function of DM-related brain regions: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2017 [acceso 20/05/2025]; 127(7):634-49. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00207454.2016.1212855>
26. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 [acceso 05/04/2025]; 1(3):183-90. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(13\)70048-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(13)70048-2/fulltext)
27. Peters SAE, Woodward M. Sex Differences in the Burden and Complications of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018 [acceso 18/03/2025]; 18(6):33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-018-1005-5>
28. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev*. 2020 [acceso 22/03/2025]; 62:101108. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163720302256>
29. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 [acceso 12/04/2025]; 7(7):CD010783. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub3/full>
30. Soto-Pérez F, Franco M, Lavados PM, Amaro S, Berthier ML, Cáceres C, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer y otras demencias en Chile. *Rev Med Chil*. 2022 [acceso 15/03/2025]; 150(2):231-48. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022000200231
- 31 American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 [acceso 10/04/2025]; 47(Suppl 1):S244-57. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S244/153949/12-Older-Adults-Standards-of-Medical-Care-in
32. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes



Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 [acceso 15/05/2025]; 101(4):1754-61. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/101/4/1754/2804623>

33. Santiago JAP, Potashkin JA. The Impact of Disease Comorbidities in Alzheimer's Disease. Front Aging Neurosci. 2021 [acceso 18/03/2025]; 13:631770. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/agingneuroscience/articles/10.3389/fnagi.2021.631770/full>

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

Concepción y diseño del trabajo: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Recolección/obtención de resultados: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Análisis e interpretación de datos: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Redacción del manuscrito: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León.

Revisión crítica del manuscrito: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Aprobación de su versión final: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Aporte de pacientes o material de estudio: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Obtención de financiamiento: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Asesoría estadística: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

Asesoría técnica o administrativa: Yuniel Abreu Hernández, Daimara Barrera León, Jorge Luis Lorente Montiel.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación