



Revisión de la literatura: Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con el deterioro cognitivo

Literature review: Type 2 diabetes mellitus and its relationship with cognitive impairment

Marlon R Dionisio^{1,2}, Paola L. Dávila Nicio¹, Edith González Guevara^{1,2}

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad Lamar, Centro Universitario Vallarta.¹

Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Nanotecnología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.²

Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

Maureen Yolanda Salas-Isaac
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde", Universidad de Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Edith González Guevara, PhD
Investigador en Ciencias Médicas.
Laboratorio de Neurofarmacología
Molecular y Nanotecnología. Instituto
Nacional de Neurología y Neurocirugía
MVS

Correo:
edith.gonzalez@innn.edu.mx

Recibido: 23 de mayo, 2025.

Aceptado: 07 de julio, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Dionisio MR, Dávila-Nicio PL, González-Guevara E. Revisión de la literatura: Tumor Diabetes Mellitus tipo 2, Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 74-81.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) contribuye al deterioro cognitivo mediante diversos mecanismos interrelacionados. El exceso de glucosa induce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que activa vías inflamatorias que favorecen la pérdida sináptica y el daño neuronal. La hiperglucemia también afecta a las células endoteliales y engrosa la membrana basal de los capilares cerebrales, esto genera disfunción endotelial, lo que incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y conduce a isquemia crónica de la sustancia blanca, interrumpiendo redes neuronales esenciales para la memoria.

Además, la DMT2 se asocia con resistencia a la insulina en el cerebro, lo que altera rutas metabólicas, necesarias para la plasticidad sináptica y la consolidación de la memoria. A esto se suma el daño mitocondrial provocado por el estrés oxidativo, que reduce la producción de ATP y agrava la pérdida neuronal. Estos procesos actúan de forma sinérgica comprometiendo aún más la función cerebral, culminando en el deterioro cognitivo progresivo característico de muchos pacientes con DMT2.

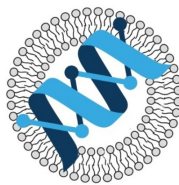
Palabras clave: Deterioro cognitivo, Diabetes Mellitus tipo 2, daño endotelial, resistencia a la insulina.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por la insuficiencia en la producción de insulina por las células beta del páncreas, resistencia a la insulina y defectos del sistema de incretinas modificando el metabolismo de grasas y proteínas [1, 2].

En México, el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2), durante el cuarto trimestre del 2024, reportó un total de 43, 720 ingresos hospitalarios con el diagnóstico de DMT2, de estos casos el sexo femenino se encontró en mayor representación en los grupos de edad de 55 a 59 años mientras que, para el sexo masculino, los grupos de edad van de los 60 a 64 años, lo que representa un desafío sociodemográfico en la salud pública de México. La dirección general de epidemiología en México, informa sobre la prevalencia y aumento de este padecimiento, aunado al incremento de las alteraciones de la función cognitiva en estos pacientes [3].

El deterioro cognitivo se evalúa como un estado de afectación a los dominios cognitivos, como la memoria, el aprendizaje, la atención, la función ejecutiva, el lenguaje, la función perceptivo-motora y la cognición social [4], comúnmente se relaciona como un



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) contributes to cognitive decline through a number of interrelated mechanisms. Excess glucose induces the formation of reactive oxygen species (ROS), which activates inflammatory pathways that promote synaptic loss and neuronal damage. Hyperglycemia also affects endothelial cells and thickens the basement membrane of brain capillaries, this generates endothelial dysfunction, which increases the permeability of the blood-brain barrier and leads to chronic ischemia of the white matter, interrupting neural networks essential for memory.

In addition, T2DM is associated with insulin resistance in the brain, which alters metabolic pathways, necessary for synaptic plasticity and memory consolidation. Added to this is mitochondrial damage caused by oxidative stress, which reduces ATP production and aggravates neuronal loss. These processes act synergistically to further compromise brain function, culminating in the progressive cognitive decline characteristic of many patients with T2DM.

Keywords: Cognitive impairment, Diabetes Mellitus type 2, endothelial damage, insulin resistance

antecedente para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, es importante reconocer si el deterioro cognitivo es o no secundario a otros eventos (trastornos sistémicos, neurológicos, psiquiátricos) [5, 6]. En el año 2007, Mejía-Arango S et al., [7] reportaron el primer análisis multivariado que relaciona el deterioro cognitivo en la población mexicana adulta, con comorbilidades como la diabetes mellitus, enfermedad cerebral, depresión y, encontraron que existe un incremento de 3.3 a 7 % de deterioro cognitivo y dependencia siendo el sexo femenino el más afectado [7]. Por lo anteriormente descrito, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura para encontrar la información publicada que correlacione el deterioro cognitivo y la diabetes mellitus tipo 2 en México.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Google Scholar, utilizando las palabras clave "Cognitive Impairment" or "diabetes mellitus type 2" and "México". No se determinó un periodo de tiempo.

Se incluyeron artículos originales, revisiones bibliográficas, en español e inglés, se excluyeron publicaciones sin relación al tema o datos insuficientes. Obteniendo como resultado de la

búsqueda, un total de 40 artículos de los cuales están incluidos 33 publicaciones en este estudio. Siete estudios se excluyeron debido a que la información que presentaban no tenía relación con el tema de la revisión.

Resultados

La creciente prevalencia de DMT2 y la tendencia de envejecimiento en la población, nos obligan a reconocer la existencia de varias complicaciones ocasionadas por el estado de hiperglucemia crónico, uno de los más relevantes en los últimos años es la demencia en pacientes con DMT2. En nuestra búsqueda se analizaron un total de 33 artículos obtenidos a partir de las búsquedas en Google Scholar y PubMed, donde se describen los probables mecanismos de acción de la DMT2 y el deterioro cognitivo y la relevancia que tiene este tema, se recuperaron 5 estudios realizados en la población mexicana donde aplicaron pruebas para evaluar el deterioro cognitivo (Mini-mental test, MoCA) en pacientes con DMT2 correlacionándolo con la duración de la enfermedad y los patrones de daño asociados a la hiperglucemia y al déficit cognitivo (tabla 1) [7-11].

Los otros 28 estudios incluidos en la presente revisión, presentan información de los mecanismos fisiopatológicos de los pacientes con diabetes, que

Tabla 1. Resultados de estudios de Diabetes Mellitus y deterioro cognitivo en México

Autor	Lugar donde fue publicado	Tipo de estudio	Lugar de realización	Edad media de prevalencia	Prevalencia Diabetes Mellitus	Prevalencia de deterioro cognitivo	Prevalencia de enfermedades crónicas
Mejía-Arango et al (2007) [8]	PubMed	Descriptivo, observacional	México	72.5	2.07%	7%	3.3% deterioro cognitivo acompañado de dependencia funcional
Coronel-Chacón et al (2013) [9]	Google Scholar	Cuantitativo descriptivo, observacional y prospectivo	Ciudad de México	66 y 70 años	29%	18%	Población con diabetes mellitus tipo 2 con polifarmacia en el 51%
Salinas-Contreras et al (2013) [10]	Google Scholar	Longitudinal prospectivo de cohorte fijo	Ciudad de México	73 a 77 años	24.8%	20%	Una incidencia de 1.87 de desarrollar deterioro cognitivo
Bello-Chavolla et al. (2017) [11]	Google Scholar	Transversal y de cohorte	Coyoacán, Ciudad de México	77.7 años	100%	14.1%	36% de los pacientes presentan una dieta rica en carbohidratos.
Camarillo et al (2023) [12]	Google Scholar	Transversal	México	68.4 años	100%	15.4%	28.6% de los pacientes presentan obesidad e hipertensión 58.6%

pueden estar asociados al deterioro cognitivo, sin embargo, no realizan pruebas que evalúen el deterioro cognitivo (Mini-mental o MoCA). Describen las alteraciones y complicaciones que pueden estar asociadas al deterioro cognitivo en personas con diabetes, dentro de estos procesos patológicos se encuentran la disfunción endotelial, las lesiones en la barrera hematoencefálica, la desmielinización o pérdida axonal, la lesión peroxidativa de las membranas celulares, la hipertensión arterial, la retinopatía. Además de la resistencia a la insulina y la participación de esta en el sistema nervioso.

Alteraciones asociadas al daño inducido por la DMT2 que se relacionan con el deterioro cognitivo.

Los pacientes con DMT2 presentan complicaciones

microvasculares y macrovasculares, debido a la disfunción endotelial ocasionada por la acumulación de lípidos y agregados de proteínas que produce daño en las células endoteliales, activando una serie de procesos inflamatorios en cascada (producción de especies reactivas de oxígeno, activación de las metaloproteasas de la matriz, liberación de sustancias vasodilatadoras), desencadenando un proceso inflamatorio-proliferativo que, contribuye a la propagación de la inflamación y la perturbación vascular. Es importante, por lo tanto, la comprensión de los mecanismos bioquímicos que contribuyen al daño endotelial de los pacientes con DMT2, debido a que estos factores son relevantes para determinar el posible origen y desarrollo del deterioro cognitivo de origen vascular [12, 13].

Una consecuencia de la disfunción endotelial es la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). Los

procesos inflamatorios generados en el endotelio de los vasos sanguíneos son capaces de inducir el aumento de mediadores inflamatorios y esto produce la exposición del parénquima cerebral a proteínas sanguíneas de gran peso molecular (trombina, fibrina, plasmina y hemoglobina, hierro de glóbulos rojos lisados) estos cambios producen actividad neuronal anormal en la zona de lesión. Estos cambios resultan en una alteración del acoplamiento trófico entre las células vasculares y cerebrales, dañando específicamente a la sustancia blanca, particularmente susceptible a la desmielinización y la pérdida axonal. Ambos procesos, la desmielinización y la pérdida axonal influyen en los cambios funcionales cerebrales que se originan en pacientes con deterioro cognitivo o en la atrofia cerebral [14, 15].

Pacientes con DMT2 presentan concentraciones elevadas de amilina, una hormona capaz de cruzar la BHE, cuya función es regular la saciedad. El depósito de amilina en vasos sanguíneos cerebrales induce la disrupción de la pared vascular, además provoca pérdida de las uniones estrechas [16]. En un modelo murino de hiperamilinemia, se presenta una reducción de 50% de tirosina en el cerebro, dado su papel en el mantenimiento de la química cerebral como precursor de las catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina), esto puede contribuir al aumento de la morbilidad y la mortalidad en diabéticos a nivel multisistémico, más allá de los efectos sobre el metabolismo de la glucosa [17]. La acumulación de amilina, altera la integridad de la membrana neuronal, lo que expone los lípidos insaturados a las especies reactivas de oxígeno basales y aumenta la producción de aldehídos reactivos, provocando un bloqueo de la peroxidación lipídica en neuronas en cultivo [18-19]. Estudios realizados en cerebros de pacientes que presentaron la enfermedad de Alzheimer, se encontró que la amilina se acumula, especialmente en pacientes con DMT2 [18, 19]. Estos hallazgos muestran un mecanismo que contribuye a la neurodegeneración y también sugiere un vínculo directo entre la DMT2 y el deterioro cognitivo.

En adultos mayores con DMT2, tanto las enfermedades cardiovasculares como el deterioro cognitivo son comunes. Se considera que, debido a la cronicidad de la enfermedad cardiovascular, específicamente la hipertensión arterial (HTA), se

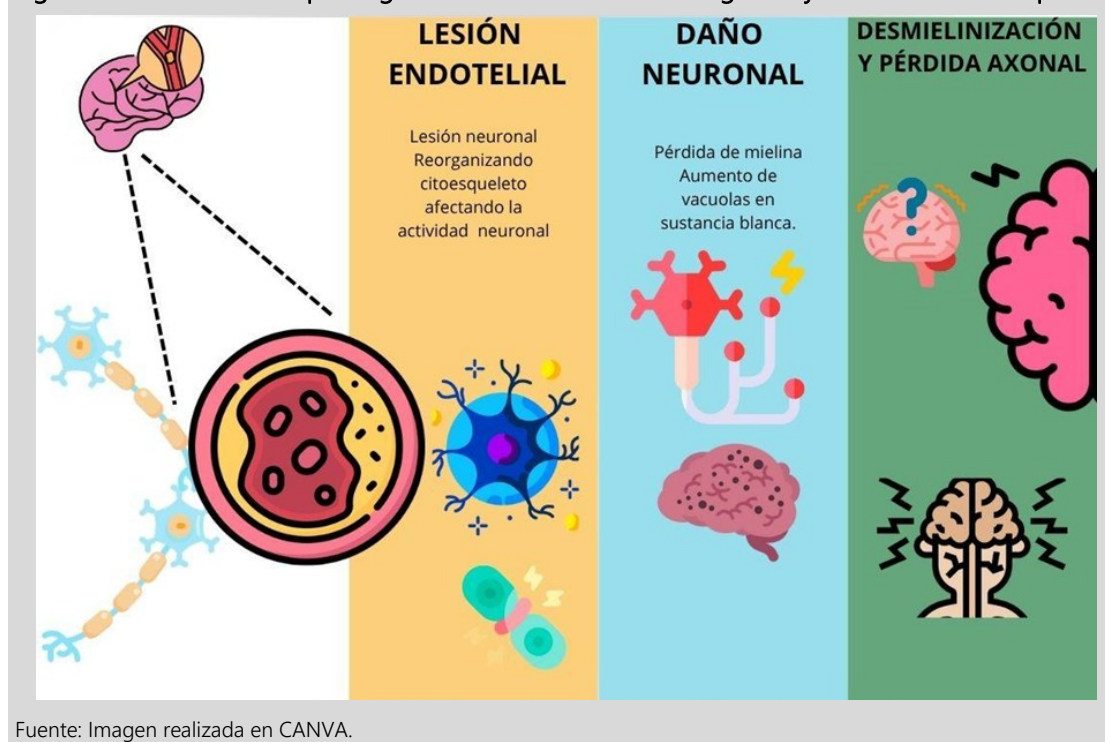
genera daño al endotelio de los vasos sanguíneos desarrollando hipoperfusión cerebral crónica, inflamación y trombos que pueden exacerbar el deterioro cognitivo [20]. Estudios observacionales realizados en pacientes con HTA y DMT2 muestran que la presión arterial diastólica alta es un factor de comorbilidad con la DMT2 y es, además, un factor predictivo del desarrollo de deterioro cognitivo y de demencia vascular [21-22]. Estudios de imagen como resonancias magnéticas cerebrales estructurales y de difusión, realizados en adultos mayores y de mediana edad con DMT2 e HTA, mostraron cambios macroestructurales y microestructurales [23].

Asociado a las alteraciones microvasculares observadas en los pacientes con DMT2, están los pacientes que presentan retinopatía y que, además, desarrollan deterioro cognitivo. Esta relación no tiene un mecanismo que describa o relacione directamente como las anomalías microvasculares observadas en la retinopatía diabética incrementan el deterioro cognitivo [24, 25]. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes con retinopatía diabética describe que el 42% de ésta población estudiada presentó riesgo de demencia comparado con una población sin retinopatía diabética [26].

La insulina y su participación en el cerebro

Aunque los receptores de la insulina se expresan en todos los tipos de células [27], existe expresión diferencial cuando hablamos de las neuronas, encontrando una mayor densidad de expresión de los receptores en el bulbo olfatorio, hipotálamo, hipocampo, corteza cerebral, cuerpo estriado y cerebelo [28]. La insulina entra al cerebro principalmente mediante transporte selectivo a través de las células endoteliales capilares de la barrera hematoencefálica [29]. Cuando hay resistencia a la insulina, la relación líquido cefalorraquídeo y suero se reduce, aumentando los factores de riesgo para desarrollar enfermedades neurodegenerativas [30,31]. La insulina mejora el crecimiento de las neuronas, modula la liberación y la captación de catecolaminas, regula el tráfico de canales iónicos, por lo que desempeña un papel importante para la comunicación presináptica y postsináptica [32]. A nivel cerebral también se presenta la resistencia a la insulina, esta falta de respuesta celular, puede deberse a la regulación

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados a deterioro cognitivo y Diabetes Mellitus tipo 2



negativa de los receptores de insulina, a la incapacidad de estos para unirse a la insulina o a una activación defectuosa de la cascada de señalización de la insulina [33]. La resistencia a la insulina cerebral está asociada con cambios en la regulación de receptores, liberación de neurotransmisores y en la neuroplasticidad [34]. Estos cambios se han observado en estudios de imagen realizados en adultos y adolescentes con DMT2, en los que se encontraron anomalías microestructurales y cognitivos los cuales, pueden ser un marcador de daño cerebral [35].

Conclusión

El análisis realizado a los estudios encontrados en esta revisión, muestra que existen varios eventos patológicos asociados a la DMT2 que, pueden estar participando en el deterioro cognitivo. El daño vascular, la alteración de la barrera hematoencefálica, la generación de factores de estrés oxidativo que participan en el daño cognitivo. Las anomalías microestructurales reportadas en personas de mediana edad y mayores asociadas a mayor duración de la diabetes, un mal control glucémico, así como otras complicaciones como la hipertensión, participan en el deterioro cognitivo.

Aún no está claro si el deterioro cognitivo asociado a la DMT2 o la demencia se relacionan únicamente con efectos cerebrovasculares, del envejecimiento o de la neurodegeneración. Se necesita realizar estudios que nos permitan determinar mecanismos fisiopatológicos asociados al deterioro cognitivo en pacientes diabéticos (figura 1).

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Armstrong por la beca de pregrado otorgada al MD Marlon R Dionisio.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Bibliografía

1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present,

- and future. *Lancet* [Internet]. Marzo de 2014; 383(9922):1068-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62154-6)
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* [Internet]; 383(9922):1068-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62154-6)
 3. Dirección General de Epidemiología, www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia.
 4. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology* [Internet]; 90(3):126-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004826>
 5. Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochehri M, Mez J, DeCarli C, Devanand DP, Mayeux R. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Amp Dement* [Internet]. 1 de marzo de 2013; 9(6):632-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.014>
 6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de marzo de 1999; 56(3):303. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
 7. Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2007 ; 49:s475—s481. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007001000006>
 8. Coronel Chacón MD, Carmona Mejía B, Ponce-Gómez G. Deterioro cognitivo en ancianos diabéticos hospitalizados en medicina interna en un hospital de segundo nivel de atención en México, Distrito Federal. *Rev Enfermeria Neurol* [Internet]. 30 de abril de 2013 [consultado el 20 de mayo de 2025];12(1):5-9. Disponible en: <https://doi.org/10.37976/enfermeria.v12i1.150>
 9. Salinas-Contreras RM, Hiriart-Urdanivia M, Acosta-Castillo I. Diabetes mellitus y su asociación con demencia y deterioro cognitivo leve en adultos mayores mexicanos de población urbana y rural. *Arch Neurocien*. 30 de abril de 2013 [consultado el 20 de mayo de 2025] 2013;18(Suppl. 1):1-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47886>
 10. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev* [Internet]. Enero de 2017 [consultado el 20 de mayo de 2025];75(suppl 1):4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw030>
 11. Camarillo J, Villarreal Rizzo A, Cabrero Castro JE, Downer B. Differences in the Cognitive Function of Mexican Adults Aged 60 and Older with Self-Reported Diabetes in 2001 and 2018. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 23 de agosto de 2023 [consultado el 20 de mayo de 2025];1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/jad-230286>
 12. Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res* [Internet]. 27 de mayo de 2016 [consultado el 22 de mayo de 2025];118(11):1771-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306884>
 13. BASTA, G. "Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes". *Cardiovascular Research*, vol. 63, n.º 4, septiembre de 2004, págs. 582–92, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.001>.
 14. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* [Internet]. Noviembre de 2013 [consultado el 22 de mayo de 2025];80(4):844-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
 15. Srodulski, Sarah et al. "Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin". *Molecular Neurodegeneration*, vol. 9, n.º 1, 2014, pág. 30, <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-30>.
 16. Ly, Han et al. "Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia". *Annals of*

- Neurology, vol. 82, n.º 2, julio de 2017, págs. 208–22, <https://doi.org/10.1002/ana.24992>.
17. Ilaowy, Amro et al. "Human amylin proteotoxicity impairs protein biosynthesis, and alters major cellular signaling pathways in the heart, brain and liver of humanized diabetic rat model in vivo". *Metabolomics*, vol. 12, n.º 5, abril de 2016, <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1022-9>.
 18. Mattson MP, Rydel RE. Amyloid ox-tox transducers. *Nature* [Internet]. Agosto de 1996 [consultado el 22 de mayo de 2025]; 382 (6593):674-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/382674a0>.
 19. Verma, Nirmal et al. "Intraneuronal Amylin Deposition, Peroxidative Membrane Injury and Increased IL-1 β Synthesis in Brains of Alzheimer's Disease Patients with Type-2 Diabetes and in Diabetic HIP Rats". *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 53, n.º 1, junio de 2016, págs. 259–72, <https://doi.org/10.3233/jad-160047>.
 20. Forette, Françoise y François Boller. "Hypertension and the risk of dementia in the elderly". *The American Journal of Medicine*, vol. 90, n.º 3, marzo de 1991, págs. S14–S19, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90430-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90430-6).
 21. Hassing, L. B. "Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study". *Age and Ageing*, vol. 33, n.º 4, abril de 2004, págs. 355–61, <https://doi.org/10.1093/ageing/afh100>.
 22. Bruce, D. G. et al. "Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes". *Diabetologia*, vol. 51, n.º 2, diciembre de 2007, págs. 241–48, <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0894-7>.
 23. Cox, Simon R. et al. "Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank". *European Heart Journal*, vol. 40, n.º 28, marzo de 2019, págs. 2290–300, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz100>.
 24. Hugenschmidt, Christina E. et al. "The Cross-sectional and Longitudinal Associations of Diabetic Retinopathy With Cognitive Function and Brain MRI Findings: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial". *Diabetes Care*, vol. 37, n.º 12, septiembre de 2014, págs. 3244–52, <https://doi.org/10.2337/dc14-0502>.
 25. Ding, J. et al. "Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review". *British Journal of Ophthalmology*, vol. 92, n.º 8, julio de 2008, págs. 1017–25, <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.141994>.
 26. Exalto, Lieza G. et al. "Severe Diabetic Retinal Disease and Dementia Risk in Type 2 Diabetes". *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 42, s3, septiembre de 2014, págs. S109–S117, <https://doi.org/10.3233/jad-132570>.
 27. Dyer, Adam H. et al. "The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity". *Neuroscience*, vol. 325, junio de 2016, págs. 89–99, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.056>.
 28. Werther, George a. et al. "Localization and Characterization of Insulin Receptors in Rat Brain and Pituitary Gland Usingin VitroAutoradiography and Computerized Densitometry*". *Endocrinology*, vol. 121, n.º 4, octubre de 1987, págs. 1562–70, <https://doi.org/10.1210/endo-121-4-1562>.
 29. Pardridge, William M. et al. "Human Blood-Brain Barrier Insulin Receptor". *Journal of Neurochemistry*, vol. 44, n.º 6, junio de 1985, págs. 1771–78, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07167.x>.
 30. Banks, William A. "The source of cerebral insulin". *European Journal of Pharmacology*, vol. 490, n.º 1-3, abril de 2004, págs. 5–12, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.040>.
 31. Banks, William A. et al. "Transport of Insulin Across the Blood-Brain Barrier: Saturability at Euglycemic Doses of Insulin". *Peptides*, vol. 18, n.º 9, enero de 1997, págs. 1423–29, [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(97\)00231-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00231-3).
 32. Van Der Heide, Lars P. et al. "Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner". *Journal of*

- Neurochemistry, vol. 94, n.º 4, junio de 2005, págs. 1158–66, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03269.x>.
33. Mielke, John G. et al. "A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance". *Journal of Neurochemistry*, vol. 93, n.º 6, abril de 2005, págs. 1568–78, <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03155.x>.
34. Arnold, Steven E. et al. "Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums". *Nature Reviews Neurology*, vol. 14, n.º 3, enero de 2018, págs. 168–81, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>.
35. Brundel, Manon et al. "Brain imaging in type 2 diabetes". *European Neuropsychopharmacology*, vol. 24, n.º 12, diciembre de 2014, págs. 1967–81, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.023>.