

Efecto del entrenamiento de alta intensidad sobre los niveles de peroxidación lipídica cerebral en un modelo de diabetes en ratas

Effect of High-Intensity Training on Cerebral Lipid Peroxidation Levels in a Rat Model of Diabetes

José Juan Olmos Gómez¹, Armando Cortés García¹, José Rubén González Rocha¹, Cipriana Caudillo Cisneros², Luis Alberto Sánchez Briones², Montserrat Guadalupe Vera Delgado², Elizabeth Sánchez Duarte², Karla Susana Vera Delgado².

¹Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato.

²Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato.

jj.olmosgomez@ugto.mx¹, a.cortesgarcia@ugto.mx¹, jr.gonzalezrocha@ugto.mx¹, ccaudillo@ugto.mx², elizabeth.sanchez@ugto.mx², ksvera@ugto.mx².

Resumen

La encefalopatía diabética (ED) es una complicación neurodegenerativa de la Diabetes caracterizada por deterioro cognitivo, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. La peroxidación lipídica cerebral, mediada por especies reactivas de oxígeno, desempeña un papel central en este daño neuronal. En este contexto, el ejercicio físico ha emergido como una estrategia terapéutica con potencial antioxidante, especialmente el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT), aunque su eficacia comparativa frente al ejercicio continuo de intensidad moderada (MICT) sigue en debate. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de ambos modelos de entrenamiento sobre los niveles de peroxidación lipídica cerebral en un modelo de diabetes experimental en ratas Wistar. Se utilizaron trece ratas macho distribuidas en cuatro grupos: control sano (Ctl), diabético sin intervención (D), diabético con entrenamiento MICT (D+MICT) y diabético con entrenamiento HIIT (D+HIIT). La diabetes fue inducida mediante estreptozotocina (65 mg/kg intraperitoneal), y los protocolos de entrenamiento se aplicaron durante ocho semanas, cinco veces por semana, en una banda motorizada. Posterior a la intervención, se evaluaron los niveles de glucosa y de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en tejido cerebral como marcador de peroxidación lipídica. Los resultados mostraron que el grupo D+HIIT presentó una reducción significativa en los niveles de TBARS en comparación con el grupo D+MICT ($p = 0.003$), alcanzando valores similares a los del grupo sano ($p = 0.636$), mientras que el grupo D+MICT presentó los niveles más elevados de TBARS entre todos los grupos ($p < 0.001$). Además, el grupo D+HIIT mostró una disminución significativa de la glucemia en comparación con el grupo diabético sin tratamiento ($p < 0.005$). Estos hallazgos sugieren que el entrenamiento HIIT no solo mejora el control glucémico, sino que también ejerce un efecto antioxidante en el sistema nervioso central, lo que respalda su potencial como estrategia neuro protectora complementaria en el tratamiento de la ED. En contraste, los efectos observados con el protocolo MICT podrían estar relacionados con respuestas adaptativas específicas al tipo de ejercicio, lo que requiere mayor investigación para dilucidar su significado fisiológico.

Palabras clave: diabetes; cerebro; encefalopatía diabética; hiperglucemia; peroxidación lipídica; HIIT; MICT.

Introducción

La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Esta condición no solo altera el metabolismo de la glucosa, lo anterior desencadena una cascada de complicaciones sistémicas, incluyendo afectaciones cardiovasculares, renales, neuropáticas y cerebrales (Belenichev et al., 2023). Una de las manifestaciones a nivel cerebral es la encefalopatía diabética (ED), la cual se ha asociado con deterioro cognitivo, un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares y procesos neurodegenerativos similares a los observados en la enfermedad de Alzheimer (Belenichev et al., 2023).

La ED se define como un deterioro progresivo de la función cerebral asociado a la diabetes, se manifiesta como déficits cognitivos, trastornos de la memoria y un mayor riesgo de desarrollar demencia (Belenichev et

al., 2023). La condición, está vinculada a complicaciones microvasculares y a procesos inflamatorios crónicos, que en conjunto afectan la función cerebral general.

Estos déficits cognitivos se han correlacionado con alteraciones estructurales y funcionales específicas dentro del sistema nervioso central, las cuales pueden observarse incluso en etapas tempranas de la diabetes (Belenichev et al., 2023).

Estudios clínicos y experimentales han demostrado asociación directa entre la hiperglucemia crónica y los cambios atróficos en estructuras cerebrales como el hipocampo y la corteza frontal, áreas estrechamente relacionadas con los procesos de consolidación de la memoria y la regulación de la atención (Belenichev et al., 2023). En particular, se ha documentado una reducción de la potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo, fenómeno que refleja una alteración en la plasticidad sináptica subyacente a los procesos de aprendizaje y memoria (Belenichev et al., 2023; Valgimigli, 2023).

En la ED se ha observado una disminución en la eficacia de los receptores de insulina en el sistema nervioso central, particularmente en el núcleo arqueado del hipotálamo, como resultado de un proceso de desensibilización a la insulina (Mazumdar y Singh, 2024). Esta alteración contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, la cual disminuye los niveles de antioxidantes endógenos y favorece el aumento en la producción de radicales libres (Muriach, Flores-Bellver, Romero y Barcia, 2014). Aunque la generación de radicales libres, en particular especies reactivas de oxígeno (ROS), es un proceso fisiológico normal, por ejemplo, durante el ciclo del ácido tricarboxílico, su exceso conduce al daño oxidativo (Muriach, Flores-Bellver, Romero y Barcia, 2014). Una hiperglucemia sostenida activa rutas metabólicas anómalas, como la vía del sorbitol, que consume NADPH y reduce la disponibilidad del glutatión reducido (GSH), un antioxidante esencial en el sistema nervioso central. Simultáneamente, se incrementa la actividad de la NADPH oxidasa, elevando la producción de ROS intracelulares, lo que conduce a un estrés oxidativo persistente (Belenichev et al., 2023).

En respuesta al estrés oxidativo persistente ocurre la peroxidación lipídica, proceso patológico que daña las membranas celulares. Dicha peroxidación puede ocurrir por mecanismos no enzimáticos, mediante una reacción en cadena iniciada por radicales libres como el radical hidroxilo o peroxilo, afectando especialmente a los ácidos grasos poliinsaturados, o por mecanismos enzimáticos, mediados por enzimas como lipoxigenasas, ciclooxigenasas y citocromos P450. Estos procesos generan productos tóxicos como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (4-HNE), que contribuyen al daño celular (Shabalala et al., 2022; Ayala, et al., 2014). Estas moléculas alteran la fluidez de la membrana, modificando proteínas integrales y desencadenando respuestas inflamatorias locales, comprometiendo aún más la comunicación neuronal y la plasticidad sináptica (Muriach et al., 2014).

El daño oxidativo inducido por la peroxidación lipídica también compromete la función mitocondrial. La hipoxia crónica y el exceso de especies reactivas de oxígeno oxidan componentes esenciales de la cadena de transporte de electrones, especialmente los complejos I y III, lo que interfiere con la síntesis de ATP y reduce el potencial de membrana mitocondrial, llevando al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (Belenichev et al., 2023; Napolitano et al., 2021). Dado que las neuronas dependen en gran medida del ATP para funciones como el transporte de membrana y la liberación de neurotransmisores, este deterioro energético compromete su funcionamiento. Además, la disfunción mitocondrial altera la homeostasis del calcio intracelular, promoviendo la sobrecarga de Ca^{2+} , lo que a su vez incrementa la generación de ROS y activa la apertura del poro de transición mitocondrial (mPTP), desencadenando la liberación de citocromo c y la activación de la vía apoptótica intrínseca (Belenichev et al., 2023; Napolitano et al., 2021). La fisiopatología de la ED se resume en la Figura 1.

Ante este panorama, se han explorado diversas estrategias para reducir el estrés oxidativo y, en consecuencia, la peroxidación lipídica. Una de las más prometedoras es el ejercicio físico. En particular, el entrenamiento con ejercicio tipo HIIT resultó efectivo para disminuir la apoptosis y el estrés oxidativo en el hipocampo causados por la diabetes tipo 2. Además, este tipo de ejercicio mostró efectos neuroprotectores y beneficios a nivel molecular en el cerebro de ratas con diabetes, al influir positivamente en vías de señalización relacionadas con el metabolismo (Ebrahimnezhad et al., 2023; Khoramipour et al., 2023). Incluso existe evidencia de que HIIT disminuye la lipoperoxidación (niveles menores de TBARS) e indicadores inflamatorios (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10) en el hipocampo de ratas Wistar sanas (Freitas et al., 2017). Por otro lado, el ejercicio continuo de intensidad moderada (MICT) ha mostrado efectos beneficiosos en ratones sanos, al incrementar los niveles de catalasa, una enzima antioxidante clave en la defensa celular frente al daño inducido por especies reactivas de oxígeno (Feter et al., 2019).

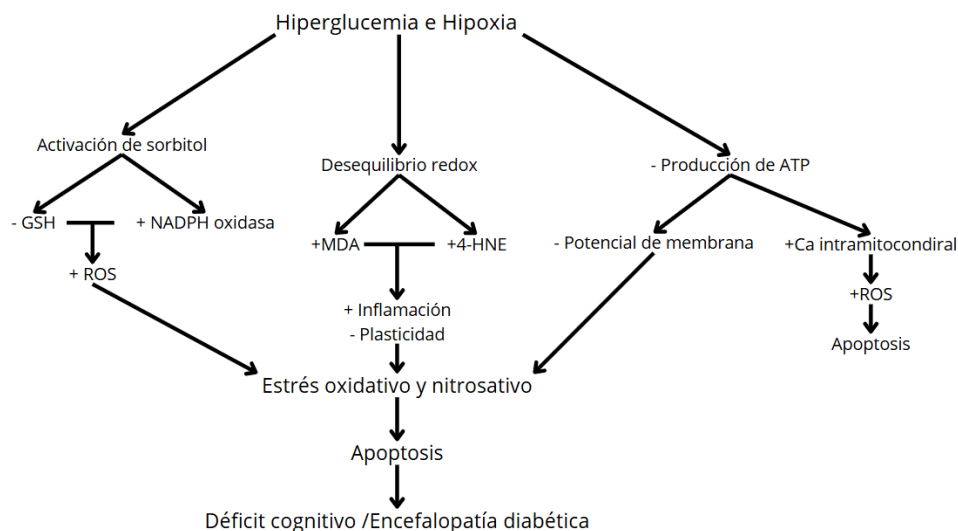


Figura 1. Mecanismos implicados en la encefalopatía diabética. La hiperglucemia e hipoxia contribuyen al desequilibrio redox, la disfunción mitocondrial y el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo estrés oxidativo y nitrosativo. Estos procesos favorecen la apoptosis neuronal, inflamación y pérdida de plasticidad sináptica, lo cual se asocia con deterioro cognitivo característico de la encefalopatía diabética (Ayala et al., 2014; Belenichev et al., 2023; Mazumdar y Singh, 2024; Muriach, Flores-Bellver, Romero y Barcia, 2014; Shabalala et al., 2022; Valgimigli, 2023).

El entrenamiento HIIT se caracteriza por intervalos breves de ejercicio vigoroso, realizados a intensidades superiores al 90 % del VO_{2max} , intercalados con períodos de descanso o actividad ligera (El-Ashker & Al-Hariri, 2023). En contraste, el ejercicio MICT consiste en sesiones continuas a intensidad moderada, generalmente entre el 40 % y 60 % del VO_{2max} , con menor exigencia cardiovascular y percepción del esfuerzo (El-Ashker & Al-Hariri, 2023).

Dicho lo anterior, nuestro objetivo es evaluar el efecto de dos modalidades de entrenamiento físico, HIIT y MICT, sobre los niveles de peroxidación lipídica en el tejido cerebral de ratas inducidas a diabetes, con el propósito de determinar su impacto en el estrés oxidativo cerebral y su posible papel neuroprotector en el desarrollo de la encefalopatía diabética.

Metodología

Este estudio es de tipo experimental y comparativo. Se debe mencionar que el manejo de animales, junto con los procedimientos, se rigen estrictamente bajo las normas internacionales y nacionales para el manejo de animales de laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [1996]; Norma Oficial Mexicana NOM-062- ZOO-1999).

Animales

Se contaron con 13 ratas macho, de la cepa Wistar, con un peso de 200 gramos (± 20), que fueron integradas a 4 grupos: Sanas (S); 3 ratas, control diabético (D); 4, diabetes más ejercicio MICT (D+MICT); 4 y diabetes más ejercicio HIIT (D+HIIT); 2.

La inducción de las ratas a diabetes fue realizada con el fármaco diabetogénico estreptozotocina (STZ), la dosis única utilizada fue de 65 mg/kg vía intraperitoneal (Furman, 2021). Después de 48 horas tras la inducción, los niveles de glucosa se midieron para comprobar el efecto deseado. En el estudio solo se incluyeron aquellas que alcanzaban valores de glucosa ≥ 250 mg/dL. Todos los grupos de ratas tuvieron una dieta estándar para roedores y agua a libre demanda, y ciclos de luz/oscuridad de 12 horas.

Periodo de habituación y pre-acondicionamiento

La habituación de los grupos D+HIIT y D+MICT consistió en una exposición diaria durante dos días consecutivos, en la cual las ratas eran colocadas durante una hora en la caminadora con la banda apagada. Durante este tiempo, se activaban las electroválvulas que emitían soplos de aire, con el objetivo de estimular su desplazamiento.

El pre-acondicionamiento consistió: tres días consecutivos, el primer día, las ratas realizaron una sesión de 5 minutos a una velocidad de 10 m/min. El segundo y tercer día consistieron en 5 minutos a 10 m/min, seguidos de un minuto de descanso, y posteriormente 7 minutos a 15 m/min. En esta fase se pesaron y midieron las glucosas capilares de los roedores.

Protocolos MICT y HIIT

Para estas intervenciones se utilizó una banda sin fin adaptada para roedores. El grupo D+MICT, basado en el protocolo descrito por Yazdani et al., (2020), consistió en ocho semanas, con una frecuencia de cinco sesiones por semana. El protocolo se describe en la Tabla 1. En cuestión al HIIT, el entrenamiento se basó en el protocolo descrito por Khoramipour et al., (2023), con algunas modificaciones. El grupo D+HIIT fue entrenado durante ocho semanas, con una frecuencia de 5 días por semana y está descrito en la Tabla 1. Las velocidades en este grupo fueron ajustadas semanalmente para asegurar una sobrecarga progresiva.

Tabla 1. Protocolos de MICT y HIIT

Semana	Día	D+MICT	D-HIIT
1	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	4 * (1' a 15 m/min, 2' a 22 m/min)
2	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	4 * (1' a 15 m/min, 2' a 23 m/min)
3	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	6 * (1' a 15 m/min, 2' a 23 m/min)
4	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	6 * (1' a 15 m/min, 2' a 24 m/min)
5	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	8 * (1' a 15 m/min, 2' a 24 m/min)
6	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	8 * (1' a 15 m/min, 2' a 25 m/min)
7	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	10 * (1' a 15 m/min, 2' a 25 m/min)
8	1-5	5' a 15 m/min, 20' a 20 m/min, 5' a 15 m/min	10 * (1' a 15 m/min, 2' a 26 m/min)

MICT: Entrenamiento continuo de intensidad moderada. HIIT: entrenamiento interválico de alta intensidad, compuesto por 1 minuto a baja intensidad (15 m/min) seguido de 2 minutos a alta intensidad, con velocidad progresiva ajustada semanalmente.

Obtención de muestras

Posterior a 48 horas de terminar cada intervención con los modelos de ejercicio, las ratas se eutanizaron para diseccionar la masa encefálica. Tras la disección las muestras se homogenizaron y congelaron en 1 ml de solución fisiológica hasta el momento de su análisis.

Medición de los niveles de peroxidación lipídica

La peroxidación lipídica se estimó mediante ensayos de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), como se describe en el estudio (Ahmad et al., 2022) con modificaciones. Para medir la concentración de proteína de las muestras encefálicas homogeneizadas se optó por el método Bradford, la proteína utilizada fue albumina de suero bovino. Lo anterior fue realizado con la finalidad de normalizar los resultados. Posteriormente, el homogenado cerebral (0.5 mg/ml) fue reconstituido en 0.5 ml de tampón fosfato (50 mM KH_2PO_4 , pH 7.6). A esta mezcla se le añadieron 1.5 ml de una solución ácida compuesta por ácido tricloroacético, ácido tiobarbitúrico y ácido clorhídrico. Las muestras fueron incubadas en baño María durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se colocaron en hielo por 5 minutos para detener la reacción y se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 minutos a 20 °C. Finalmente se tomó 1 ml de sobrenadante, la absorbancia de estos se midió a una longitud de onda de 532 nm utilizando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1900. Los resultados se expresaron como nanomoles de TBARS por miligramo de proteína.

Análisis de datos

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico Sigma Plot versión 12 y se reportaron mediante estadística descriptiva (media \pm error estándar). Los datos de glucosa en sangre se analizaron mediante la prueba de Kruskal Wallis al ser de distribución no paramétrica, peso corporal y niveles de TBARS se compararon entre los cuatro grupos mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por una prueba post-hoc de Tukey para determinar diferencias significativas entre los grupos S, D, D+MICT y D+HIIT. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Después de ocho semanas de intervención con ambos protocolos de ejercicio (MICT y HIIT), se evaluaron los niveles de glucosa y el peso corporal en todos los grupos, cuyos resultados se presentan en la Figura 2. Se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa final entre el grupo con diabetes y el grupo sano ($p < 0.05$). En ambos casos, el grupo diabético presentó los niveles más altos de glucosa final. En lo que respecta al peso corporal, también se observaron diferencias significativas únicamente entre los grupos sano y diabético ($p < 0.05$).

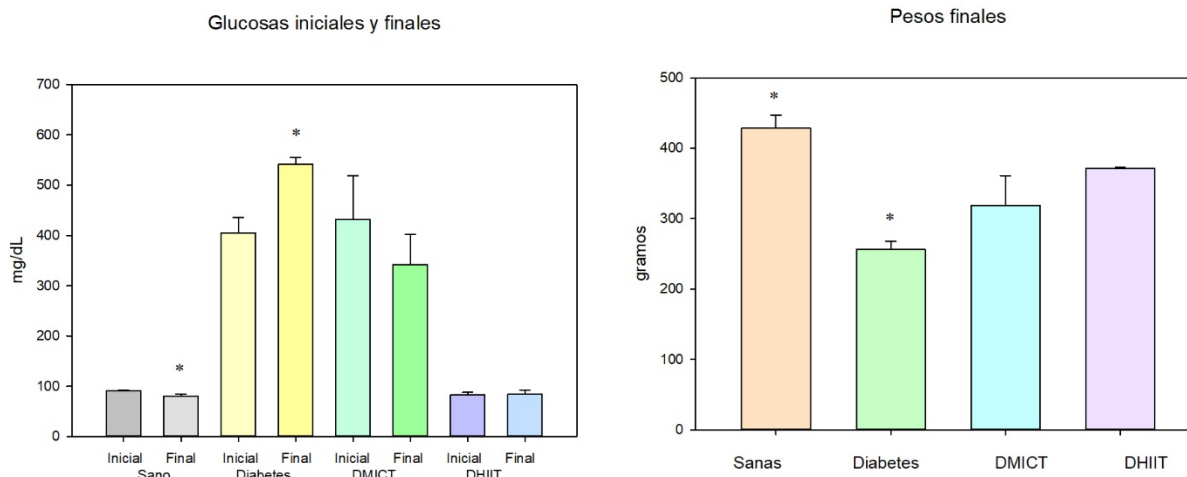


Figura 2. Glucosas y pesos finales. Comparación de glucemias y pesos finales en los distintos grupos experimentales. Niveles de glucosa en sangre (mg/dL) al inicio y al final del protocolo experimental en ratas sanas (SGI, SGF) y con diabetes (DGI, DGF), así como en los grupos con intervención de ejercicio continuo (DMICTGI, DMICTGF) e interválico de alta intensidad (DHIITGI, DHIITGF). Pesos corporales finales (gramos) de los grupos experimentales: ratas sanas, ratas con diabetes sin tratamiento, y ratas con intervención de ejercicio MICT (entrenamiento continuo de intensidad moderada) o HIIT (entrenamiento interválico de alta intensidad). Los datos se presentan como media \pm error estándar (EE), el asterisco señala los grupos con diferencia estadísticamente significativa.

En la Figura 3 se muestran los niveles de TBARS en los distintos grupos experimentales. El grupo sano, presentó los niveles más bajos de TBARS en comparación con los demás grupos. En contraste, el grupo con

diabetes sometido al protocolo de ejercicio MICT (D+MICT) mostró un aumento significativo en los niveles de TBARS, al compararlo con todos los grupos ($p < 0.001$). Por su parte, el grupo con diabetes sometido a ejercicio HIIT (D+HIIT) presentó una reducción significativa en los niveles de TBARS en comparación con el grupo D+MICT ($p < 0.003$), sin mostrar diferencias significativas respecto al grupo sano ($p = 0.636$).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la condición de diabetes, bajo el protocolo de ejercicio MICT, promueven un aumento de los niveles de TBARS. Sin embargo, el protocolo de ejercicio HIIT parece contrarrestar este efecto, logrando niveles de TBARS comparables a los observados en animales sanos.

Peroxidación lipídica en cerebro

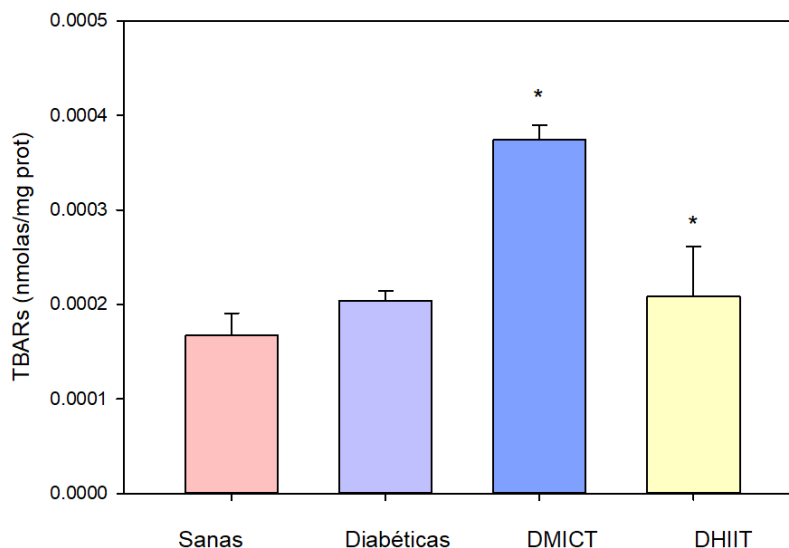


Figura 3. Comparación de los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en ratas con diabetes tratadas con diferentes protocolos de entrenamiento. DMICT vs Sanas ($p < 0.001$), DMICT vs Diabetes ($p < 0.001$), DMICT vs HIIT ($p = 0.003$). El asterisco señala la diferencia estadísticamente significativa entre los dos protocolos de entrenamiento.

Discusión

Existe evidencia que ha demostrado que la actividad física es una estrategia eficaz para mejorar el control de los niveles de glucosa en personas con diabetes tipo 2. Entre sus beneficios se encuentran la disminución en la HbA1c y la glucemia en ayunas (Ribeiro et al., 2023). Partiendo de esta idea, y considerando que la hiperglucemia es uno de los factores que originan el daño oxidativo a través de la peroxidación de lipídica (Belenichev et al., 2023), en este estudio se compararon dos tipos de entrenamiento físico: MICT y HIIT.

En nuestro estudio, se observó que el entrenamiento HIIT, redujo de forma significativa los niveles de TBARS en el tejido cerebral de ratas con diabetes inducida por STZ, en comparación con el grupo sometido a entrenamiento MICT. Este resultado concuerda con hallazgos previos en estudios realizados en humanos y en diferentes contextos clínicos. Por ejemplo, Sowa et al. (2022) reportaron una disminución en los niveles séricos de TBARS en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un programa de entrenamiento HIIT. De igual manera, Freitas et al. (2018), presentó una disminución significativa de TBARS en el hipocampo en ratas Wistar sanas sometidas a entrenamiento HIIT.

Estos datos respaldan la hipótesis de que el entrenamiento HIIT empleado en este estudio, puede ejercer un efecto antioxidante, contribuyendo a la reducción del daño celular asociado con la peroxidación lipídica, entre los mecanismos propuestos es a través del aumento de la actividad de superóxido dismutasa (Freitas et al.,

2018). Aunque se ha documentado que el estrés oxidativo puede incrementarse temporalmente después de una sesión intensa de ejercicio, la evidencia sugiere que este aumento es transitorio, con el entrenamiento regular, se produce una adaptación que potencia la actividad del sistema antioxidante endógeno (Lu et al., 2021). Aunado a esto, Melo et al. (2019) demostraron que una sola sesión de ejercicio HIIT puede aumentar las defensas antioxidantes en el hipocampo de ratas Wistar.

Por otro lado, el grupo sometido a entrenamiento MICT mostró niveles significativamente más altos de TBARS. No obstante, la literatura disponible no interpreta necesariamente este hallazgo como un efecto negativo, ya que el aumento de marcadores oxidativos en algunos contextos puede formar parte de un proceso adaptativo del organismo frente al ejercicio. Groussard et al. (2019) compararon los efectos del ejercicio MICT y HIIT sobre el estrés oxidativo en ratas obesas, y llegaron a la conclusión de que ambos entrenamientos ejercen efectos beneficiosos, aunque específicos de cada tejido, sobre el estado prooxidante/antioxidante.

El énfasis en la medición de niveles de TBARS recae en que normalmente se considera un buen indicador de los niveles de estrés oxidativo dentro de una muestra biológica. Este implica la reacción de los productos de peroxidación lipídica, principalmente malondialdehído (MDA), con ácido tiobarbitúrico (TBA), lo que conduce a la formación de aductos MDA-TBA2 llamados TBARS. TBARS produce un color rojo-rosa que puede medirse espectrofotométricamente a 532 nm (Aguilar Diaz De Leon & Borges, 2020).

Se ha reconocido que el estrés oxidativo, y específicamente la peroxidación lipídica, desempeña un papel clave en diversas vías celulares que son activadas o moduladas por la hiperglucemia, contribuyendo así al deterioro cognitivo observado en la ED (Nagayach et al., 2024).

Otros resultados que ofrece este trabajo son las reducciones de glucemia finales, el grupo de entrenamiento HIIT redujo de manera significativa los niveles de glucemia en comparación con el grupo de diabetes ($p < 0.005$). Este resultado concuerda con la literatura existente, donde se encuentran la disminución en la HbA1c y la glucemia en ayunas (Ribeiro et al., 2023). Complementando lo anterior, el estudio de Sharafifard et al. (2025) también reportó reducciones significativas en los niveles de glucosa en sangre, en ratas Wistar, utilizando el mismo protocolo de entrenamiento HIIT aplicado en el presente trabajo.

Aunque en nuestro estudio no se observó una disminución significativa en los niveles de glucosa final en el grupo sometido a entrenamiento MICT, Ahmad (2019) comparó el efecto del ejercicio continuo de intensidad moderada y el de alta intensidad sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, encontrando que ambos tipos de entrenamiento mejoran dicho control. Sin embargo, el protocolo HIIT resultó más eficaz, al lograr una mayor reducción en los niveles de HbA1c y en la glucosa estimada promedio (eAG) tras la intervención.

Conclusión

Los resultados de este estudio sugieren que el entrenamiento por intervalos de alta intensidad (HIIT) no solo mejora el control glucémico en ratas con diabetes inducida, sino que también ejerce un efecto antioxidante en el tejido cerebral, reflejado en la reducción significativa de los niveles de TBARS. Estos hallazgos respaldan el potencial del HIIT como una estrategia terapéutica complementaria frente al daño oxidativo asociado a la hiperglucemia en la ED. Por otro lado, aunque el entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT) mostró niveles más altos de TBARS, aún no queda del todo claro si este efecto representa una respuesta adaptativa beneficiosa o una limitación del protocolo, por lo que se requieren más estudios para comprender su impacto real en el contexto de la diabetes.

Bibliografía

- Belenichev, I., Aliyeva, O., Popazova, O., & Bukhtiyarova, N. (2023). Molecular and biochemical mechanisms of diabetic encephalopathy. *Acta Biochimica Polonica*, 70(4), 751–760.
https://doi.org/10.18388/abp.2020_6953

- Valmigigli, L. (2023). Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*, 13(9), 1291. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>
- Mazumdar, D., & Singh, S. (2024). Diabetic Encephalopathy: Role of Oxidative and Nitrosative Factors in Type 2 Diabetes. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 39(1), 3–17. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01107-y>
- Muriach, M., Flores-Bellver, M., Romero, F. J., & Barcia, J. M. (2014). Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 102158. <https://doi.org/10.1155/2014/102158>
- Shabalala, SC, Johnson, R., Basson, AK, Ziqubu, K., Hlengwa, N., Mthembu, SXH, Mabhida, SE, Mazibuko-Mbeje, SE, Hanser, S., Cirilli, I., Tian, L. y Dladla, PV (2022). Efectos perjudiciales de la peroxidación lipídica en la diabetes tipo 2: exploración de la influencia neutralizante de los antioxidantes. *Antioxidantes*, 11 (10), 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, Article ID 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Napolitano, G., Fasciolo, G., & Venditti, P. (2021). Mitochondrial Management of Reactive Oxygen Species. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(11), 1824. <https://doi.org/10.3390/antiox10111824>
- Ebrahimnezhad, N., Nayeibifar, S., Soltani Tajabadi, Z., & Khoramipour, K. (2023). High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1 α -Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 26(11), 1313–1319. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2023.70833.15387>
- Khoramipour, K., Bejeshk, M. A., Rajizadeh, M. A., Najafipour, H., Dehghan, P., & Farahmand, F. (2023). High-Intensity Interval Training Ameliorates Molecular Changes in the Hippocampus of Male Rats with the Diabetic Brain: The Role of Adiponectin. *Molecular Neurobiology*, 60(6), 3486–3495. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03285-z>
- Freitas, D. A., Rocha-Vieira, E., Soares, B. A., Nonato, L. F., Fonseca, S. R., Martins, J. B., Mendonça, V. A., Lacerda, A. C., Massensini, A. R., Poortmans, J. R., Meeusen, R., & Leite, H. R. (2017). High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiology & Behavior*, 184, Article 102158. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.10.027>
- Feter, N., Spanevello, R. M., Soares, M. S. P., Spohr, L., Pedra, N. S., Bona, N. P., Freitas, M. P., Gonzales, N. G., Ito, L. G. M. S., Stefanello, F. M., & Rombaldi, A. J. (2019). How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory?. *Physiology & behavior*, 201, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.002>
- El-Ashker, S., & Al-Hariri, M. (2023). The effect of moderate-intensity exercises on physical fitness, adiposity, and cardiovascular risk factors in Saudi male university students. *Journal of Medicine and Life*, 16(5), 675–681. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0018>
- Furman B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols*, 1(4), e78. <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
- Yazdani, F., Shahidi, F., & Karimi, P. (2020). The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 76(2), 291–299. <https://doi.org/10.1007/s13105-02000733-5>
- Khoramipour, K., Rezaei, M. H., Madadzadeh, E., Hosseini, M. S., Soltani, Z., Schierbauer, J., & Moser, O. (2023). High Intensity Interval Training can Ameliorate Hypothalamic Appetite Regulation in Male Rats with Type 2 Diabetes: The Role of Leptin. *Cellular and molecular neurobiology*, 43(8), 4295–4307. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01421-w>
- Ahmad, W., Ahmad, M., Umar Khayam Sahibzada, M., Khusro, A., Emran, T. B., Muhammedali Alnasrawi, A., Alkahtani, J., & Elshikh, M. S. (2022). Lipid peroxidation reduction and hippocampal and cortical neurons protection against ischemic damage in animal model using *Stellaria media*. *Saudi journal of biological sciences*, 29(3), 1887–1892. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.033>
- Ribeiro, A. K. P. L., Carvalho, J. P. R., & Bento-Torres, N. V. O. (2023). Physical exercise as treatment for adults with type 2 diabetes: a rapid review. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1233906. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1233906>

- Sowa, P. W., Winzer, E. B., Hommel, J., Männel, A., van Craenenbroeck, E. M., Wisløff, U., Pieske, B., Halle, M., Linke, A., & Adams, V. (2022). Impact of different training modalities on high-density lipoprotein function in HFpEF patients: a substudy of the OptimEx trial. *ESC heart failure*, 9(5), 3019–3030. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14032>
- Lu, Y., Wiltshire, H. D., Baker, J. S., & Wang, Q. (2021). Effects of High Intensity Exercise on Oxidative Stress and Antioxidant Status in Untrained Humans: A Systematic Review. *Biology*, 10(12), 1272. <https://doi.org/10.3390/biology10121272>
- Melo, C. S., Rocha-Vieira, E., Freitas, D. A., Soares, B. A., Rocha-Gomes, A., Riul, T. R., Mendonça, V. A., Lacerda, A. C. R., Camargos, A. C. R., Carvalho, L. E. D., De Sousa, R. A. L., & Leite, H. R. (2019). A single session of high-intensity interval exercise increases antioxidants defenses in the hippocampus of Wistar rats. *Physiology & behavior*, 211, 112675. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112675>
- Groussard, C., Maillard, F., Vazeille, É., Barnich, N., Sirvent, P., Otero, Y.F., ... Boisseau, N. (2019). Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, Article 1965364. <https://doi.org/10.1155/2019/1965364>
- Aguilar Diaz De Leon, J., & Borges, C. R. (2020). Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (159), 10.3791/61122. <https://doi.org/10.3791/61122>
- Nagayach, A., Bhaskar, R., Ghosh, S., Singh, K. K., Han, S. S., & Sinha, J. K. (2024). Advancing the understanding of diabetic encephalopathy through unravelling pathogenesis and exploring future treatment perspectives. *Ageing research reviews*, 100, 102450. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102450>
- Sharafifard, F., Kazeminasab, F., Ghanbari Rad, M., Ghaedi, K., & Rosenkranz, S. K. (2025). The combined effects of high-intensity interval training and time-restricted feeding on the AKT/FOXO1/PEPCK pathway in diabetic rats. *Scientific reports*, 15(1), 13898. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96703-2>
- Ahmad A. M. (2019). Moderate-intensity continuous training: is it as good as high-intensity interval training for glycemic control in type 2 diabetes?. *Journal of exercise rehabilitation*, 15(2), 327–333. <https://doi.org/10.12965/jer.1836648.324>