



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN DE GRADO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**MÉDICO**

**EFFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA PLASTICIDAD NEURONAL Y EL**

**DETERIORO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO**

**AUTORES:**

ESPINOZA CARRANZA JORGE ISAAC


MOREIRA MENDOZA ADONIS GABRIEL

**TUTOR:**

MICHAEL JAVIER CASTELO CAIZA

**MANTA - MANABÍ - ECUADOR**

**2024**

 <b>Uleam</b> <small>UNIVERSIDAD LAICA "ELOY ALFARO" DE MANABÍ</small>	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **ESPINOZA CARRANZA JORGE ISAAC**, legalmente matriculado/a en la carrera de **MEDICINA**, período académico 2024-2025(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA PLASTICIDAD NEURONAL Y EL DETERIORO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.


Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 17 de Diciembre de 2024.

Lo certifico,



**Dr. Michael Javier Castelo Caiza**  
**Docente Tutor(a)**  
**Área: Neurología**

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante **MOREIRA MENDOZA ADONIS GABRIEL**, legalmente matriculado/a en la carrera de MEDICINA, período académico 2024-2025(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA PLASTICIDAD NEURONAL Y EL DETERIORO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 17 de Diciembre de 2024.

Lo certifico,



Dr. Michael Javier Castelo Caiza  
Docente Tutor(a)  
Área: Neurología



# EFFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA PLASTICIDAD NEURONAL Y EL DETERIORO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO



Nombre del documento: EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA PLASTICIDAD NEURONAL Y EL DETERIORO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO.pdf  
ID del documento: 2687ed18823d8c29215a6454daa760daa3b075bf  
Tamaño del documento original: 358,96 kB  
Autores: []

Depositante: MICHAEL CASTELLO CAIZA  
Fecha de depósito: 21/12/2024  
Tipo de carga: interface  
fecha de fin de análisis: 21/12/2024

Número de palabras: 9773  
Número de caracteres: 73.723

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/download/5473/5247">hemeroteca.unad.edu.co</a> 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (109 palabras)
2	Optimización de Findrisk como herramienta de prevención de diabetes ... #670f65 El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (77 palabras)
3	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim202b.pdf">www.medigraphic.com</a> 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (23 palabras)

## Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://doi.org/10.3390/antiox10010078">do.org   Role of Exendin-4 in Brain Insulin Resistance, Mitochondrial Function, and N...</a> https://doi.org/10.3390/antiox10010078	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (25 palabras)
2	Documento de otro usuario #979x60 El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (23 palabras)
3	<a href="http://dx.doi.org/10.56470/978-9942-650-77-1">dx.doi.org</a> http://dx.doi.org/10.56470/978-9942-650-77-1	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (15 palabras)
4	Documento de otro usuario #4967fd El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (12 palabras)
5	<a href="https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1761">repositorio.fucsalud.edu.co   Diabetes mellitus e hipertensión arterial en la progres...</a> https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1761	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (13 palabras)

## Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- [https://doi.org/10.4103/jod.jod\\_132\\_23](https://doi.org/10.4103/jod.jod_132_23)
- <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.003>
- <https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.829>
- <https://doi.org/10.1016/j.libneur.2022.12.006>
- <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2024.200130>

## Declaración de autoría

Manta, Diciembre del 2024

### DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Moreira Mendoza Adonis Gabriel con número de cédula de identidad 1313908236

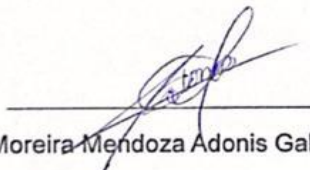
Espinoza Carranza Jorge Isaac con número de cédula de identidad 1315224731

Declaramos que la presente tesis titulada como "Efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del sistema" es el resultado de nuestro trabajo de investigación conjunto, realizado con el máximo rigor académico y ético.

Afirmamos que este trabajo es original y no ha sido presentado previamente en ninguna otra Institución de Educación Superior, previa obtención de grado académico o profesional alguno.

Reconocemos que todas las fuentes de información, datos, ideas, textos de otros autores, han sido citadas adecuadamente y referenciadas conforme las normas lo establecen, y pasan a formar parte del patrimonio de la Universidad Laica "Eloy Alfaro de Manabí.

Reconocemos y agradecemos el apoyo y orientación recibidos por parte de nuestra tutora de tesis el Dr. Michael Javier Castelo Caiza



Moreira Mendoza Adonis Gabriel



Espinoza Carranza Jorge Isaac

## **Dedicatoria**

A Dios, fuente de mi fortaleza, inspiración y esperanza. A mi amada familia, que siempre ha sido mi mayor soporte y motivo para seguir adelante. A mi padre y mi madre, quienes, con su amor incondicional, sacrificios y enseñanzas me han mostrado el valor de la dedicación, el esfuerzo y la perseverancia. Gracias por ser mis pilares y por creer en mí en todo momento. A mi hermano, mi amigo y compañero de vida, por su apoyo constante, su ánimo y por recordarme que nunca estoy solo en esta aventura. A mis amigos, por ser esa familia que la vida me permitió elegir. Gracias por sus palabras de aliento, sus risas y su compañía incondicional en los momentos más difíciles. Ustedes han sido un refugio de energía positiva y una motivación constante para alcanzar mis metas. A mi grupo de la universidad, Antoni Castellano, Paola Sumba, Adriana García y Britney Rosado, quienes compartieron conmigo no solo un camino académico, sino también un espacio de crecimiento personal. Agradezco los momentos de aprendizaje conjunto, las experiencias compartidas y el apoyo mutuo que nos permitió superar cada reto.

A mi compañero de tesis, por su compromiso, esfuerzo y compañerismo durante este arduo proceso. Juntos enfrentamos desafíos y aprendimos valiosas lecciones que nos permitieron crecer tanto profesional como personalmente.

Finalmente, a mi tutor, por su guía inquebrantable, su paciencia y sus consejos sabios. Gracias por compartir su conocimiento y por confiar en nuestro trabajo, incluso en los momentos más difíciles. Su apoyo ha sido clave para la realización de este proyecto.

A todos ustedes, mi más profundo agradecimiento. Este logro no solo es mío, sino también de cada uno de ustedes, que con su apoyo y cariño hicieron posible este sueño.

**Jorge Isaac Espinoza Carranza**

## **Dedicatoria**

El presente proyecto de titulación se lo dedico en primer lugar a Dios, por el precursor de toda esta bonita historia y ser el que día a día me guía y protege en cada paso que doy. A mis Padres Adonis Moreira y Mariela Mendoza, por ser quienes me han dado su infinito cariño y apoyo en base a su esfuerzo y sacrificio, a lo largo de estos años de carrera para que logre mis metas. A mi enamorada Jennifer Molina quien ha estado conmigo en cada paso de la carrera y me ha brindado estabilidad y confianza para seguir adelante a lo largo de este largo camino. A mis hermanos Belén y Miguel por ser mi apoyo en momentos cuando más lo necesitaba. A los amigos que fui conociendo en la carrera con quienes nos esforzábamos por ser mejores con cada error y cada acierto. También quiero agradecer a mi compañero de tesis por ser aquel amigo incondicional con quien entre tantos aciertos y errores mejoramos día a día y logramos cumplir nuestra meta. Agradezco profundamente a mi tutor de tesis por su guía, paciencia y apoyo invaluable a lo largo de este proceso. Su conocimiento y dedicación fueron fundamentales para la realización de este trabajo. Gracias a cada uno de ellos.

**Adonis Gabriel Moreira Mendoza**

## **Agradecimiento**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr Michael Javier Castelo Loaiza, cuya orientación, dedicación y apoyo incondicional fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto de tesis. Su experiencia y paciencia no solo me ayudaron a superar los desafíos que surgieron a lo largo del camino, sino que también me inspiraron a dar lo mejor de mí en cada etapa del proceso.

Asimismo, agradecemos a nuestros familiares novias y amigos por su constante ánimo y confianza, los cuales fueron una fuente inagotable de motivación. Este logro no habría sido posible sin la contribución y el respaldo de todos ustedes.

## Resumen

El presente estudio tiene como objetivo analizar los efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del sistema nervioso. La metodología implicó una revisión sistemática de artículos de investigación publicados entre 2019 y 2024, utilizando estrategias de búsqueda en varias bases de datos, incluidas PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane y Embase. Se incluyeron artículos escritos tanto en español como en inglés que se referían a los mecanismos moleculares, las implicaciones funcionales y las estrategias terapéuticas para la hiperglucemia con base en criterios específicos. Los hallazgos indican que la hiperglucemia crónica conduce a estrés oxidativo, excitotoxicidad y cambios metabólicos que dificultan la potenciación a largo plazo (PLP) y la expresión de proteínas sinápticas, restringiendo así la neuroplasticidad. Además, contribuye a deterioros cognitivos, como déficits en la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento, así como problemas motores, incluida la fatiga y la reducción de la velocidad. Se enfatizan las medidas preventivas contra el daño neurológico, como el manejo de la glucemia, las dietas ricas en antioxidantes, la actividad física y las técnicas de reducción del estrés.

**Palabras clave:** Hiperglucemia, plasticidad neuronal, deterioro cognitivo, estrés oxidativo, estrategias terapéuticas.

## **Abstract**

The present study aims to analyze the effects of hyperglycemia on neuronal plasticity and functional deterioration of the nervous system. The methodology involved a systematic review of research articles published between 2019 and 2024, using search strategies in several databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane and Embase. Articles written in both Spanish and English that addressed molecular mechanisms, functional implications, and therapeutic strategies for hyperglycemia based on specific criteria were included. The findings indicate that chronic hyperglycemia leads to oxidative stress, excitotoxicity, and metabolic changes that hinder long-term potentiation (LTP) and synaptic protein expression, thereby restricting neuroplasticity. Additionally, it contributes to cognitive impairments, such as deficits in memory, attention, and processing speed, as well as motor problems, including fatigue and slowing. Preventive measures against neurological damage are emphasized, such as blood glucose management, diets rich in antioxidants, physical activity, and stress reduction techniques.

**Keywords:** Hyperglycemia, neuronal plasticity, cognitive impairment, oxidative stress, therapeutic strategies.

## Indice

Certificado de tutor (PAT-01-F-10).....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Certificado antiplagio .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Declaración de autoría.....	V
Dedicatoria.....	VI
Agradecimiento.....	VIII
Resumen .....	IX
Abstract .....	X
Capítulo 1: Introducción .....	3
1.1 Planteamiento del problema .....	4
1.2 Justificación .....	6
1.3 Objetivos.....	7
1.3.1 Objetivo General.....	7
1.3.2 Objetivos Específicos .....	7
Capítulo 2: Marco teorico .....	8
2.1 Antecedentes.....	8
2.2 Marco referencial .....	11
2.1.1 Hiperglucemia.....	11
2.1.2 Plasticidad neuronal .....	13
2.1.3 Deterioro funcional del sistema nervioso .....	15
Capítulo 3: Metodología .....	20
3.1. Estrategia de búsqueda .....	20

3.2.	Criterios de inclusión .....	21
3.3.	Criterios de exclusión .....	22
3.4.	Selección de estudios .....	22
3.5.	Extracción de datos .....	23
3.6.	Valoración crítica de la calidad científica.....	24
3.7.	Plan de análisis de los resultados .....	24
Capítulo 4: Resultados .....		25
4.1	Descripción de los resultados .....	25
4.1.1	Resultados del objetivo específico 1: Describir los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal. ....	25
4.1.2	Resultados del objetivo específico 2: Examinar las consecuencias funcionales de la hiperglucemia en el sistema nervioso, con énfasis en los déficits cognitivos y motores. ....	29
4.1.3	Resultados del objetivo específico 3: Identificar enfoques terapéuticos y estrategias de prevención para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso. ....	32
Capítulo 5: Discusión .....		37
Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones.....		40
6.1	Conclusiones .....	40
6.2	Recomendaciones .....	41
Bibliografía.....		42

**Titulo del Proyecto:**

**Efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del  
sistema nervioso**

## Capítulo 1: Introducción

### 1.1 Planteamiento del problema

La hiperglucemia, que se define como el aumento de los niveles de glucosa en la sangre, es una afección común asociada principalmente con la diabetes mellitus, que afecta a más de 537 millones de personas en todo el mundo, según informa la Federación Internacional de Diabetes (ADA, 2022). Este trastorno metabólico crónico tiene efectos considerables en varios sistemas corporales, en particular el sistema nervioso central. Investigaciones recientes han establecido conexiones entre la hiperglucemia prolongada y los cambios en la plasticidad neuronal, así como los deterioros funcionales dentro del sistema nervioso (Zhao et al., 2021; Wang et al., 2020). Estos cambios no solo conducen a deterioros cognitivos, incluida la disminución de la memoria y la capacidad de aprendizaje, sino que también están relacionados con trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

El problema en cuestión es que la hiperglucemia altera mecanismos cruciales de la plasticidad neuronal, incluida la neurogénesis, la sinaptogénesis y la potenciación a largo plazo (PLP), que son vitales para la adaptación y el rendimiento óptimo del sistema nervioso. Un estudio realizado por Ferreiro et al., (2020) indica que los niveles elevados de glucosa inician estrés oxidativo, inflamación y cambios en la barrera hematoencefálica, empeorando así el daño neuronal. Las respuestas ineficaces a este problema pueden conducir a un aumento notable de las discapacidades neurológicas y a una mayor carga socioeconómica derivada de mayores gastos sanitarios y una menor calidad de vida de las personas afectadas.

Abordar este problema es esencial porque la hiperglucemia influye significativamente en la salud pública a escala mundial. Como informa la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021), las complicaciones asociadas a la diabetes, que abarcan los trastornos neurológicos, se encuentran entre los principales contribuyentes a la discapacidad y la muerte en todo el mundo. Además, obtener conocimientos sobre los mecanismos por los que la hiperglucemia afecta a la plasticidad neuronal podría allanar el camino para estrategias terapéuticas innovadoras, que van desde tratamientos farmacológicos hasta modificaciones del estilo de vida, destinadas a prevenir o aliviar estas consecuencias.

Esta cuestión también tiene importancia en el ámbito del progreso científico. Investigaciones recientes en neurociencia, incluida la realizada por Wątroba et al., (2023), destaca la necesidad de investigar nuevos biomarcadores y tratamientos específicos que aborden específicamente los cambios provocados por la hiperglucemia; este enfoque mejoraría el tratamiento clínico de los pacientes afectados por esta afección y, al mismo tiempo, promovería una comprensión más integral de la interacción entre los sistemas metabólico y nervioso.

En este contexto, surgen varias preguntas problemáticas clave: ¿Cuáles son los mecanismos moleculares y celulares que explican la relación entre hiperglucemia y alteraciones en la plasticidad neuronal? ¿Cómo se manifiestan funcionalmente los efectos de la hiperglucemia en términos de cognición, aprendizaje, memoria y habilidades motoras? Y, finalmente, ¿qué tratamientos farmacológicos y estrategias preventivas han demostrado efectividad para mitigar su impacto en el sistema nervioso? Abordar estas preguntas es esencial no solo para entender las implicaciones

fisiológicas de la hiperglucemia, sino también para desarrollar estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y reduzcan la carga socioeconómica asociada.

## **1.2 Justificación**

La presente investigación se centra en examinar el impacto de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y los déficits funcionales dentro del sistema nervioso. Este estudio surge de la necesidad de recopilar información que dilucide los mecanismos biológicos en juego, las ramificaciones funcionales de esta condición y los posibles enfoques terapéuticos para aliviar sus efectos. Los objetivos específicos que dirigen esta revisión sistemática facilitan un análisis integral de estos dominios, produciendo así datos significativos para la comunidad científica y ofreciendo recursos prácticos para su implementación en la salud pública.

La importancia de explorar los mecanismos moleculares y celulares asociados con la hiperglucemia radica en comprender cómo esta condición altera la plasticidad neuronal, influyendo así en procesos críticos como la neurogénesis y la sinaptogénesis. Estos conocimientos permitirán a las instituciones educativas, incluida la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM), utilizar estos hallazgos como base para la investigación enfocada en la creación de nuevas terapias o intervenciones para enfermedades metabólicas y neurodegenerativas. Además, la investigación de los resultados funcionales, como los deterioros cognitivos y motores, proporciona una comprensión holística de los efectos que tiene la hiperglucemia en la calidad de vida de los pacientes, lo que ayuda a la formulación de estrategias de prevención y tratamiento.

En conclusión, la identificación de enfoques terapéuticos basados en la evidencia no solo tiene importancia científica, sino que también constituye una contribución notable para las organizaciones de salud, incluido el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Los hallazgos de este estudio pueden informar el desarrollo de pautas clínicas que incorporen estrategias específicas para prevenir el deterioro neurológico en pacientes que experimentan hiperglucemia, aliviando así la tensión económica y emocional de las familias y el sistema de atención médica. En última instancia, esta investigación presenta un impacto sustancial a través de su examen exhaustivo de los problemas fundamentales relacionados con la hiperglucemia, fomentando el avance científico y mejorando el bienestar social.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General**

- Analizar los efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del sistema nervioso.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Describir los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal.
- Examinar las consecuencias funcionales de la hiperglucemia en el sistema nervioso, con énfasis en los déficits cognitivos y motores.
- Identificar enfoques terapéuticos y estrategias de prevención para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso.

## **Capítulo 2: Marco teorico**

### **2.1 Antecedentes**

**Gupta et al., (2023) "Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline"** Objetivo: Determinar el los mecanismos moleculares subyacentes al deterioro cognitivo asociado con la hiperglucemia. Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de tipo explicativo mediante el análisis a una población de 20 individuos. Resultados: El efecto más común de la hiperglucemia en el cerebro es el deterioro cognitivo. Se estima que entre el 20% y el 70% de las personas con DM presentan déficits cognitivos. Los niveles altos de azúcar en la sangre afectan áreas clave del cerebro involucradas en el aprendizaje, la memoria y la navegación espacial, y la complejidad estructural del cerebro lo hace susceptible a una variedad de trastornos patológicos, incluyendo la diabetes tipo 2 (T2DM).

**Ansari et al., (2023) "Impaired Insulin Signaling Alters Mediators of Hippocampal Synaptic Dynamics/Plasticity: A Possible Mechanism of Hyperglycemia-Induced Cognitive Impairment"** Objetivo: Determinar los

mecanismos moleculares subyacentes al deterioro cognitivo asociado con la hiperglucemia. Metodología: Se realizó un estudio descriptivo-explicativo en el que se analizaron los niveles de expresión y estados de activación de mediadores de la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica en ratas tratadas con estreptozotocina (STZ) administrada por vía intraperitoneal (IP) e intracerebroventricular (ICV). Además, se evaluó la función cognitiva mediante pruebas de reconocimiento de objetos novedosos (NOR) y el laberinto en T, midiendo bioquímicamente la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) y la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa. Resultados: El efecto más común de la hiperglucemia en el cerebro es el deterioro cognitivo, estimándose que entre el 20% y el 70% de las personas con diabetes mellitus (DM) presentan déficits cognitivos. Los niveles elevados de azúcar en la sangre afectan áreas clave del cerebro involucradas en el aprendizaje, la memoria y la navegación espacial.

**Blázquez et al., (2022) "Significance of brain glucose hypometabolism, altered insulin signal transduction, and insulin resistance in several neurological diseases"** Objetivo: Analizar las alteraciones metabólicas comunes en enfermedades neurológicas y su relación con el metabolismo de la glucosa cerebral e insulina, destacando posibles objetivos terapéuticos. Metodología: Se realizó una revisión de estudios que identifican eventos biológicos comunes en diversas enfermedades neurológicas, incluyendo inflamación neurogénica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, hipometabolismo de glucosa cerebral, resistencia a la insulina y amiloidosis. Se evaluaron las alteraciones en la señalización mediada por insulina y su impacto en la función cognitiva, así como la posible utilidad del hipometabolismo de glucosa como biomarcador temprano. Resultados: Las alteraciones en la señalización

mediada por insulina y el metabolismo de la glucosa cerebral constituyen elementos patogénicos clave compartidos entre varias enfermedades neurológicas. Se reportaron alteraciones en las principales vías del metabolismo energético oxidativo en pacientes con diversas enfermedades neurológicas, reforzando la hipótesis de un trasfondo metabólico común.

**Matar y Rubio (2022) "El Deterioro Cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2"** Objetivo: Investigar el impacto de la hiperglucemia en el Deterioro Cognitivo. Metodología: Se realizó una revisión de tema consultando literatura nacional e internacional en bases de datos de ciencias sociales y ciencias de la salud entre los años 1990-2019 que exponen la posible asociación entre la diabetes mellitus y deterioro cognitivo, así como las posibles rutas que lo conllevan.

Resultados: La literatura consultada plantea una relación entre la diabetes mellitus y complicaciones del sistema nervioso central, lesiones neurológicas, deficiencias en la capacidad de atención, pérdida de la memoria, deterioro cognitivo, un considerable incremento en el riesgo de desarrollar demencia y demencia tipo Alzheimer, sin embargo, no se evidencia un consenso en el grado de afectación que pueda tener sobre los procesos cognitivos.

**Sequeira (2019) "Deterioro cognitivo moderado y factores de riesgo"**

Objetivo: Analizar los factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo moderado, incluyendo la hiperglucemia, y su progresión hacia demencia. Metodología: Estudio observacional basado en análisis de datos epidemiológicos y factores de riesgo asociados con deterioro cognitivo, como hipertensión, obesidad e hiperglucemia.

Resultados: La hiperglucemia crónica se asocia con alteraciones cognitivas

significativas, afectando dominios como la memoria y las habilidades visoespaciales.

Los mecanismos implicados incluyen daño vascular cerebral, estrés oxidativo y disrupción de la barrera hematoencefálica, lo que incrementa la probabilidad de progresión hacia demencia neurodegenerativa.

## **2.2 Marco referencial**

### **2.1.1 Hiperglucemia**

La hiperglucemia se caracteriza por un aumento anormal de los niveles de glucosa en sangre que superan el rango normal, definido típicamente como 70 a 100 mg/dl en condiciones de ayuno (Sequeira, 2019). Esta afección puede manifestarse de forma aguda, lo que resulta en aumentos rápidos de la glucosa en intervalos breves, o de forma crónica, donde los niveles elevados persisten durante semanas o meses. Si bien ambas formas presentan implicaciones distintas para el cuerpo, colectivamente ejercen una influencia considerable en la homeostasis metabólica y la salud neuronal (ADA, 2022).

La hiperglucemia se puede clasificar clínicamente en función de su gravedad. Por lo general, la hiperglucemia leve carece de síntomas distintivos y puede pasar desapercibida, mientras que los casos graves pueden provocar complicaciones como la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico, que requieren una intervención médica inmediata (OMS, 2021).

#### **2.1.1.1 Etiología**

La hiperglucemia surge principalmente de trastornos metabólicos, en particular la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. La diabetes tipo 1, caracterizada por ser una enfermedad autoinmune, provoca la destrucción completa de las células beta

pancreáticas, que culmina en una deficiencia total de insulina (Mone et al., 2021). Por el contrario, la diabetes tipo 2 implica procesos patológicos como la resistencia a la insulina junto con una secreción insuficiente de insulina. Además, los episodios de hiperglucemia pueden verse influidos por factores externos, como infecciones, estrés físico, ciertos medicamentos (como los corticosteroides) y enfermedades que afectan al páncreas (Arias et al., 2020).

#### **2.1.1.2 Prevalencia**

La hiperglucemia, en particular en el contexto de la diabetes, plantea un desafío importante para la salud pública mundial. La Asociación Americana de la Diabetes (ADA, 2022) informa que en 2021, más de 537 millones de adultos en todo el mundo vivían con diabetes mellitus, una cifra que se proyecta que aumentará a 783 millones para 2045. En áreas como América Latina, la incidencia de diabetes tipo 2 está aumentando constantemente, impulsada por factores como la obesidad y los estilos de vida sedentarios, y Ecuador se identifica como una de las naciones que experimenta tasas crecientes de casos no diagnosticados (Ferreiro et al., 2020).

La regulación inadecuada de los niveles de glucosa en sangre no solo aumenta la probabilidad de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, sino que también afecta negativamente al sistema nervioso central. Investigaciones recientes han establecido una conexión entre la hiperglucemia crónica y las enfermedades neurodegenerativas, el deterioro cognitivo y la disminución de la plasticidad neuronal (Sequeira, 2019).

## **2.1.2 Plasticidad neuronal**

La plasticidad neuronal, también llamada neuroplasticidad, es la capacidad del sistema nervioso para reestructurar sus conexiones, funciones y arquitectura general en respuesta a diversos estímulos internos o externos, así como a través del aprendizaje, el desarrollo o las lesiones; esta capacidad adaptativa abarca mecanismos que incluyen la creación de nuevas conexiones sinápticas, la modulación de las sinapsis existentes mediante el fortalecimiento o debilitamiento y, en ciertos casos, la aparición de nuevas neuronas derivadas de células madre neuronales (de la Victoria Rosales, 2023).

### **2.1.2.1 Procesos asociados a la plasticidad neuronal**

La plasticidad neuronal representa un fenómeno biológico crucial que abarca una variedad de procesos interconectados que permiten al sistema nervioso adaptarse, aprender y recuperarse de alteraciones del entorno o lesiones. Estos procesos son vitales no solo para establecer nuevas conexiones sinápticas, sino también para la reorganización funcional y estructural del cerebro en reacción a diversos estímulos. A continuación se ofrece un análisis más detallado de los mecanismos primarios relacionados con esta plasticidad:

#### **1. Neurogénesis**

La neurogénesis se refiere a la generación de nuevas neuronas a partir de células madre neuronales, un proceso que ocurre predominantemente durante el desarrollo embrionario pero continúa en áreas específicas del cerebro adulto, incluido el giro dentado del hipocampo y el bulbo olfatorio (Gage & Temple, 2019). Estudios recientes han indicado que la hiperglucemia puede alterar notablemente la

neurogénesis. La hiperglucemia crónica altera el microambiente del hipocampo al elevar el estrés oxidativo y la inflamación, lo que a su vez disminuye la proliferación de células madre neuronales y dificulta su diferenciación en neuronas funcionales (Liu et al., 2022).

## **2. Sinaptogénesis**

La sinaptogénesis, o la formación de nuevas conexiones sinápticas entre neuronas, es otro pilar de la plasticidad neuronal; este proceso ocurre de manera activa durante el desarrollo temprano del cerebro y continúa a lo largo de la vida en respuesta al aprendizaje y la experiencia (Vélez, 2022). La sinaptogénesis garantiza la eficiencia de la comunicación neuronal y la adaptación de los circuitos cerebrales a nuevos estímulos.

En estados de hiperglucemia, se ha observado una disminución tanto de la densidad sináptica como de la complejidad de las dendritas en las neuronas, especialmente en áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal. Este fenómeno está relacionado con los efectos perjudiciales de los productos finales de la glicación avanzada (AGE), que alteran las vías de señalización esenciales para el desarrollo y la preservación de las sinapsis funcionales (Zhao et al., 2021).

## **3. Potenciación a largo plazo (LTP)**

Uno de los mecanismos de plasticidad sináptica más estudiados es la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés). Este fenómeno significa una mejora prolongada en la eficacia de la transmisión sináptica luego de la estimulación repetida de una sinapsis. La LTP está estrechamente asociada con la memoria y el

aprendizaje, ya que facilita el refuerzo de las conexiones entre neuronas involucradas en el mismo circuito funcional (Caya & Béique, 2024).

La hiperglucemia afecta negativamente la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) a través de modificaciones en los niveles de neurotransmisores, particularmente glutamato, y al elevar el estrés oxidativo dentro de las neuronas.

Además, la inflamación crónica vinculada a la hiperglucemia puede obstruir la secreción de factores neurotróficos, incluido el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), que son fundamentales tanto para el inicio como para la preservación de la LTP (Gupta et al., 2023).

### **2.1.3 Deterioro funcional del sistema nervioso**

El deterioro funcional del sistema nervioso se define como una alteración en las capacidades cognitivas, motoras o emocionales que limita la funcionalidad del individuo en actividades de la vida diaria. Diversos factores pueden contribuir a este deterioro, incluidos los trastornos metabólicos como la hiperglucemia crónica, que afecta las funciones homeostáticas del cerebro y la médula espinal (Arias et al., 2020).

Desde una perspectiva clínica, el deterioro funcional se expresa en tres dimensiones principales:

- 1) Déficits cognitivos: comprende deficiencias en la memoria, la atención, el lenguaje y las funciones ejecutivas. Las investigaciones indican que, en casos de hiperglucemia, el hipocampo y la corteza prefrontal suelen ser las regiones más afectadas, principalmente debido al estrés oxidativo y al daño sináptico. Dichos deterioros pueden presentarse como dificultades

para recordar información, organizar tareas o abordar cuestiones rutinarias (Zhao et al., 2021).

2) Alteraciones motoras: las funciones motoras esenciales están reguladas por el sistema nervioso central y cualquier disfunción puede provocar movimientos inestables, debilidad muscular o parálisis. La evidencia documentada indica que, en condiciones de hiperglucemia, el daño a las vías motoras superiores, junto con el deterioro de la sinaptogénesis, contribuye a una disminución de la coordinación y el control motor (Liu et al., 2022).

3) Impacto emocional: los cambios en el sistema nervioso afectan la regulación emocional, lo que da lugar a problemas como ansiedad, depresión y trastornos del estado de ánimo. La persistencia de la hiperglucemia puede intensificar estos síntomas a través de procesos inflamatorios y alteraciones en los neurotransmisores, particularmente la dopamina y la serotonina (Gupta et al., 2023).

Estas manifestaciones no solo afectan la calidad de vida de los pacientes, sino que también incrementan la carga socioeconómica debido a la necesidad de cuidados especializados y la pérdida de productividad.

### **2.1.3.1 Deterioro funcional transitorio y progresivo**

La clasificación del deterioro funcional dentro del sistema nervioso se puede categorizar en función de la duración y la progresión en formas transitorias o progresivas, lo que facilita la identificación de posibles causas y el establecimiento de enfoques terapéuticos adecuados. El deterioro funcional transitorio denota una

alteración temporal del sistema nervioso que puede revertirse mediante un tratamiento adecuado o eliminando el factor desencadenante. Los casos típicos incluyen episodios de hipoglucemia reactiva, en los que la restauración de los niveles normales de glucosa en sangre conduce a una rápida mejora de las funciones cognitivas y motoras (OMS, 2021). Por el contrario, los episodios transitorios de hiperglucemia pueden provocar síntomas como confusión, visión borrosa o debilidad muscular, todos los cuales se resuelven una vez que los niveles de glucosa se controlan de manera eficaz (Wang et al., 2020).

Por el contrario, el deterioro funcional progresivo se define por una progresión lenta y generalmente irreversible que resulta en el declive de las capacidades funcionales. Esta forma de deterioro está relacionada con enfermedades crónicas, incluida la hiperglucemia sostenida, que causa alteraciones estructurales y funcionales duraderas dentro del sistema nervioso. Por ejemplo, la diabetes mellitus tipo 2 no tratada puede inducir neuropatías periféricas, daño a la microvasculatura cerebral y procesos neurodegenerativos que afectan gradualmente las funciones cognitivas y motoras (Chen et al., 2021).

El deterioro progresivo de la función está asociado con mecanismos que incluyen el estrés oxidativo, la inflamación persistente y el deterioro de la barrera hematoencefálica, todos los cuales exacerban la lesión neuronal e impiden la recuperación (Zhou et al., 2023).

### **2.1.3.2 Factores contribuyentes al daño neuronal por hiperglucemia**

La hiperglucemia crónica ejerce una influencia considerable sobre el sistema nervioso central (SNC), lo que provoca daño neuronal a través de diversos

mecanismos patológicos. Estos factores no solo comprometen la eficacia operativa del sistema nervioso, sino que también aceleran los procesos neurodegenerativos que culminan en deterioros cognitivos y motores. A continuación, se enumeran los principales factores implicados en el daño neuronal relacionado con la hiperglucemia:

**Estrés oxidativo.** Actúa como un mecanismo primario que conduce a la lesión neuronal en condiciones de hiperglucemia. La generación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de un entorno hiperglucémico supera las defensas antioxidantes de las células, lo que provoca daño oxidativo al ADN, las proteínas y los lípidos en las neuronas. Este estrés oxidativo agrava aún más la disfunción mitocondrial y desencadena vías proinflamatorias, intensificando la lesión neuronal (Chong et al., 2019). Además, las neuronas muestran una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo debido a sus importantes requisitos metabólicos y capacidades antioxidantes intrínsecas restringidas (Clapes et al., 2022).

**Neuroinflamación crónica.** Surge de la hiperglucemia prolongada, que desencadena la activación de las células gliales, incluidos los astrocitos y la microglia. Posteriormente, estas células liberan citocinas proinflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6). La liberación de estas citocinas empeora el daño neuronal al instigar respuestas inflamatorias duraderas que alteran la neuroplasticidad normal y obstaculizan los mecanismos de reparación neuronal (Marcos, 2019).

**Disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE).** La barrera hematoencefálica (BHE) sufre una alteración debido a la hiperglucemia, que afecta negativamente a esta estructura crítica responsable de controlar el intercambio de

sustancias entre el torrente sanguíneo y el cerebro. Este daño surge de alteraciones en la permeabilidad de la barrera, lo que conduce a un mayor flujo de moléculas tóxicas y citocinas inflamatorias al cerebro. Además, la alteración de la BHE está asociada con el estrés oxidativo y la neuroinflamación, lo que fomenta un ciclo patológico que exagera la lesión neuronal (Zhao et al., 2021).

**Glicación avanzada (AGEs).** Los productos finales de la glicación avanzada (AGE) son compuestos nocivos que se desarrollan en estados de hiperglucemia crónica. Estos AGE se acumulan tanto en las neuronas como en las células gliales, alterando sus funciones típicas y desencadenando vías inflamatorias. Además, modifican proteínas críticas para la comunicación neuronal, lo que altera la dinámica sináptica y conduce a una disminución de la plasticidad sináptica y deterioro cognitivo (Vega et al., 2023).

**Daño vascular cerebral.** Se produce como resultado de la hiperglucemia, que afecta a los vasos sanguíneos cerebrales al causar microangiopatías y alteraciones en la estructura vascular. Este daño a la vasculatura disminuye el suministro de oxígeno y nutrientes al tejido cerebral, lo que conduce a la hipoxia neuronal y la disfunción metabólica. Además, los eventos isquémicos silenciosos relacionados con la hiperglucemia se han asociado con el avance de enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia vascular (Soto et al., 2020).

**Disfunción mitocondrial.** La hiperglucemia crónica afecta negativamente a la función mitocondrial en las neuronas. Las mitocondrias, que desempeñan un papel crucial en la producción de energía y la regulación del metabolismo celular, muestran una alta sensibilidad a las variaciones en los niveles de glucosa. En presencia de

condiciones hiperglucémicas, la disfunción de las mitocondrias da como resultado la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de vías apoptóticas, acelerando así la muerte neuronal (Mikusic et al., 2020).

### **Capítulo 3: Metodología**

#### **3.1. Estrategia de búsqueda**

En este capítulo se detalla el enfoque metodológico adoptado para esta revisión sistemática, centrada en analizar los efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del sistema nervioso. Se incluyen las estrategias de búsqueda, los criterios de inclusión y exclusión, el proceso de selección de estudios, la extracción de datos y la valoración crítica de la calidad científica.

Para esta revisión, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos, utilizando una combinación de palabras clave relevantes y vocabulario controlado. Las frases de búsqueda incluyeron términos como:

- “Hyperglycemia and synaptic plasticity”
- “Effects of hyperglycemia on the nervous system”
- “Chronic hyperglycemia and cognitive impairment”
- “Neurodegeneration and diabetes mellitus”
- “Therapeutic strategies for hyperglycemia-induced neuronal damage”.

Los términos se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR) y se adaptaron al sistema de búsqueda de cada base de datos. Se emplearon filtros específicos como el año de publicación (limitado a los últimos cinco años: 2019-2024), idioma (español e inglés), y tipo de publicación (artículos originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis).

Las bases de datos utilizadas fueron:

- PubMed
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane Library
- Embase

Además, se revisaron las listas de referencias de los estudios relevantes para identificar artículos adicionales.

### **3.2. Criterios de inclusión**

Para garantizar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas entre 2019 y 2024, con excepciones si la información es clave para los resultados.
- Artículos en inglés o español.
- Estudios originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- Investigaciones relacionadas con los efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal o el deterioro funcional del sistema nervioso.

- Estudios que incluyeran análisis de mecanismos moleculares, consecuencias funcionales o enfoques terapéuticos.

### 3.3. Criterios de exclusión

Para evitar la inclusión de estudios irrelevantes o con limitaciones metodológicas, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

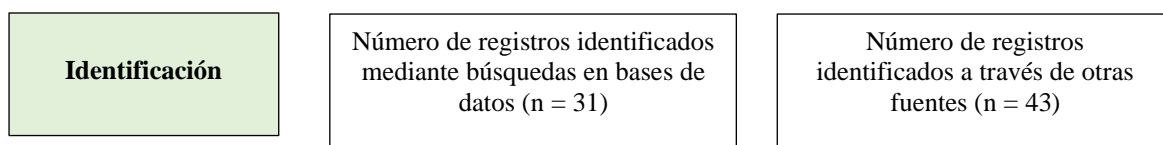
- Publicaciones anteriores a 2019.
- Estudios en idiomas distintos al inglés o español.
- Cartas al editor, comentarios y resúmenes de congresos.
- Investigaciones que no estuvieran relacionadas directamente con los efectos de la hiperglucemia en el sistema nervioso.

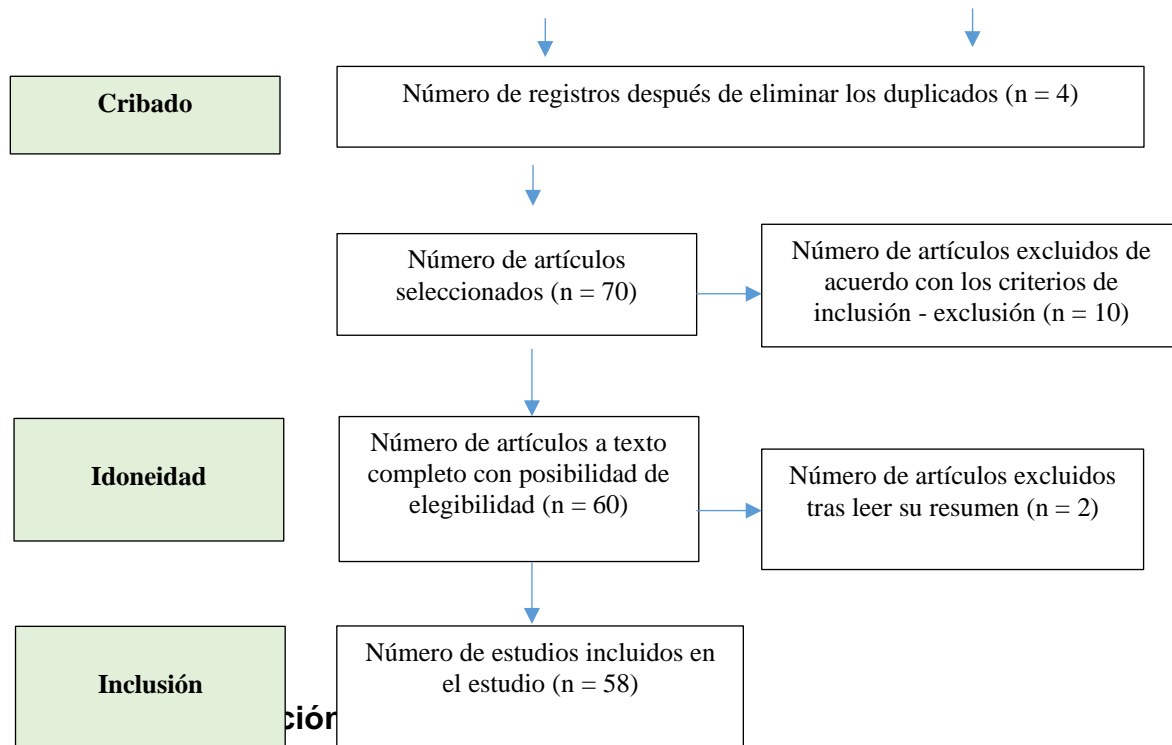
### 3.4. Selección de estudios

El proceso de selección de estudios implicó cinco etapas principales. Inicialmente, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos académicas, incluyendo PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando filtros por año de publicación, idioma y tipo de publicación. Posteriormente, se eliminaron los duplicados de la lista con la ayuda de un gestor de referencias. A continuación, se examinaron los títulos y resúmenes para filtrar aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Finalmente, los estudios que formaron parte de la lista corta fueron evaluados en texto completo para confirmar su relevancia y rigor metodológico.

## Figura 1

*Proceso de selección de los artículos para la revisión sistemática. Flujoograma según la metodología PRISMA.*





Se empleó una plantilla estandarizada para la extracción de datos, que incluyó los siguientes elementos:

- Información general del estudio (autores, año de publicación, título, fuente).
- Objetivos del estudio.
- Metodología empleada.
- Resultados principales relacionados con la hiperglucemia y sus efectos en el sistema nervioso.
- Limitaciones y conclusiones de los estudios.

### **3.6. Valoración crítica de la calidad científica**

Para garantizar la pertinencia y calidad científica de los estudios seleccionados, se siguieron los pasos descritos a continuación:

- Evaluación del rigor científico: se examinaron elementos importantes de los estudios, incluida la claridad de la metodología, la validez de los hallazgos y la relevancia de los datos, para respaldar su inclusión en el análisis.
- Examen del diseño del estudio: se confirmó que el diseño de cada estudio era suficiente para abordar los objetivos delineados en esta revisión, asegurando que se alineaba con los marcos metodológicos necesarios.
- Evaluación del tamaño de la muestra: se examinó la idoneidad del tamaño de la muestra para garantizar que pudiera respaldar de manera sólida los hallazgos, reduciendo así los posibles sesgos estadísticos y mejorando la confiabilidad de los resultados.

### **3.7. Plan de análisis de los resultados**

Los datos recopilados se analizaron mediante un enfoque cualitativo y cuantitativo:

- Análisis cualitativo: Se realizó un análisis temático, agrupando los resultados en categorías como mecanismos moleculares, consecuencias funcionales y enfoques terapéuticos.
- Análisis cuantitativo: Se sintetizaron los datos numéricos relevantes, identificando tendencias y valores destacados.

Este enfoque integral permitió una interpretación exhaustiva de los efectos de la hiperglucemia en la plasticidad neuronal y el deterioro funcional del sistema nervioso.

## **Capítulo 4: Resultados**

### **4.1 Descripción de los resultados**

#### **4.1.1 Resultados del objetivo específico 1: Describir los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal.**

Los estudios citados en la siguiente tabla analizan los los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal en humanos y modelos experimentales:

#### **Tabla 1**

*Mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal*

Autor(es)	Año	Tema	Metodología	Resultados
Zhong et al.	2018	Brain-derived neurotrophic factor inhibits hyperglycemia-induced apoptosis and downregulation of synaptic plasticity-related proteins in hippocampal neurons via the PI3K/Akt pathway	Estudio experimental en ratas con hiperglucemia inducida; se evaluó la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo	La hiperglucemia crónica redujo significativamente la LTP en el hipocampo, indicando una disminución en la plasticidad sináptica
Ferreiro et al.	2020	Chronic hyperglycemia impairs hippocampal neurogenesis and memory in an Alzheimer's disease mouse model.	Estudio en modelos murinos con diabetes tipo 2; se midió la proliferación de células progenitoras neuronales en el giro dentado	Se observó una disminución en la neurogénesis del hipocampo en condiciones de hiperglucemia, asociada con deterioro cognitivo
Gupta et al.	2023	Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline	Cultivo de neuronas corticales expuestas a niveles altos de glucosa; análisis de la expresión de proteínas sinápticas	La hiperglucemia alteró la expresión de proteínas clave en la formación y mantenimiento de sinapsis, afectando la conectividad neuronal
Jo et al.	2021	Role of exendin-4 in brain insulin resistance, mitochondrial function, and neurite outgrowth in neurons under palmitic acid-induced oxidative stress.	Estudio en ratas diabéticas; se evaluó el estrés oxidativo y la plasticidad sináptica en el hipocampo	El aumento del estrés oxidativo inducido por hiperglucemia contribuyó a la disminución de la plasticidad sináptica, efecto revertido con antioxidantes
Hristov et al.	2024	Alterations of the glutamatergic system in diabetes mellitus	Investigación en modelos animales diabéticos; medición de la liberación de glutamato y función de	La hiperglucemia incrementó la liberación de glutamato y alteró la función de los receptores NMDA, de

			receptores NMDA en el hipocampo	afectando la plasticidad neuronal
Sierra Benítez y León Pérez	2019	Plasticidad cerebral: una realidad neuronal	Revisión bibliográfica de estudios teóricos y experimentales sobre mecanismos de plasticidad cerebral	La hiperglucemia promueve la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Estas moléculas dañan proteínas, lípidos y ADN en las células neuronales, afectando la función sináptica y disminuyendo la plasticidad neuronal.
Siqueira et al.	2019	Plasticidad neuronal: un reto para las Neurociencias	Revisión de literatura sobre neuroplasticidad y su aplicación en la recuperación funcional de pacientes con lesiones cerebrales	La hiperglucemia estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-6. La inflamación crónica deteriora las conexiones sinápticas, reduce la neurogénesis y afecta negativamente la capacidad del cerebro para adaptarse a nuevas experiencias.
García et al.	2022	Actualización sobre neuroplasticidad cerebral	Revisión de estudios recientes sobre la capacidad del cerebro para reorganizar la actividad neuronal en respuesta a factores ambientales y estimulación sensorial	El exceso de glucosa afecta la función mitocondrial, disminuyendo la producción de ATP y alterando el metabolismo energético de las neuronas, por lo tanto, una menor disponibilidad de energía afecta la formación y mantenimiento de sinapsis y dendritas.

Al-Sayyar et al.	2023	Neurotransmitters in type 2 diabetes and the control of systemic and central energy balance	Metabolites	La hiperglucemia altera el metabolismo del glutamato, un neurotransmisor clave en la plasticidad sináptica. El exceso de glutamato puede inducir excitotoxicidad, dañando las neuronas y comprometiendo la capacidad de adaptación del sistema nervioso.
------------------	------	---	-------------	--

Nota. Recopilación de datos referentes a mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia afecta la plasticidad neuronal.

Los hallazgos analizados indican que la hiperglucemia afecta negativamente la plasticidad neuronal a través de diversos mecanismos que minan la función sináptica y la neurogénesis. La potenciación a largo plazo (PLP) disminuye y los cambios en la expresión de las proteínas sinápticas interrumpen la conectividad neuronal. Además, el estrés oxidativo aumentado, junto con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS), da como resultado daño celular a nivel de proteínas, lípidos y ADN. También, la liberación incontrolada de glutamato, un neurotransmisor crucial para la plasticidad, puede inducir excitotoxicidad, alterando así los receptores NMDA y poniendo en peligro la función neuronal.

A nivel energético, la eficiencia mitocondrial y la disponibilidad de ATP se ven disminuidas por la hiperglucemia, que a su vez afecta la formación y el mantenimiento de sinapsis y dendritas. Además, se destaca la influencia de la inflamación crónica impulsada por citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, ya que dificulta la neurogénesis y compromete las conexiones sinápticas.

#### 4.1.2 Resultados del objetivo específico 2: Examinar las consecuencias funcionales de la hiperglucemia en el sistema nervioso, con énfasis en los déficits cognitivos y motores.

Estos estudios citados en la Tabla 2 permiten analizar las consecuencias funcionales más prevalentes de la hiperglucemia en el sistema nervioso, con énfasis en los déficits cognitivos y motores.

**Tabla 2**

*Consecuencias funcionales más prevalentes de la hiperglucemia en el sistema nervioso*

Autor(es)	Año	Tema	Metodología	Resultados
García et al.	2013	Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión	Análisis experimental sobre la relación entre diabetes tipo 2 y función cognitiva	Se destaca que la hiperglucemia crónica en la diabetes tipo 2 se asocia con deterioro en funciones cognitivas como la memoria y la atención
Karvani et al.	2019	Diabetes mellitus y neurocognitive decline: Clinical and therapeutic aspects	Revisión de la relación entre diabetes mellitus y deterioro cognitivo	La exposición prolongada a niveles altos de glucosa daña las fibras nerviosas periféricas, causando debilidad, pérdida de sensibilidad y problemas de coordinación.
Íncel, N	2019	Functional assessment in geriatric hand	Estudio observacional a 50 pacientes con presencia de hiperglucemia	La hiperglucemia compromete la capacidad de planificación y ejecución de movimientos voluntarios, resultando en movimientos más

				lentos y menos precisos.
Siqueira et al.	2019	Plasticidad neuronal: un reto para las Neurociencias	Revisión de literatura sobre neuroplasticidad y su aplicación en la recuperación funcional de pacientes con lesiones cerebrales	Se determina que la reducción en la plasticidad neuronal afecta habilidades motoras finas y el aprendizaje motor.
<b>Constantin y Constantin</b>	2021	Molecular mechanisms of muscle fatigue	Revisión de estudios recientes sobre la capacidad del cerebro para reorganizar la actividad neuronal	La hiperglucemia prolongada afecta la producción de energía en las neuronas y en las fibras musculares, generando una sensación de agotamiento constante que interfiere en el desempeño cognitivo y motor.
Matar et al.	2022	El Deterioro Cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2	Estudio observacional que evalúa la relación entre niveles de glucosa y función cognitiva en pacientes con diabetes tipo 1	Se sugiere que la hiperglucemia puede afectar negativamente la función cognitiva en adultos con diabetes tipo 1
Santamaría et al.	2021	Diabetes mellitus e hipertensión arterial en la progresión a deterioro cognitivo leve y demencia: una revisión de la literatura	Meta-análisis de estudios longitudinales que evalúan la asociación entre diabetes y deterioro cognitivo	La diabetes emerge como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular
McIntyre et al.	2022	Diabetes: efectos cognitivos y oportunidades de tratamiento	Revisión de estudios sobre el impacto de la diabetes tipo 2 en la función cognitiva y oportunidades terapéuticas	Se observan déficits cognitivos en velocidad de procesamiento, función ejecutiva, atención y memoria

Nota. Recopilación de datos referentes a consecuencias funcionales más prevalentes de la hiperglucemia en el sistema nervioso.

Los resultados indican que la hiperglucemia ejerce efectos considerables sobre el sistema nervioso, lo que conduce a déficits tanto en las funciones cognitivas como motoras. Los deterioros cognitivos se manifiestan como descensos en la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, que influyen negativamente en el rendimiento general y elevan el riesgo de trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Este deterioro cognitivo está relacionado con el daño a las fibras nerviosas y las interrupciones en la producción de energía neuronal, que se intensifican por la hiperglucemia crónica en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2.

En términos de funciones motoras, la hiperglucemia afecta negativamente la planificación y ejecución de movimientos voluntarios, lo que conduce a acciones más lentas y menos precisas, así como a una reducción de las habilidades motoras finas. Además, surge una sensación persistente de fatiga debido a su impacto en la producción de energía de las fibras musculares y las neuronas, lo que a su vez restringe tanto el aprendizaje motor como las capacidades físicas. En conjunto, estas repercusiones funcionales ilustran la forma en que la hiperglucemia perjudica la calidad de vida al alterar las habilidades cognitivas y motoras que son vitales para las actividades cotidianas.

### 4.1.3 Resultados del objetivo específico 3: Identificar enfoques terapéuticos y estrategias de prevención para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso.

A continuación, se presenta una tabla de revisión sistemática para lograr identificar enfoques terapéuticos y estrategias de prevención basadas en la evidencia para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso:

**Tabla 3**

*Enfoques terapéuticos y estrategias de prevención para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso*

Autor(es)	Año	Tema	Metodología	Resultados
Kaur et al.	2023	Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies.	Revisión de estudios recientes sobre hiperglucemia	La hiperglucemia crónica puede ser mitigada mediante enfoques terapéuticos y estrategias preventivas que se centren en el control glucémico y en la protección de las funciones neuronales.
Quezada, G	2022	Insulinoterapia y antidiabéticos orales	Revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos en bases de datos como Cochrane; Medline, Pubmed, Elsevier, a partir del año 2015	El primer paso es lograr un control estricto de la glucosa en sangre. Esto se puede alcanzar a través del uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y, en casos de tipo 2, con antidiabéticos

				orales como la metformina, inhibidores de SGLT2 o agonistas GLP-1
Salazar, M	2024	Diseño de un plan de alimentación para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 basado en la trofoterapia con el uso de productos de la región sierra 2024.	Enfoque cualitativo, se utilizó un diseño no experimental de tipo transversal ya que no se manipularon las variables descritas y se desarrolló en un periodo determinado de tiempo, siendo fundamental la aplicación de una investigación de tipo exploratorio.	A nivel nutricional, es fundamental implementar una dieta balanceada baja en carbohidratos refinados y con un índice glucémico bajo, rica en fibra y alimentos antioxidantes como frutas, verduras y pescados ricos en ácidos grasos omega-3, que ayudan a combatir los efectos metabólicos negativos de la hiperglucemia.
Oppedisano et al.	2020	The potential for natural antioxidant supplementation in the early stages of neurodegenerative disorders.	Estudio observacional sobre suplementación con antioxidantes naturales en las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos	Un aspecto central es el manejo del estrés oxidativo y la inflamación, factores críticos en el daño neuronal. Suplementos antioxidantes como la vitamina C, vitamina E, resveratrol y curcumina pueden reducir las especies reactivas de

				oxígeno y nitrógeno, protegiendo las células neuronales. De igual forma, los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras.
Apud, M	2024	Neurolongevidad: Un cerebro que dure cien años.	Análisis exploratorio y descriptivo de estrategias para la Neurolongevidad.	Se debe fomentar la neuroprotección y la plasticidad neuronal mediante estrategias como el ejercicio físico regular, que no solo mejora la sensibilidad a la insulina, sino que también estimula la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una molécula clave para la neurogénesis y el mantenimiento de las conexiones sinápticas.
Sagastume et al.	2023	Medicina Integradora en el tratamiento de síndrome metabólico (SM) (Doctoral dissertation).	Meta-análisis de estudios longitudinales	de La prevención juega un papel fundamental y comienza con la adopción de un estilo de vida saludable. Una dieta equilibrada,

					como la Dieta Mediterránea o la DASH, rica en grasas saludables, fibra y antioxidantes, combinada con ejercicio físico regular, mejora tanto el control glucémico como la salud cerebral.
Quilligana Cevallos	y 2024	Dislipidemias e hipertensión en pacientes con Diabetes Mellitus II	e	Se realizó un artículo de revisión bibliográfica, examinando estudios recientes y literatura relevante en repositorios como PubMed, Scopus y Google Scholar	Mantener un peso corporal adecuado y controlar comorbilidades como la hipertensión, dislipidemia y apnea del sueño son estrategias necesarias para minimizar los riesgos asociados con la hiperglucemia.
Hirschler, R	2024	Impact of Continuous Glucose Monitoring on Hemoglobin A1c Levels (Doctoral dissertation)	of	El proyecto utilizó un diseño pretest-postest en una intervención piloto de doce semanas, implementada en un entorno clínico de atención primaria urbana en Minnesota.	La educación y concienciación en la población también son esenciales. Programas comunitarios que promuevan la detección temprana de hiperglucemia, así como la capacitación en el uso de dispositivos de monitoreo y el autocontrol glucémico, pueden prevenir

					daños a largo plazo en el sistema nervioso.
Balakrishnanpillai et al.	2024	Harmony in Health: A Narrative Review Exploring the Interplay of Mind, Body, and Diabetes with a Special Emphasis on Emotional Stress	in A	La metodología del estudio presentado se enmarca en una revisión integral de la literatura existente sobre la conexión entre el estrés emocional, la salud mental y el manejo de la diabetes.	Resulta importante abordar factores emocionales y psicosociales como el estrés y la ansiedad, que pueden elevar los niveles de cortisol y, en consecuencia, agravar la hiperglucemia.

Nota. Recopilación de datos referentes a enfoques terapéuticos y estrategias de prevención para mitigar los efectos de la hiperglucemia sobre el sistema nervioso.

Mantener una estricta regulación de la glucosa mediante el uso de insulina y antidiabéticos orales, incluidos la metformina y los inhibidores de SGLT2, es crucial para reducir el daño neurológico. Desde una perspectiva nutricional, es recomendable seguir una dieta baja en carbohidratos refinados y rica en antioxidantes, fibra y ácidos grasos omega-3, ya que estos componentes ayudan a combatir el estrés oxidativo y la inflamación. Además, la práctica regular de ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina y estimula la producción de BDNF.

Por el contrario, es fundamental adoptar estilos de vida saludables, incluida la dieta mediterránea y la DASH, controlar el peso corporal y abordar comorbilidades como la hipertensión y la dislipidemia. Además, la prevención de complicaciones neurológicas a largo plazo requiere educación y un control continuo de la glucosa, junto con un manejo eficaz del estrés emocional.

## Capítulo 5: Discusión

La discusión de los resultados evidencia que la hiperglucemia tiene un impacto multidimensional sobre el sistema nervioso, afectando tanto la plasticidad neuronal, las funciones cognitivas y motoras, como las estrategias necesarias para mitigar sus efectos. A continuación, se analizan estos hallazgos en relación con los estudios presentados, destacando puntos de concordancia y divergencia.

Los estudios analizados revelan que la hiperglucemia crónica deteriora la plasticidad neuronal a través de mecanismos interrelacionados, como la reducción de la potenciación a largo plazo (LTP) (Zhong et al., 2018) y la alteración en la expresión de proteínas sinápticas (2022). Coincidiendo con autores como Sierra y León (2019), el daño neuronal se asocia a la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS), que afectan estructuras celulares críticas. Adicionalmente, la sobreproducción de glutamato (Hristov et al., 2024) resulta en excitotoxicidad, afectando los receptores NMDA y comprometiendo la conectividad neuronal.

En términos de diferencias, Jo et al., (2021) destacan el papel del estrés oxidativo, cuyo efecto puede ser parcialmente revertido con antioxidantes, lo que abre la posibilidad de intervenciones terapéuticas tempranas. Por otro lado, estudios como el de Sequeira et al., (2019) subrayan el impacto del metabolismo energético mitocondrial, proponiendo que el daño no solo es sináptico, sino también estructural al afectar el mantenimiento de dendritas. En conjunto, estas evidencias sugieren que la hiperglucemia no solo afecta las funciones sinápticas, sino que limita la capacidad adaptativa del cerebro, mostrando concordancia entre autores respecto a los mecanismos de daño oxidativo y la alteración energética.

En cuanto a las consecuencias funcionales, los hallazgos concuerdan en que la hiperglucemia crónica provoca un deterioro progresivo en las funciones cognitivas y motoras. Estudios como los de Karvani et al., (2019) y McIntyre et al., (2022) señalan que la memoria, atención y velocidad de procesamiento son las áreas más afectadas, atribuyendo este deterioro a la disfunción metabólica neuronal y al daño de fibras nerviosas periféricas. Estos resultados coinciden con Santamaría et al., (2021), quien identifica la hiperglucemia como un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y demencia vascular.

Respecto a los déficits motores, los hallazgos de İncel (2019) y Sequeira et al., (2019) muestran que la hiperglucemia afecta la planificación y ejecución de movimientos voluntarios, generando lentitud y menor precisión; esto se correlaciona con los estudios de Constantin y Constantin (2021), que atribuyen la fatiga muscular y el bajo rendimiento motor a un déficit en la producción energética neuronal y muscular.

Por otro lado, los hallazgos sobre estrategias terapéuticas y preventivas demuestran que un enfoque integral es necesario para mitigar los efectos de la hiperglucemia en el sistema nervioso. Existe un fuerte consenso entre autores como Quezada (2022) y Sagastume et al., (2023) en que el control glucémico estricto mediante insulina, antidiabéticos orales y estilos de vida saludables (dieta y ejercicio físico regular) es esencial para minimizar los riesgos neurológicos.

En cuanto a las intervenciones nutricionales, estudios como los de Salazar (2024) y Oppedisano et al., (2020) subrayan la importancia de una dieta rica en antioxidantes y ácidos grasos omega-3 para combatir el estrés oxidativo y la inflamación. Apud (2024) añade que el ejercicio físico no solo mejora la sensibilidad a

la insulina, sino que también estimula el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mejorando la plasticidad sináptica. En contraste, Balakrishnanpillai et al., (2024) introducen un enfoque psicosocial, señalando que la gestión del estrés emocional es clave para reducir niveles de cortisol, los cuales pueden agravar la hiperglucemia.

Finalmente, estudios como el de Hirschler (2024) destacan la importancia de la educación comunitaria y el uso de tecnologías como la monitorización continua de glucosa para prevenir daños neurológicos. Aunque los enfoques difieren ligeramente en su énfasis (nutricional, farmacológico, emocional o tecnológico), todos coinciden en la necesidad de intervenciones tempranas y multidisciplinarias.

## Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

La información obtenida en diferentes fuentes de datos permiten presentar las siguientes conclusiones:

- La hiperglucemia influye en la plasticidad neuronal a través de mecanismos complejos que abarcan el estrés oxidativo, la excitotoxicidad y el desequilibrio metabólico. Los niveles elevados de glucosa en sangre producen especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que provoca alteraciones tanto estructurales como funcionales en las neuronas, además, la desregulación del neurotransmisor glutamato desempeña un papel importante en la modificación de los receptores sinápticos y la conectividad neuronal; estos mecanismos disminuyen la potenciación a largo plazo, alteran la formación y el mantenimiento de las sinapsis y restringen la capacidad del cerebro para adaptarse a diversos estímulos y experiencias.
- El sistema nervioso experimenta consecuencias significativas como resultado de la hiperglucemia, que se reflejan principalmente en déficits relacionados con las funciones cognitivas y motoras. Los deterioros cognitivos incluyen una disminución gradual de la memoria, la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento. En términos de habilidades motoras, la hiperglucemia afecta negativamente a la planificación y ejecución de movimientos voluntarios, lo que conduce a una menor precisión, un aumento de la lentitud y una fatiga persistente;

estos cambios se deben a daños en las fibras nerviosas, disfunción de la energía neuronal y reducción de la plasticidad cerebral, todo lo cual afecta negativamente al rendimiento funcional diario y eleva el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

- Para abordar eficazmente el impacto de la hiperglucemia en el sistema nervioso, es esencial una estrategia multifacética que incorpore regulación metabólica, estrategias nutricionales, ejercicio físico y bienestar emocional. Lograr un control estricto de la glucosa mediante el uso de insulina y medicamentos antidiabéticos orales, junto con una dieta equilibrada rica en antioxidantes y ácidos grasos omega-3, puede ayudar a disminuir el estrés oxidativo y la inflamación, además, realizar actividad física de forma regular mejora la sensibilidad a la insulina y, al mismo tiempo, fomenta la neuroprotección al estimular la liberación de factores neurotróficos.

## **6.2 Recomendaciones**

Tras los hallazgos obtenidos dan a conocer las siguientes recomendaciones:

- El Ministerio de Salud Pública debe implementar programas de detección temprana y control metabólico en pacientes con riesgo de hiperglucemia, priorizando la educación sobre los efectos neurológicos de la diabetes
- La Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM) debe impulsar investigaciones epidemiológicas y clínicas enfocadas en la identificación y análisis de las principales consecuencias funcionales de la hiperglucemia en el sistema nervioso, con énfasis en déficits cognitivos y motores.

- El el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) debe fomentar la investigación y el desarrollo de estrategias innovadoras, como la suplementación con antioxidantes naturales y programas de neuroprotección.

### **Bibliografía**

ADA. (2022). *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Asociación Americana de la Diabetes .

Al-Sayyar, A., Hammad , M., & Wil, M. (2023). Neurotransmitters in Type 2 Diabetes and the Control of Systemic and Central Energy Balance. *Metabolites*, 13(3), 384. <https://doi.org/10.3390/metabo13030384>

Ansari, M., Al-Jarallah, A., & Babiker, F. (2023). Impaired Insulin Signaling Alters Mediators of Hippocampal Synaptic Dynamics/Plasticity: A Possible Mechanism of Hyperglycemia-Induced Cognitive Impairment. *Cells*, 13(13), 1728.

Apud, M. (2024). *Neurolongevidad: Un cerebro que dure cien años*. Galerna.

Arias, M., Castellanos, R., Rangel, A., & Pinto, A. (2020). Aspectos clínicos del tratamiento de la hiperglucemia no complicada en la unidad de cuidados intensivos. *Medicas UIS*, 33(2), 49-54.

Balakrishnanpillai, J., Kesavadev, J., & Saboo, B. (2024). Harmony in Health: A Narrative Review Exploring the Interplay of Mind, Body, and Diabetes with a Special Emphasis on Emotional Stress. *Journal of Diabetology*, 15(2), 123-130. [https://doi.org/10.4103/jod.jod\\_132\\_23](https://doi.org/10.4103/jod.jod_132_23)

- Blázquez, E., Hurtado, V., LeBaut, Y., Velázquez, E., García, L., Gómez, F., & Pozo, M. (2022). Significance of brain glucose hypometabolism, altered insulin signal transduction, and insulin resistance in several neurological diseases. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 873301.
- Caya, L., & Béique, J. (2024). Half a century legacy of long-term potentiation. *Current Biology*, *34*(13), R640-R662.
- Cerezo, K., Yáñez, G., & Aguilar, C. (2013). Funcionamiento cognoscitivo en la diabetes tipo 2: una revisión. *Salud mental*, *36*(2).
- Chong, R., Vaca, O., Mieles, A., Alarcón, J., Gorozabel, C., & Zambrano, M. (2019). Diabetes Mellitus y su grave afectación en complicaciones típicas. *Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional*, *4*(2), 181-198.
- Clapes, S., Fernández, T., & Prado, K. (2022). El desafío para el desarrollo del sistema nervioso central en la reproducción humana asociada con la diabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*, *33*(1).
- Constantin, D., & Constantin, D. (2021). Molecular Mechanisms of Muscle Fatigue. *Int J Mol Sci*, *22*(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222111587>
- de la Victoria Rosales, M. (2023). Neurociencias y salud mental: presentación teórica del concepto plasticidad neuronal. *Vida y Ética*, *25*(1), 25-33.
- Ferreiro, E., Lanzillo, M., Canhoto, D., & Carvalho, A. (2020). Chronic hyperglycemia impairs hippocampal neurogenesis and memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging*, *92*, 98-113. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.003>

- Ferreiro, E., Lanzillo, M., Canhoto, D., da Silva, A., Mota, S., Dias, I., & Rego, A. (2020). Chronic hyperglycemia impairs hippocampal neurogenesis and memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiology of aging*, *92*, 98-113.
- Gage, F., & Temple, S. (2019). Neurogenesis in the adult brain. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *11*(9), a031717.
- Guadamuz, J., Miranda, M., & Mora, N. (2022). Actualización sobre neuroplasticidad cerebral. *Rev.méd.sinerg*, *7*(6). <https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.829>
- Gupta, M., Pandey, S., & Rumman, M. (2022). Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neurosci Rep*, *13*(14), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.006>
- Gupta, M., Pandey, S., Rumman, M., Singh, B., & Mahdi, A. (2023). Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO Neuroscience Reports*, *14*, 57-63.
- Hirschler, V., Molinari, C., & Gonzalez, C. (2024). Impact of Continuous Glucose Monitoring on Hemoglobin A1c and Height Trends in Latin American Children with Type 1 Diabetes Onset over 3 Years: A Multicenter Study. *J Pediatr Clin Pract*, *14*. <https://doi.org/10.1016/j.jpdc.2024.200130>
- Horta, E., Jiménez, P., Figueredo, C., & Llanes, L. (2019). Plasticidad neuronal: un reto para las Neurociencias. *Revista Progaleno*, *2*(2).
- Hristov, M., Nankova, A., & Andreeva, P. (2024). Alterations of the glutamatergic system in diabetes mellitus. *Metab Brain Dis*, *39*(2), 321-333. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01299-z>

- Incel, N. (2019). Functional Assessment in Geriatric Hand. *Hand Function*.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-17000-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17000-4_15)
- Jo, D., Yoon, G., & Song, J. (2021). Role of Exendin-4 in Brain Insulin Resistance, Mitochondrial Function, and Neurite Outgrowth in Neurons under Palmitic Acid-Induced Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*, 10(1), 78.  
<https://doi.org/10.3390/antiox10010078>
- Karvani, M., Simos, P., Stavrakaki, S., & Kapoukranidou, D. (2019). Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Hormones*, 18(4), 523-534.
- Kaur, M., Misra, S., Swarnkar, P., & Patel, P. (2023). Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*, 215.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115723>
- Liu, X., Zhang, C., & Wang, Z. (2022). Hyperglycemia-induced impairment of neurogenesis in the adult hippocampus: Mechanisms and implications. *Neurobiology of Disease*, 165, 105620.
- Marcos, J. (2019). *La enfermedad de Alzheimer, ¿ podría ser una diabetes tipo 3?* Universitat de les Illes Balears.
- Matar, S., & Rubio, F. (2022). El Deterioro Cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Nova*, 28(19).
- McIntyre, R. (2022). *Diabetes: efectos cognitivos y oportunidades de tratamiento*. ADA.
- Mikusic, I., Rey, M., Martinefski, M., Trípodí, V., & Valdez, L. (2020). O6 Evolución temporal de la disfunción mitocondrial cardíaca en diabetes tipo 1. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 54(3), 91-91.

- Mone, P., Gambardella, J., Pansini, A., de Donato, A., Martinelli, G., Boccalone, E., & Santulli, G. (2021). Cognitive impairment in frail hypertensive elderly patients: role of hyperglycemia. *Cells*, 10(8), 2115.
- OMS. (2021). *Diabetes*. World Health Organization.
- Oppedisano, F., Maiuolo, J., & Gliozzi, M. (2020). The potential for natural antioxidant supplementation in the early stages of neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/ijms21072618>
- Quezada, G. (2022). *Insulinoterapia y antidiabéticos orales una revisión bibliográfica*.
- Quilligana, S., & Cevallos, A. (2024). Dislipidemias e hipertensión en pacientes con Diabetes Mellitus II. *MQRInvestigar*, 8(1), 168-185. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.1.2024.168-185>
- Sagastume, J., Canek, M., Ramos, N., & Ubico, M. (2023). *Medicina Integradora en el tratamiento de síndrome metabólico (SM)*. Galileo.
- Salazar, M. (2024). *Diseño de un plan de alimentación para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 basado en la trofoterapia con el uso de productos de la región sierra 2024*. ESPOCH.
- Santamaría, L., González, J., Pedraza, O., Sierra, F., & Arcadio, C. (2021). Diabetes mellitus e hipertensión arterial en la progresión a deterioro cognitivo leve y demencia: una revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana*, 37(2), 80-90.
- Sequeira, L. (2019). Deterioro cognitivo moderado y factores de riesgo. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 9(5), 16-22.

- Sierra , E., & León , M. (2019). Plasticidad cerebral, una realidad neuronal. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 23(4).
- Soto, L., Hernández, C., & Hernández, J. (2020). Efecto de la hiperglucemia en la mortalidad y el pronóstico a corto plazo en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en hospitales de tercer nivel de atención. *Medicina Interna de México*, 36(2), 135-146.
- Vega, M., Portales, D., Vargas, J., & Aradillas, C. (2023). Receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) como biomarcador de la obesidad infantil. *Revista Biomédica*, 34(3), 296-305.
- Vélez, M. (2022). *Neuroplasticidad y aprendizaje*. Universidad de Granada .
- Wang, J., Zhang, J., & Chen, H. (2020). Diabetes mellitus impairs synaptic plasticity and cognitive function: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(9), 3218-3228.
- Wątroba, M., Grabowska, A., & Szukiewicz, D. (2023). Effects of Diabetes Mellitus-Related Dysglycemia on the Functions of Blood–Brain Barrier and the Risk of Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 10069.
- Zhao, W., Zhang, Q., & Zhang, Y. (2021). Hyperglycemia-induced oxidative stress impairs hippocampal synaptic plasticity and cognitive function in mice. *Neuroscience*, 455, 1-13.
- Zhong, Y., Zhu, Y., He, T., & Li, W. (2018). Brain-derived neurotrophic factor inhibits hyperglycemia-induced apoptosis and downregulation of synaptic plasticity-related proteins in hippocampal neurons via the PI3K/Akt pathway. *Int J Mol Med*, 43(1), 294-304. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3933>

