

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**



**TÍTULO.
ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE
NANOPARTÍCULAS DE QUERCETINA EN MODELOS MURINOS CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN NUTRICIÓN

PRESENTA:

CARLOS ADRIAN PEÑA NATIVIDAD

DIRECTORA DE TESIS

Dra. ADRIANA GARCÍA GURROLA

CO-DIRECTOR

Dr. ALBERTO ABRAHAM ESCOBAR PUENTES

TIJUANA, B.C., MÉXICO

OCTUBRE, 2024

VOTOS PROBATORIOS

PORTADA SIMILAR A LA FRONTAL

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mi familia
que me ha acompañado a lo largo de mi vida y
a toda la gente que contribuyó para que fuera posible.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por permitirme finalizar este proyecto, ha sido mi guía y me ha acompañado en todo momento, hasta el día de hoy.

A mi familia por siempre estar presente cuando necesito apoyo.

A mi asesora la Dra. Adriana García por acompañarme desde el inicio hasta el final de este proyecto, resolviendo con paciencia cada duda, facilitándome cada paso del camino.

Al Dr. Abraham Escobar por sus enseñanzas, correcciones y enseñarme las claves para desarrollar con coherencia y congruencia esta tesis.

A la Dra. Ana Laura Martínez por enseñarme y orientarme con las prácticas y experimentos que se realizaron para este proyecto.

A mis sinodales la Dra Adriana García, el Dr. Abraham Escobar, la Dra. Ana Laura Martínez, la Dra. Estefanía Ochoa y el Dr. Abraham Wall por cada una de las observaciones y comentarios que me ayudaron a fortalecer y darle forma a esta tesis.

A mis compañeras de generación, Karen, Priscila y Yesenia que se convirtieron en mis amigas e hicieron este camino más agradable y llevadero.

A CONACYT por el apoyo con la beca nacional para posgrados PNPC.

A la UABC por brindar las facilidades necesarias para llevar a cabo este proyecto.

A la 23^a convocatoria interna por el financiamiento en el proyecto "Estudio de las propiedades antidiabéticas de polifenoles libres y nanoencapsulados en un modelo murino" con clave 304/2/C/6/23.

Gracias a todos.

RESUMEN

OBJETIVO: Estudiar el efecto del tratamiento con quercetina nanoformulada en la glucemia y parámetros bioquímicos de ratones CD-1 diabéticos inducidos con estreptozocina y una dieta alta en grasas y azúcares, para ofrecer una alternativa en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **MATERIALES Y METODOS:** Se implementó un modelo de DM2 en ratones CD-1 mediante una dieta alta en grasas y azúcares, junto con la administración de estreptozotocina. Se administraron nanopartículas de almidón cargadas con quercetina y se llevó a cabo el estudio del efecto hipoglucémico agudo, parámetros bioquímicos y en tejido hepático. **RESULTADOS:** Los resultados mostraron un incremento homogéneo en el peso corporal, evidenciando la efectividad del modelo de DM2 propuesto en ratones CD-1. Los datos bioquímicos confirmaron la inducción de DM2, mostrando alteraciones en los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos. Las nanopartículas de quercetina redujeron significativamente ($p \leq 0.05$) la glucosa en sangre en comparación con la glibenclamida. El análisis histológico reveló esteatosis aguda en los ratones con DM2, la cual disminuyó después del tratamiento con quercetina nanoformulada. **CONCLUSIONES:** Las nanopartículas de quercetina muestran un potencial significativo como tratamiento para la DM2, no solo por sus efectos hipoglucemiantes, sino también por su capacidad para regenerar la salud hepática e influir positivamente en el nivel de lípidos en sangre. Esto abre la puerta a nuevas investigaciones sobre el uso de nanopartículas cargadas de moléculas naturales en terapias contra la DM2 y enfermedades crónicas relacionadas al sobrepeso, la obesidad y problemas metabólicos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To study the effect of treatment with nanoformulated quercetin in reducing glycemia and biochemical parameters of diabetic CD-1 mice induced with streptozocin and a high-fat and high-sugar diet, to offer an alternative in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). **MATERIALS AND METHODS:** A DM2 model was development in CD-1 mice using a high-fat and high-sugar diet, along with the administration of streptozocin. Starch nanoparticles loaded with quercetin were administered and the study of the acute hypoglycemic effect, biochemical parameters and liver tissue was carried out. **RESULTS:** The results showed a homogeneous increase in body weight, evidencing the effectiveness of the proposed DM2 model in CD-1 mice. Biochemical parameters confirmed the induction of DM2, showing alterations in glucose, cholesterol and triglyceride levels. Quercetin nanoparticles significantly ($p \leq 0.05$) reduced blood glucose compared to glibenclamide. Histological analysis revealed liver damage in mice with DM2. Treatment with nanoformulated quercetin promoted an improvement in hepatocytes. **CONCLUSIONS:** Quercetin nanoparticles has significant potential as a treatment for DM2, not only due to their hypoglycemic effects, but also due to their ability to regenerate liver health and positively influence blood lipid levels. This opens the door to further research on the use of nanoparticles loaded with natural molecules in therapies against DM2 and chronic diseases related to overweight, obesity and metabolic problems.

Contenido

Capítulo 1	15
1.1 Diabetes mellitus	15
1.1.1 Epidemiología de la diabetes	15
1.1.2 Fisiopatología de la diabetes	17
1.1.3 Tratamientos actuales	20
1.2 Polifenoles.....	25
1.2.1 Quercetina	27
1.2.2 La quercetina y su efecto antidiabético.....	30
1.2.3 Bioaccesibilidad y estabilidad de la quercetina	33
1.3.1 Materiales de encapsulación	36
1.3.2 Encapsulación de quercetina	39
1.4 Planteamiento del problema	44
1.6 Objetivos	47
1.6.1 Objetivo general.....	47
1.6.2 Objetivos específicos	47
2. Metodología.....	48
2.1 Tipo de estudio.	48
2.2 Muestra.....	48
2.3 Criterios de inclusión.	48
2.4 Criterios de exclusión.....	48
2.5 Variables.....	49
2.6 Equipo y materiales.	53
2.7 Preparación de tratamientos.....	53
2.7.1 Preparación de quercetina.	53
2.7.2 Preparación de nanopartículas.....	53
2.7.3 Preparación de quercetina nanoformulada.	54
2.8 Preparación de los grupos	54
2.9 Inducción de diabetes tipo 2.....	55
2.11 Aplicación de los tratamientos.	56
2.12 Medición de niveles de glucosa.....	56

2.13 Recogida de muestras de sangre y preparación de tejidos.....	56
2.14 Parámetros bioquímicos y análisis ELISA.....	57
2.15 Consideraciones bioéticas.	57
2.16 Análisis estadístico.....	57
3. Resultados.....	59
3.2 Resultados de los parámetros bioquímicos en sangre.	61
3.3 Niveles de Insulina y péptido C.....	62
3.4 Efecto hipoglucémico agudo.....	62
4. Discusión	67
5. Conclusión.....	71
6. Referencias.....	72

TABLA DE ILUSTRACIONES

Tablas

Tabla 1	Diferencias entre diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.....	19
Tabla 2	Nanopartículas y su efecto antidiabético.....	43
Tabla 3	Variables independientes.....	49
Tabla 4	Variables dependientes.....	51
Tabla 5	Equipo reactivos y materiales.....	53
Tabla 6	Parámetros bioquímicos posterior a la dieta administrada.....	61
Tabla 7	Valores de glucosa al inicio y al final de efecto hipoglucémico agudo.....	63
Tabla 8	Peso de los hígados de los ratones de cada grupo.....	65

Figuras

Figura 1	Prevalencia de diabetes mellitus en población de 20 años y más, por grupo de edad según sexo en 2018.....	19
Figura 2	Estructura química de la quercetina.....	28
Figura 3	Estructura química de la quercetina-3-glucosido.....	28
Figura 4	Los mecanismos de la quercetina en el hígado, músculo, páncreas e intestine Delgado para mantener un nivel de glucosa normal.....	32
Figura 5	Representación esquemática general de los principales tipos de sistemas de encapsulación actualmente usados como vehículos de polifenoles para el tratamiento de la diabetes mellitus.....	37
Figura 6	Aumento del peso resultado de la dieta alta en carbohidratos y grasas.....	60
Figura 7	Comparación de tamaño entre un ratón que mantuvo una dieta alta en grasas y carbohidratos vs un ratón que tuvo una dieta balanceada, ambos por 32 semanas.	60
Figura 8	Insulina y péptido C de ratones.....	62
Figura 9	Variación de la glucemia posterior a la administración de los compuestos.....	64
Figura 10	Histopatología del hígado.....	66

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad creciente a nivel mundial, con 463 millones de casos reportados en 2019, y se prevé que esta cifra aumente a 578 millones para 2030 y 700 millones para 2054. En México, en 2020, la diabetes causó 151,019 muertes, representando el 14% del total de defunciones en el país. Un 10.32% de la población adulta tiene un diagnóstico de diabetes, con mayor prevalencia en mujeres (13.22%) que en hombres (7.75%). Baja California destaca por tener alta incidencia de diabetes tipo 2 en personas menores de 20 años, con un aumento del 32% en casos durante los primeros diez meses de 2019 en comparación con el año anterior. (Bakhti et al, 2019; IDF, 2019; OPS y OMS, 2020; SALUD, 2020).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se basa en la resistencia a la insulina, donde la incapacidad de las células β para secretar suficiente insulina en respuesta a esta resistencia es crucial para su desarrollo. El control glucémico es esencial como tratamiento, son diversos los tratamientos actuales, desafortunadamente, presentan efectos secundarios (Dabelea et al, 2014; Katsarou et al., 2019; Defronzo et al., 2015; Yaribeygi et al., 2019; Defronzo, et al., 2019; Tesauro et al., 2020; Skyler, 2017; Care et al., 2019). El tratamiento con sulfonilureas ha mostrado un aumento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares y mortalidad cardiovascular. La metformina también está relacionada con efectos adversos gastrointestinales, mientras que el uso de insulina ha sido asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos y complicaciones en pacientes con COVID-19. Por ello, hay una creciente necesidad de alternativas terapéuticas que controlen la diabetes con menos efectos secundarios.

(Dabelea et al, 2014; Katsarou et al., 2019; Defronzo et al., 2015; Yaribeygi et al., 2019; Defronzo, et al., 2019; Tesauro et al., 2020).

En la búsqueda de alternativas o coadyuvantes a los tratamientos actuales, y en que éstos sean accesibles para la población se han considerado los polifenoles. Una ingesta elevada de polifenoles, flavonoides y estilbenoides se asoció con un riesgo reducido de diabetes en personas mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular en el estudio de Prevención con Dieta Mediterránea en un estudio de Tresserra-Rimbau, et al., (2016).

La quercetina es un flavonoide que se encuentra en alimentos naturales, este compuesto exhibe propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antidiabéticas, actuando sobre múltiples dianas moleculares en el páncreas y el tejido muscular, mejorando la homeostasis de la glucosa mediante la inhibición de la absorción intestinal de glucosa y la mejora de la sensibilidad a la insulina (Xu et al., 2017). Son prometedores los efectos de la quercetina en el tratamiento para DM2, sin embargo, la quercetina presenta una baja estabilidad a factores ambientales, además de una reducida biodisponibilidad.

La nanotecnología ha emergido como un campo prometedor en medicina, destacando la nanoencapsulación como una técnica clave para mejorar la biodisponibilidad y estabilidad de compuestos bioactivos. La elección del método de nanoencapsulación es crucial, ya que afecta la bioactividad del compuesto, en este sentido, los polímeros naturales son especialmente valorados por su biocompatibilidad y nula toxicidad (Rizvi et al, 2018, Vishwakarma et al., 2013, Lamberti et al., 2014, Patra et al., 2018).

Se han desarrollado diversos sistemas de administración de quercetina, como nanopartículas, liposomas y microemulsiones, para aplicaciones en enfermedades

neurodegenerativas y envejecimiento. Sin embargo, la integración de nanomateriales, con tamaños entre 1 y 100 nm, ha mostrado un impacto significativo en áreas como diagnóstico clínico y análisis farmacéutico. Estudios han demostrado que nanopartículas de Eudragit E y PVA mejoran la disolución de quercetina y su actividad antioxidante, mientras que nanopartículas de sílice mesoporosas mejoran su solubilidad, biodisponibilidad y liberación controlada, logrando una eficiencia de atrapamiento superior al 86% en ciertas concentraciones. (Frakolaki, G., et al., 2021; Mollarasouli, F., et al., 2021; Alsaidan, O. A., 2022).

La formulación de nanopartículas de quercetina representa una estrategia prometedora para aprovechar su potencial terapéutico en el tratamiento de la diabetes. En un estudio de Chitkara et al. (2012), las nanopartículas aumentaron en un 523% la biodisponibilidad oral de quercetina en comparación con su suspensión, manteniendo niveles plasmáticos de glucosa durante seis días, en ratas diabéticas. Además, las nanopartículas de flavonoides mejoraron diversas funciones metabólicas, inhibiendo la peroxidación de lípidos y la absorción de glucosa, lo que resultó en un efecto antihiper glucémico. (Maity, S., et al., 2022; Singh, S., et al., 2018; Halevas, E., et al., 2020).

Por lo anterior, se plantea como objetivo general: estudiar el efecto del tratamiento con quercetina nanoformulada en la reducción de la glucemia y parámetros bioquímicos de ratones CD-1 diabéticos, inducidos con estreptozocina y una dieta alta en grasas y azúcares para ofrecer una alternativa en el tratamiento de pacientes con DM2

Capítulo 1

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Epidemiología de la diabetes

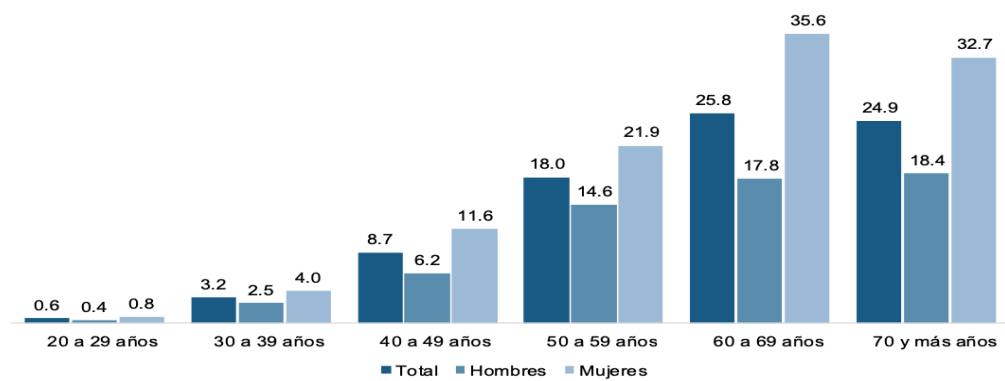
La diabetes mellitus es una enfermedad multifactorial que afecta a un número creciente de pacientes en todo el mundo. La progresión a diabetes mellitus insulino dependiente se caracteriza por la pérdida o disfunción de las células β pancreáticas, pero los mecanismos patogénicos que subyacen a la falla de las células β en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 aún no están bien definidos (Bakhti et al, 2019).

Según la última estimación de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), en 2019 se reportaron 463 millones de personas entre 20 y 79 años que padecían DM. Aunado a esto, se estimó que 4,2 millones de personas de entre 20 y 79 años fallecieron a causa de DM en 2019. Esto es preocupante debido a que se prevé un aumento de la prevalencia de DM en los próximos años, para 2030 a 578 millones, y para 2054 a 700 millones de personas (IDF, 2019).

En México los datos de mortalidad por diabetes mellitus son importantes, en el año 2020 151 019 personas fallecieron a causa de la diabetes mellitus, lo cual equivale a 14% del total de defunciones (1 086 743) ocurridas en el país; 78 922 defunciones en hombres (52%) y 72 094 en mujeres (48%). La tasa de mortalidad por diabetes para 2020 fue de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes, la cifra más alta en los últimos 10 años. Durante 2018 de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición había 82 767 605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales 10.32% reportaron (8 542 718) contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus. De acuerdo al sexo,

13.22% (5.1 millones) de las mujeres de 20 años y más disponían de este diagnóstico y 7.75% (3.4 millones) en los hombres de 20 años y más (OPS y OMS, 2020). En la figura 1 se muestran las prevalencias de DM de 2018 en población de más de 20 años, donde se puede observar que en todos los rangos de edad las mujeres presentaron una mayor prevalencia, siendo incluso el doble comparada con los hombres.

Prevalencia de diabetes mellitus en población de 20 años y más, por grupo de edad según sexo en 2018 (porcentaje)



Nota: La prevalencia se refiere a la población de 20 años y más que al momento de la encuesta declaró tener un diagnóstico previo de diabetes. El cálculo por edad se obtiene sobre el total de población de la encuesta de 20 años y más, de hombres y de mujeres en cada grupo de edad.

Fuente: INEGI, INSP, SALUD. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018.

Figura 1. Prevalencia de diabetes mellitus en población de 20 años y más, por grupo de edad según sexo en 2018.

Según datos de la Secretaría de Salud en el Estado, Baja California se encuentra entre los 5 estados con mayor incidencia de diabetes mellitus tipo dos entre la población menor a los 20 años. En el año 2019 el número de personas con diabetes aumentó a 32%, esto durante los primeros 10 meses de 2019 en comparación con lo reportado en el año 2018 (SALUD, 2020).

1.1.2 Fisiopatología de la diabetes

La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para determinar la terapia, pero algunos individuos no pueden clasificarse claramente como diabéticos tipo 1 o tipo 2 en el momento del diagnóstico (Dabelea et al, 2014). Tanto en la diabetes tipo 1 como en el tipo 2, varios factores genéticos y ambientales pueden dar como resultado la pérdida progresiva de la masa y/o función de las células β que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. En la tabla 1 se resumen algunas de las principales diferencias entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2, de acuerdo con sus diferentes fisiopatologías.

La DM tipo 1 presenta dos categorías diferentes, la DM tipo 1 autoinmune o DM tipo 1A, y la DM tipo 1 idiopática o DM tipo 1B. La DM tipo 1 autoinmune, que representa el 70-90% de todos los pacientes con DM tipo 1, se caracteriza por una enfermedad autoinmune crónica con deficiencia de insulina, que se produce como consecuencia de la pérdida de células β , lo que lleva a la hiperglucemia. La DM tipo 1 autoinmune se asocia con la aparición de autoanticuerpos, que surgen de las células T CD4+ y CD8+ reactivas a los islotes, así como de las células dendríticas, dirigidos contra las células β pancreáticas, meses o años antes de que comiencen los síntomas (Katsarou et al., 2019).

La DM tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina (DeFronzo et al., 2015). La resistencia a la insulina es causada por un deterioro de la sensibilidad a la insulina debido

a la interrupción de diferentes vías moleculares. Dado que la señalización de la insulina es un mecanismo complejo que involucra diversas enzimas y proteínas moduladoras, cualquier defecto en la expresión/función de estos mediadores puede disminuir la señalización normal de la insulina, lo que lleva a la resistencia a la insulina en las células diana (Yaribeygi et al., 2019). La resistencia a la insulina es el principal defecto observado en individuos que pueden desarrollar DM tipo 2 en el futuro. Sin embargo, la DM no ocurre a menos que las células β pancreáticas sean incapaces de producir y secretar suficiente cantidad de insulina para contrarrestar la resistencia a la insulina (DeFronzo, et al., 2019).

La DM2 generalmente se desarrolla en adultos, siendo cada vez más común con el envejecimiento. Los niveles de glucosa en plasma alcanzan niveles más altos (>140 mg/dL) después de las comidas en los adultos mayores en comparación con los adultos jóvenes. Esto es especialmente cierto después del consumo de alimentos altos en carbohidratos. Los niveles requieren más tiempo para volver a la normalidad, en parte debido a una mayor acumulación de grasa visceral y abdominal, junto con una disminución de la masa muscular (Tesauro et al., 2020).

Tabla 1. Diferencias entre DM1 y DM2^a.

Características	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Edad	Usualmente menor a 30 años	Usualmente mayor a 30 años
Asociación con obesidad	No	Muy común
Cetoacidosis que requiere tratamiento con insulina	Si	No
Insulina endógena en plasma	Muy poca para ser detectada	Baja, normal o elevada basada en el grado de resistencia a insulina.
Anticuerpos contra las células de los islotes	Si	No
Patología de los islotes	Pérdida selectiva de la mayoría de células beta	Poca, islotes con apariencia normal, depósitos de amiloide comunes
Respuesta a tratamiento antihiper glucémico.	No	Si, para la mayoría de los pacientes

^aZaccardi, F., et al (2016).

Una vez que ocurre la hiperglucemia, los pacientes con todas las formas de diabetes corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir. La identificación de terapias individualizadas para la diabetes en el futuro requerirá una mejor caracterización de los muchos caminos hacia la muerte o disfunción de las células β (Skyler, 2017).

El control glucémico, en particular, es fundamental para el control de la diabetes y se puede lograr con una terapia intensiva en el estilo de vida y el uso de medicamentos para reducir la glucosa, incluida la insulina (Care et al., 2019).

1.1.3 Tratamientos actuales

La Guía del Colegio Irlandés de Médicos Generales para el Cuidado Integrado de la Diabetes Tipo 2, que refleja las pautas de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), establece que la terapia farmacológica de primera línea debe ser la biguanida, metformina. La orientación para los agentes de segunda y tercera línea es menos descriptiva y en la práctica debe guiarse por las características individuales del paciente. Estos agentes incluyen las clases más nuevas de análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) junto con los agentes más antiguos, sulfonilureas, inhibidores de la α -glucosidasa y tiazolidinedionas.

Los resultados de los ensayos cardiovasculares sobre los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 sugieren que estos medicamentos deben considerarse para los pacientes cuando predomina la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal crónica, independientemente de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (Manucci et al., 2020, Verma et al., 2018). Los análogos de GLP-1 se administran por vía subcutánea e incluyen exenatida, liraglutida, dulaglutida y semaglutida. La liraglutida se administra una vez al día, la exenatida, la dulaglutida y la semaglutida se administran una vez a la semana (Collins et al., 2020).

En el estudio de Care et al., 2019, la gran mayoría de los pacientes con diabetes tratados con medicamentos para reducir la glucosa creían que mejoraban su calidad de vida y reducían los riesgos de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. Sin embargo, también anticiparon que sus medicamentos para reducir la glucosa tendrían efectos secundarios significativos, incluida la hipoglucemia. En el caso de la insulina, en particular, muchos creían que podría provocar enfermedades renales o causar ceguera. Estos datos subrayan la importancia de mejorar la comunicación entre el paciente y el médico y la toma de decisiones compartida sobre las terapias para reducir la glucosa, ya que los conceptos erróneos sobre los beneficios y los daños del tratamiento pueden empeorar la adherencia, aumentar la carga del tratamiento y afectar la calidad de vida.

La insulina es un fármaco insustituible en el tratamiento de la diabetes, pero la terapia con insulina también tiene muchos problemas en el tratamiento clínico, como fobia a las agujas, dolor, bultos en la piel, reacciones alérgicas, infecciones comunes y estrés generado por el régimen difícil y prolongado de la terapia con insulina., (Shi, G. J. bn et al., 2019).

Además, es importante mencionar los efectos secundarios que los tratamientos actuales para diabetes presentan, tales como: dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, hinchazón, asociación a accidente cerebrovascular, asociación a muerte cerebrovascular, aumento de peso, edema, infecciones en el tracto respiratorio, riesgo de evento cardiovascular, está asociado al ingreso a cuidados intensivos por covid-19 y mortalidad por covid-19. Todos estos efectos adversos son descritos de manera más detallada a continuación.

En un estudio realizado por Filion K. B., et al (2019), se encontró que iniciar el tratamiento de la diabetes tipo 2 con una sulfonilurea (como es el caso de la glibenclamida o la glipizida) se asocia con tasas más altas de accidente cerebrovascular isquémico, muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

Tanto la vildagliptina como la pioglitazona/rosiglitazona se asociaron con eventos adversos generales similares. Se observaron de manera similar dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Cuando pioglitazona y rosiglitazona se compararon por separado con vildagliptina, el edema periférico y el aumento de peso fueron significativamente mayores con rosiglitazona (Bundhun, P. K., Janoo, G., Teeluck, A. R., & Huang, F., 2017).

En un estudio de Katarzyna Nabrdalik et al., (2022), el uso de metformina se asoció con un mayor riesgo de dolor abdominal, diarrea y náuseas en comparación con el control. Los riesgos de dolor abdominal y náuseas fueron más altos en comparación con el placebo. El riesgo de hinchazón solo se elevó cuando se comparó el tratamiento con metformina con DPP4i.

En un estudio reciente sobre pacientes tratados con insulina como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, colesterol HDL bajo y síndrome coronario agudo presentaron un alto riesgo de un evento cardiovascular adverso mayor recurrente a pesar del uso de terapias contemporáneas basadas en evidencia. Persiste una fuerte asociación del tratamiento con insulina con el riesgo de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) después del ajuste por otras características asociadas con ECAM. Existe una necesidad insatisfecha de tratamientos adicionales para mitigar este riesgo (Schwartz, G. G. et al., 2021).

La diabetes se encuentra entre las comorbilidades más comunes y está significativamente asociada con la mortalidad y la gravedad de la COVID-19, pero desafortunadamente se ha demostrado que el tratamiento con insulina (uno de los medicamentos más utilizados para el control de la diabetes) está relacionado con un aumento de la mortalidad y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 (Y. Yang, Z. Cai & J. Zhang, 2021), y con el reciente brote pandémico de esta enfermedad es importante tener una alternativa a los tratamientos convencionales.

Como se muestra anteriormente, es importante el estudio y la generación de tratamientos alternativos para controlar la resistencia a la insulina con menores efectos secundarios.

1.1.3.1 Tratamiento dietético y de hábitos alimenticios

El tratamiento farmacológico no es la única opción de tratamiento para los pacientes que padecen esta enfermedad, el estilo de vida, la alimentación, el control de peso son otros aspectos que deberían ser tratados en estos pacientes.

La terapia nutricional es parte integral del control de la diabetes, con los objetivos de promover y apoyar patrones de alimentación saludable, abordar las necesidades nutricionales individuales, mantener el placer de comer y proporcionar a la persona con diabetes las herramientas para desarrollar una alimentación saludable (ADA PPC, 2022).

No existe una proporción única de ingesta de carbohidratos, proteínas y grasas que sea óptima para todas las personas con diabetes tipo 2. En cambio, se recomiendan patrones de alimentación seleccionados individualmente que enfatizan los alimentos con

beneficios para la salud demostrados (como aquellos que aportan vitaminas, minerales, fibra, antioxidantes, etc.), minimizan los alimentos que se ha demostrado que son dañinos (procesados, altos en grasas saturadas, etc.) y se adaptan a las preferencias individuales con el objetivo de identificar hábitos dietéticos saludables que sean factibles y sostenibles. (Davies et al., 2018).

En la actualidad existe un mayor interés en la alimentación restringida en el tiempo y el ayuno intermitente para mejorar las variables metabólicas, aunque con resultados mixtos y modestos. En un metaanálisis recientemente publicado no hubo diferencias en el efecto del ayuno intermitente y la restricción energética continua sobre la HbA1c, y el ayuno intermitente tuvo un efecto modesto sobre el peso (Wang et al., 2021).

Aunque, por un lado, son avances muy importantes las formulaciones de nuevos medicamentos para el control de esta enfermedad, desafortunadamente estos fármacos son generalmente costosos y no accesibles para la mayoría de los habitantes de nuestro país, por lo que éstas poblaciones recurren a los sistemas de salud mexicano donde, con el aumento de casos de diabetes mellitus, la intervención médica adecuada y el tratamiento individualizado se vuelve cada vez más complicado, por lo que es necesario encontrar alternativas o coadyuvantes a los tratamientos actuales que sean tan efectivos como accesibles.

En la búsqueda de estas alternativas o coadyuvantes a los tratamientos actuales, y en que éstos sean accesibles para la población se han considerado los polifenoles.

Una ingesta elevada de polifenoles totales, flavonoides totales (específicamente flavanonas y dihidroflavonoles) y estilbenoides se asocia con un riesgo reducido de diabetes en personas mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular en el

estudio de Prevención con Dieta Mediterránea en un estudio de Tresserra-Rimbau, et al., (2016).

1.2 Polifenoles

Los compuestos fenólicos son metabolitos con uno o más anillos aromáticos y dos o más grupos hidroxilos, que son sintetizados por el metabolismo secundario de las plantas, por las vías de las pentosas fosfato, del ácido chiquímico y del fenilpropanoide, encontrándose en forma libre, o ligados a azúcares, ácidos y otras moléculas. Estos compuestos tienen muchas funciones importantes en las plantas, entre ellas la señalización química, la protección contra los rayos ultravioleta y el ataque de plagas y patógenos, además de ayudar a atraer animales que esparcen sus semillas, contribuyendo a la dispersión de la especie (Crascì, Lauro, Puglisi, & Panico, 2018; de Araújo et al., 2021).

Los compuestos fenólicos tienen una amplia variedad de estructuras químicas (alrededor de 8000 tienen estructuras químicamente conocidas) y por esta razón se dividen en diferentes clases, que incluyen: ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoico e hidroxicinámico), aldehído fenólico (por ejemplo, vainillina, siringaldehído, salicilaldehído, etc.), xantonoides, estilbenoides, antraquinonas, flavonoides (flavans, flavan-3-ols, flavanones, antocianidinas, flavan-3,4-diols, flavanonols, flavones, flavonols), isoflavonoides, neoflavonoides, lignanos, ligninas y taninos (hidrolizables y taninos condensados), entre otros (Tsimogianis et al., 2019).

Los flavonoides son compuestos polifenólicos de origen vegetal ampliamente distribuidos en la naturaleza (Panche, et al, 2016). Están presentes principalmente como

derivados glicosilados en plantas y contribuyen a los tonos brillantes de escarlata, naranja, amarillo y azul en hojas, flores y frutas (Khoo et al., 2017). Además de varias verduras y frutas, los flavonoides también se encuentran en semillas, especias y diferentes plantas medicinales, así como en bebidas, como el té y el vino (Kumar et al., 2013). Se sabe que la cebolla contiene hasta 1,3 g/kg de materia seca y otras como el arándano, la chokeberry negra, la lechuga, el tomate, el chile, el brócoli y la manzana también contienen un alto nivel de quercetina (Grzelak-Błaszczuk et al., 2018).

Los flavonoides desempeñan un papel beneficioso para la salud humana y se asocian principalmente con propiedades anticancerígenas, antidiabéticas y antioxidantes (Ciumarnean et al., 2020).

Se ha informado que los flavonoides mantienen la supervivencia y la función de las células β pancreáticas a través de mecanismos moleculares que involucran la reducción del estrés oxidativo (al aumentar la capacidad antioxidante endógena, menos acumulación de ROS y translocación de citocinas proinflamatorias en las células β), aumento de la expresión de genes antiapoptóticos (p. ej., proteína Bcl-2) y reducción de la expresión de genes proapoptóticos (p. ej., caspasa-3 y caspasa-8) y daño en el ADN, protegiéndolos contra la autofagia, la apoptosis, la necroptosis y el daño celular en pacientes con hiperglucemia (Gohrbani et al., 2019). Los flavonoides son una familia de los compuestos fenólicos que ha destacado mucho en los últimos años y entre ellos se encuentra el más abundante, la quercetina.

Recientemente, se ha encontrado que algunos compuestos fenólicos pueden inhibir la actividad de las enzimas digestivas, reducir la hidrólisis de carbohidratos y grasas, actuando así en el control de la DM2 (Tan & Chang, 2017), además, la evidencia

científica sugiere que los metabolitos fenólicos (derivados de flavanol, flavan-3-oles, quercetina y antocianinas) y los ácidos fenólicos (p. ej., ácidos ferúlico, clorogénico y cafeico) pueden reducir los niveles de ROS, la inflamación y la glicación de proteínas, inhibir enzimas clave relacionados con el metabolismo de los carbohidratos y la DM2, aumentan la expresión del transportador de glucosa 4 (GLUT 4) y la captación de glucosa, además de activar las vías responsables de la señalización y secreción de insulina, mejorando así los niveles de glucosa en sangre (Chen et al., 2019).

1.2.1 Quercetina

La quercetina (C₁₅H₁₀O₇) (figura 2) es una aglicona, que carece de un azúcar adherido. Es un cristal de aguja de color amarillo limón brillante y completamente insoluble en agua fría, poco soluble en agua caliente, pero bastante soluble en alcohol y lípidos. Un glucósido de quercetina se forma uniendo un grupo glucosilo (un azúcar como glucosa, ramnosa o rutinosa) como reemplazo de uno de los grupos OH comúnmente en la posición 3, tal es el caso de la quercetina-3-glucosido (figura 3). El grupo glucosilo adjunto puede cambiar la solubilidad, la absorción y los efectos in vivo. Como regla general, la presencia de un grupo glucosilo (glucósido de quercetina) da como resultado una mayor solubilidad en agua en comparación con la aglicona de quercetina (Li et al., 2016). Además, las estructuras glucosadas de la quercetina son las comunes encontradas en los alimentos y plantas.

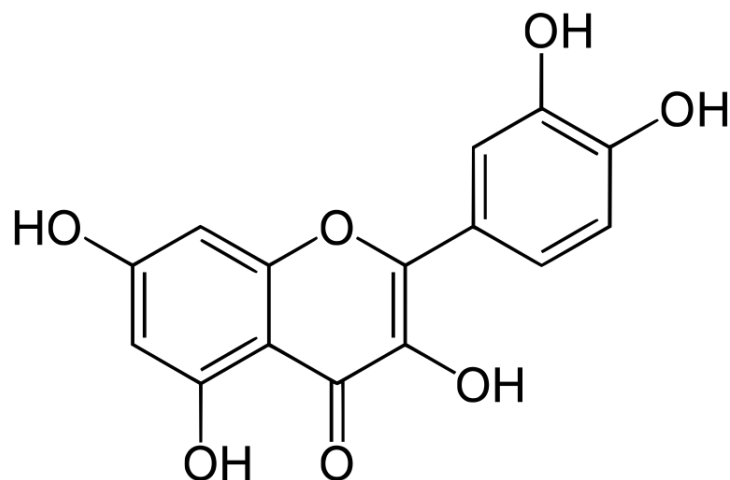


Figura 2. Estructura química de la quercetina

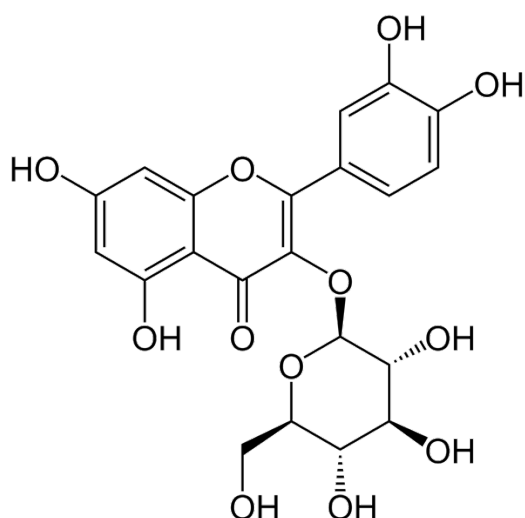


Figura 3. Estructura química de la quercetina-3-glucosido.

La quercetina se encuentra en una variedad de alimentos que incluyen manzanas, bayas, vegetales, alcaparras, uvas, cebollas, chalotes, té y tomates, así como muchas semillas, nueces, flores, cortezas y hojas. Algunos de los alimentos que más contienen quercetina son el arándano (149mg/100mg), la cebolla blanca (18-63mg/100mg), lechuga (32-74mg/100m), manzana (10-27mg/100mg), habas (2-134mg/100mg).

(Aherne, S. A., & O'Brien, N. M., 2002). La quercetina también se encuentra en productos botánicos medicinales, incluidos Ginkgo biloba, Hypericum perforatum y Sambucus canadensis (Wiczowski et al., 2008). Las cebollas rojas son una importante fuente (1337mg/kg) las mayores concentraciones de quercetina se dan en los anillos más externos y en la parte más cercana a la raíz, siendo esta última la parte de la planta con mayor concentración (Smith et al., 2003).

La ingesta estimada de flavonoides oscila entre 50 y 800 mg/día (la quercetina representa el 75 %), dependiendo principalmente del consumo de frutas y verduras y de la ingesta de té (Chun et al., 2007). Sin embargo, la ingesta dietética de quercetina es diferente en varios países.

Sus propiedades resultan inhibitoras de una enorme cantidad de objetivos moleculares en el rango de concentración micromolar, ya sea mediante la regulación negativa o la supresión de muchas vías y funciones inflamatorias. La quercetina ha mostrado un comportamiento bifásico en los basófilos a dosis nanomolares y de ahí su acción sobre las células implicadas en la inflamación alérgica. (Chun et al., 2007).

La quercetina afecta la inmunidad y la inflamación actuando principalmente sobre los leucocitos y dirigiéndose a muchas quinasas y fosfatasa de señalización intracelular, las enzimas y las proteínas de membrana suelen ser cruciales para una función celular específica (Chirumbolo et al., 2010).

La quercetina induce significativamente la expresión génica, así como la producción de interferón- γ (IFN- γ) derivado de Th-1 y regula a la baja la interleucina 4 (IL-4) derivada de Th-2 por las células mononucleares de sangre periférica normales (PBMC). Además, el tratamiento con quercetina aumentó la expresión fenotípica de las

células IFN- γ y disminuyó las células positivas para IL-4 mediante análisis de citometría de flujo, lo que corrobora con los estudios de secreción de proteínas y expresión génica. (Nair et al., 2002).

Estos resultados sugieren que los efectos inmunoestimuladores beneficiosos de la quercetina pueden estar mediados por la inducción de la citoquina derivada de Th-1, IFN- γ , y la inhibición de la citoquina derivada de Th-2, IL-4 (Nair et al., 2002).

1.2.2 La quercetina y su efecto antidiabético

La quercetina tiene diferentes acciones farmacológicas que incluyen antiinflamatoria, anticancerígena, antidiabética, neuroprotectora, cardioprotectora, profiláctica de la osteoporosis y antialérgica (Xu et al., 2017). Se informó que la quercetina interactúa con muchos objetivos moleculares en el intestino delgado, el páncreas, el músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado para controlar la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Los mecanismos de acción de la quercetina son pleiotrópicos e implican la inhibición de la absorción intestinal de glucosa, la secreción de insulina y las actividades de sensibilización a la insulina, así como una mejor utilización de la glucosa en los tejidos periféricos (M Eid, H., & S Haddad, P., 2017).

El tratamiento oral de QE (100 mg/kg) en ratas tratadas con estreptozotocina (STZ) mejoró significativamente la resistencia a la insulina y disminuyó los niveles incrementales de glucosa en plasma después de 30-180 min, se documentaron además los mecanismos de la quercetina en el hígado, músculo, páncreas e intestino delgado para mantener un nivel de glucosa normal. (Shi, G. J., et al., 2019).

En particular, el potencial antioxidante de la quercetina estudiado in vitro e in vivo en modelos de roedores mostró el efecto al aumentar la actividad mitocondrial junto con la supresión de los factores atróficos (Funakoshi et al., 2018). Estructuralmente, sus acciones antioxidantes y quelantes fuertes son el resultado de los grupos catecol en el anillo B y los grupos OH libres del anillo A o del anillo C (Xiao et al., 2018).

Otro estudio ha explicado su acción contra la diabetes debido al efecto sobre las células HepG2 hepáticas, donde alivia el estrés oxidativo por hiperglucemia y la activación de la vía metabólica Nrf2 en el tejido pancreático. (Michala, A. S., & Pritsa, A., 2022).

Además de lo anterior, la quercetina activa la adenosina monofosfato quinasa (AMPK) en los músculos esqueléticos, lo que a su vez estimula los receptores Akt y GLUT4 en la membrana celular, gracias a esto, la glucosa ingresa a las células por difusión facilitada a través de GLUT4 y se metaboliza, por lo que regula el nivel de glucosa (Dhanya et al., 2017). Además, la quercetina demostró también en un estudio de Chitkara, D (2012), mejorar la translocación de GLUT 4 mediante la activación de AMPK.

Las células beta pancreáticas que tienen bajos niveles de enzimas antioxidantes a menudo son propensas a la apoptosis debido al estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia. La pérdida de células beta disminuye la secreción de insulina y empeora la condición de la enfermedad en la diabetes tipo 2. La quercetina elimina ROS y aumenta la relación AMP/ATP en las células beta. El cambio en la relación AMP/ATP activa el objetivo mitocondrial de la rapamicina (mTOR), induce la mitogénesis y estimula la secreción de insulina (Dhanya et al., 2021).

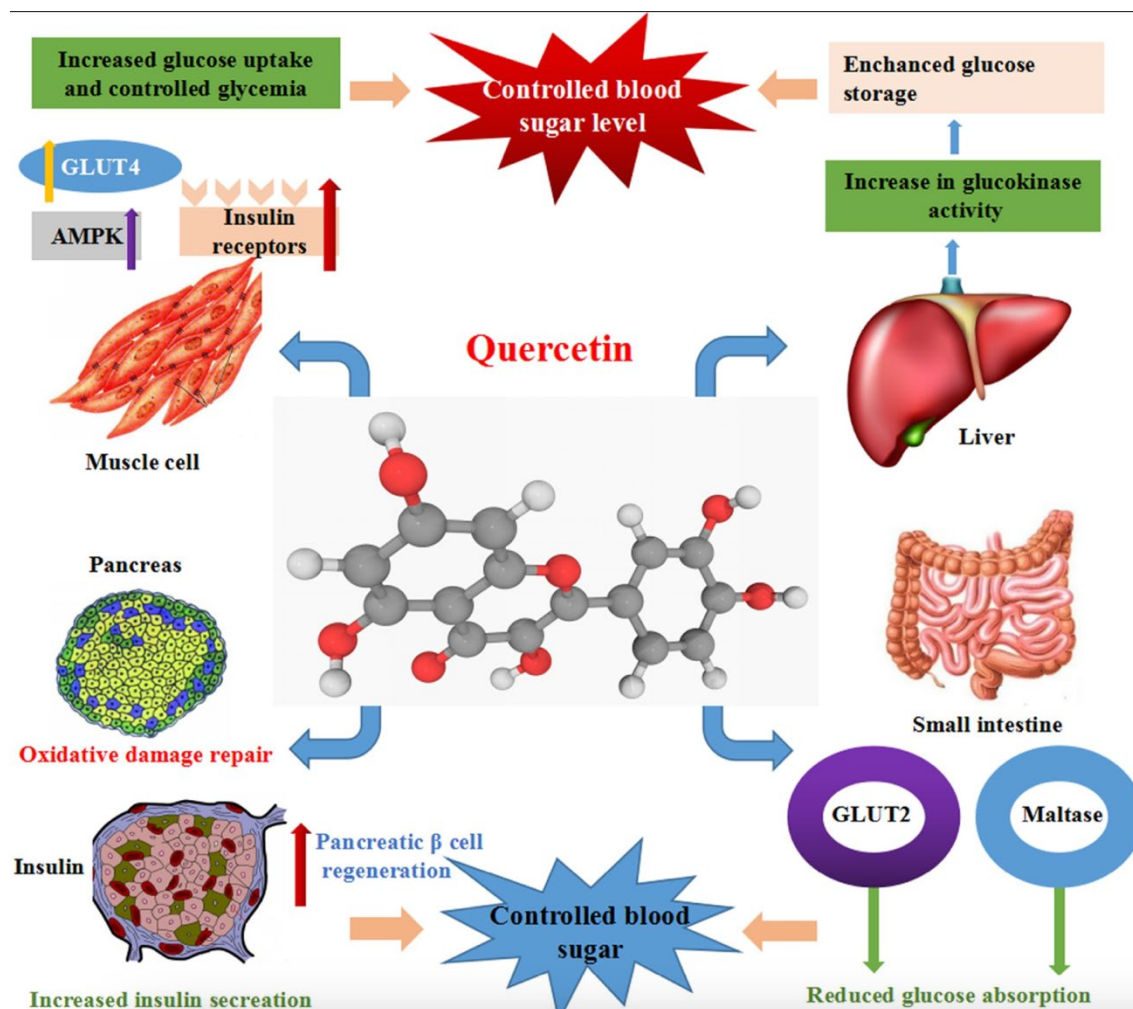


Figura 4. Los mecanismos de la quercetina en el hígado, músculo, páncreas e intestine Delgado para mantener un nivel de glucosa normal. (Shi, G. J., et al., 2019).

M. speciosa (en la que se encuentran diferentes compuestos fenólicos, entre ellos la quercetina) fue estudiada en ratas diabéticas inducidas por fructosa y estreptozotocina, y se encontró que se inhibió la actividad de la enzima alfa glucosidasa, atenuó la

hiperglucemia y las alteraciones oxidativas de estrés y hepato-renales. (Zhang, P. et al., 2023).

Bule, et al., 2019 realizaron un metaanálisis donde incluyeron 13 artículos de tipo casos y controles del efecto antidiabético de la quercetina en ratas, donde las dosis variaron de 5-50mg/kg. Concluyendo que la quercetina tiene actividad antihiper glucémica en animales diabéticos, especialmente en dosis más altas.

1.2.3 Bioaccesibilidad y estabilidad de la quercetina

La quercetina existe en frutas y verduras como glicoconjugados. La solubilidad y absorción de los glicoconjugados depende del número y tipo de resto de azúcar. El metabolismo, la absorción y la biodisponibilidad in vivo de la quercetina se han estudiado ampliamente en modelos animales y humanos. La lactasa florizina en los bordes en cepillo desglicosila el galactósido de quercetina, el arabinósido de quercetina y el glucósido de quercetina a aglicona, mientras que el rutinósido de quercetina es desglicosilado por la glucosidasa de la microbiota intestinal antes de la absorción colónica (Jaganath et al., 2006). Luego se transporta a través de la circulación portal al hígado, donde se metaboliza y se une a la albúmina en el plasma.

El nivel máximo de quercetina en plasma alcanza después de 0,7 a 7 h de ingesta. La quercetina no absorbida se biotransforma por glucuronidación, hidroxilación, metilación y sulfonilación en el intestino por enzimas de la microbiota intestinal. En humanos, la quercetina se excreta a través de la orina o las heces (Walle et al., 2001). La administración repetida de quercetina aumenta la biodisponibilidad y la ingesta dietética a largo plazo no provocó la acumulación de plasma (Guo et al, 2015). La

biodisponibilidad de la quercetina varía con el pH y la temperatura del sistema. Además, la ingesta de quercetina junto con vitamina C, ácido fólico y otros flavonoides mejora su biodisponibilidad (Harwood et al., 2007).

Según estudios previos (Chen X, et al., 2005), solo el 5,3 % de la quercetina estuvo biodisponible, aunque la quercetina total absorbida llegó al 59,1 %. Después de la administración oral, alrededor del 93,3 % de la quercetina se metaboliza en el intestino, y solo el 3,1 % se metaboliza en el hígado.

Por otro lado, los glucósidos de quercetina pueden absorberse de manera diferente según el tipo de azúcar adjunto. La evidencia disponible indica que los glucósidos de quercetina (como los que se encuentran predominantemente en la pulpa de cebolla o chalote) se absorben mucho mejor que sus rutinósidos (el principal glucósido de quercetina en el té). Los glucósidos son eficientemente hidrolizados en el intestino delgado por las beta-glucosidasas a la forma de aglicona, gran parte de la cual luego es absorbida (Ader et al., 2008).

Para mejorar la biodisponibilidad de la quercetina se ha optado por diferentes estrategias, una de las más exitosas para conferirle mayor porcentaje de absorción intestinal es la nanoencapsulación.

1.3 Nanoencapsulación

La nanotecnología es un campo científico multidisciplinario emergente, con enormes aplicaciones potenciales. Además de varios usos industriales y electrónicos, se han desarrollado grandes innovaciones en medicina, y se espera un gran impacto positivo en la salud humana. Uno de los objetivos más importantes de la nanomedicina

es el diseño de sistemas de administración de fármacos basados en nanotecnología, siendo uno de ellos la nanoencapsulación. Generalmente están compuestos por diversos materiales, como polímeros naturales y sintéticos, lípidos o metales. (Rizvi et al, 2018, Vishwakarma et al., 2013, Lamberti et al., 2014, Patra et al., 2018).

La nanoencapsulación permite el empaquetamiento de sustancias bioactivas en estructuras de tamaño nanoescala, lo que brinda protección a los compuestos bioactivos (vitaminas, antioxidantes, proteínas y lípidos, así como carbohidratos) (Ezhilarsi et al., 2013), liberación controlada desde el núcleo, funcionalidad y seguridad alimentaria mejoradas, aumento del valor nutricional y atributos sensoriales, y disminución de los gastos (Sekhon, 2010). Los sistemas de encapsulación de fármacos basados en nanotecnología han mostrado diversas ventajas, tales como: la posibilidad de una vía de administración más adecuada, reducir la dosis total del fármaco con una administración controlada, menor toxicidad y menos efectos secundarios, mayor concentración activa y mejor seguridad y eficacia (Farjadian et al., 2018).

En las últimas décadas, las nanopartículas han demostrado un rendimiento superior en comparación con los agentes terapéuticos convencionales contra diversas enfermedades y condiciones, incluido el cáncer, debido a sus características sobresalientes, como la capacidad de diseño en diferentes tamaños, bioactividad, tendencia a la acumulación en células tumorales y toxicidad insignificante para el cuerpo humano. (Elveny, M., Khan, A., Nakhjiri, A. T., & Albadarin, A. B., 2021).

Varias investigaciones han demostrado la adecuada eficacia de las NP en diversas terapias médicas existentes. La vinculación de fármacos con NP puede mejorar

la acumulación de fármacos en tejidos cancerosos y mejorar sus capacidades de penetración a través de las membranas celulares (Hassanzadeganroudsari et al., 2020).

Se requieren grandes esfuerzos para optimizar el tamaño, la forma y otras características y evaluar los riesgos potenciales de las NP antes de su aplicación en la práctica clínica. Dependiendo de una mayor conciencia sobre la nanomedicina, las NP poseen un gran potencial para revolucionar el tratamiento de diversas condiciones y enfermedades en el futuro (Elveny, M., Khan, A., Nakhjiri, A. T., & Albadarin, A. B., 2021).

1.3.1 Materiales de encapsulación

Con base en la revisión de la literatura, se han utilizado diferentes sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas como vehículos de polifenoles para el tratamiento de la DM, que se pueden clasificar de acuerdo a la naturaleza del material en que se basan, como basados en lípidos, polímeros, metales, ciclodextrina y otros tipos de vehículos de sistemas de administración de fármacos basados en nanotecnología (Rocha et al., 2021), como se muestra en la figura 5. Se pueden desarrollar diferentes nanoestructuras: nanoestructuras basadas en coloides de asociación, nanoemulsiones, nanoliposomas, nanolaminados, nanofibras, nanotubos de carbono, nanocompuestos.

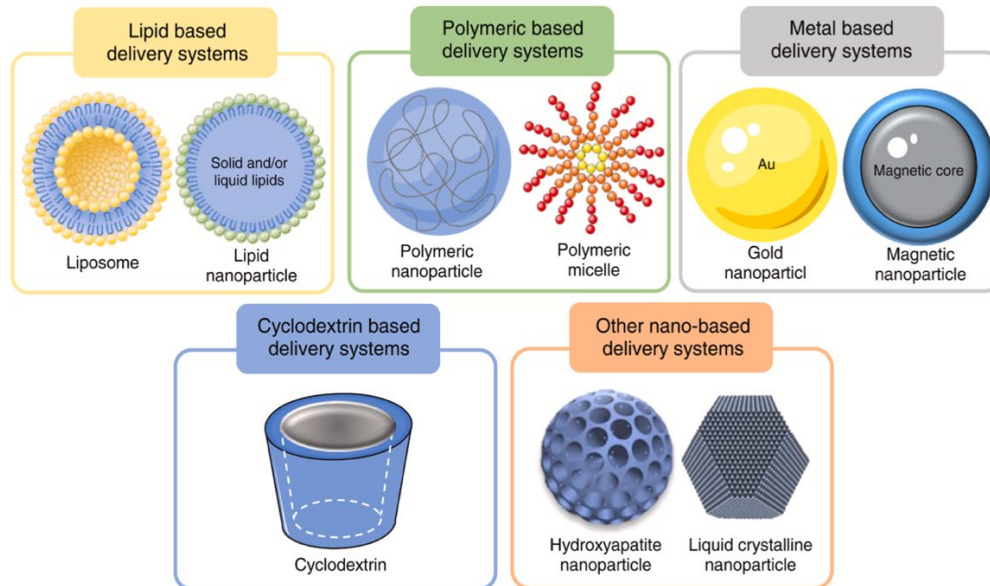


Figura 5. Representación esquemática general de los principales tipos de sistemas de encapsulación actualmente usados como vehículos de polifenoles para el tratamiento de la diabetes mellitus (Rocha et al., 2021).

Por otra parte, las principales técnicas de nanoencapsulación aplicadas a antioxidantes y antimicrobianos son nanoincorporación basada en coloides de asociación, técnicas de nanoencapsulación basadas en lípidos, técnicas de encapsulación basadas en nanoportadores poliméricos de origen biológico, técnicas de encapsulación basadas en nanoportadores poliméricos no biológicos, incorporación de ciclodextrina, electropulverización y electrohilado, nanotubos de carbono y encapsulación de nanocompuestos. Se pueden seguir varios métodos de nanoencapsulación mediante secado por congelación o secado por pulverización (Pisoichi et al., 2018).

La elección del método de encapsulación apropiado es importante. El aumento, conservación o disminución de la bioactividad, depende de las interacciones que se

establezcan entre los grupos funcionales del compuesto encapsulado y el nanomaterial encapsulante (Pisochi et al., 2018). Los polímeros naturales se consideran materiales de alojamiento apropiados para nanopartículas, particularmente para aplicaciones biológicas, debido a su sostenibilidad, respeto al medio ambiente, nula toxicidad, biodegradabilidad y biocompatibilidad (Reddy, M. S. B., Ponnammma, D., Choudhary, R., & Sadasivuni, K. K. (2021).

1.3.1.1 Almidón como material encapsulante

El almidón es un biopolímero de carbohidrato, de naturaleza no tóxica, altamente biodegradable y un polisacárido de bajo costo abundantemente presente en plantas, cereales, cultivos y frutas que ha llamado mucho la atención en los últimos años debido a sus amplias aplicaciones. Estructuralmente, es semicristalino compuesto por una región amorfa (amilosa) y no amorfa (amilopectina) cuyas proporciones dependen de factores como la fuente botánica, el grado de madurez de la planta y las diferencias entre cultivares de la misma especie (Eliasson et al., 2004).

Se encuentra en la naturaleza como microgránulos compuestos por moléculas de amilosa y amilopectina, y está estructurado arquitectónicamente por nanobloques semicristalinos, cada uno de los cuales se puede obtener mediante varios procedimientos, como precipitación sin solvente, homogeneización a alta presión, molienda de alta energía, sonicación, extrusión reactiva y la combinación de hidrólisis ácida y métodos de sonicación que han sido examinados cuidadosamente por Kim et al. (2015).

Una de las modificaciones que es posible realizarle a esta macromolécula es la nano-reducción, que está de moda en la actualidad debido a su tamaño pequeño personalizado, atributos funcionales mejorados, mayor resistencia mecánica, mejor retención bioactiva, comportamiento de liberación mejorado y controlado de los ingredientes funcionales encapsulados que conducen a importantes mejoras en diversas aplicaciones de este polisacárido (Dai et al., 2018).

Los estudios sobre las aplicaciones de SNPs en el área farmacéutica presentan una notable diversidad de procesos y aplicaciones farmacéuticas al combinar fuentes naturales de almidón y métodos simples (Caldonazo, A., 2021).

1.3.2 Encapsulación de quercetina

Se han informado diferentes sistemas de administración de quercetina, como nanopartículas, nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas y microemulsión para diversas aplicaciones, como en enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, etc.

La microencapsulación, es una técnica popular de administración de fármacos utilizada en la industria farmacéutica, se ha utilizado para proteger los compuestos básicos sólidos, líquidos o gaseosos contra las condiciones ambientales mediante el uso de un sistema polimérico adecuado (Dias, M. I., Ferreira, I. C., & Barreiro, M. F., 2015).

La microencapsulación se puede definir como un proceso fisicoquímico o mecánico para atrapar una sustancia (agente activo) en un material adecuado (material de la pared) con el fin de producir partículas esféricas con una membrana semipermeable, delgada pero resistente, con diámetros de unos pocos nanómetros a unos pocos milímetros (Đorđević, V., 2015).

Durante la microencapsulación, sin embargo, aparece un obstáculo principal: el tamaño del diámetro de las células bacterianas (1-5 μm) o las partículas de un cultivo liofilizado (más de 100 μm), hace que la aplicación de la nanotecnología no sea factible y limita la carga celular, para pequeñas perlas y, por lo tanto, el mantenimiento de la viabilidad de las células (Frakolaki, G., Giannou, V., Kekos, D., & Tzia, C., 2021).

Sin duda, la integración de materiales nanoestructurados o nanomateriales, que tienen un tamaño entre 1 y 100 nm en al menos una dimensión, ha tenido también un gran impacto en el desarrollo de áreas de diagnóstico clínico, monitoreo ambiental, monitoreo de salud, seguridad alimentaria, análisis farmacéutico, y la investigación biológica fundamental (Mollarasouli, F., Zor, E., Ozcelikay, G., & Ozkan, S. A., 2021).

Wu et al., 2008, informaron que las nanopartículas de Eudragit E y alcohol polivinílico (PVA) para aumentar la disolución de quercetina, mostraron una liberación mejorada de quercetina hasta 74 veces y exhibió una actividad más efectiva de eliminación de DPPH, formación de anti superóxido, eliminación de aniones superóxido y anti peroxidación de lípidos en comparación con el fármaco puro.

Según otro estudio de Halevas, E, et al. (2020) la encapsulación efectiva de quercetina en las nanopartículas de sílice mesoporosas tiene como objetivo mejorar su solubilidad acuosa, tiempo de circulación, biodisponibilidad sistémica, entrega dirigida, liberación controlada, lo que contribuye a mejorar el potencial terapéutico. De hecho, en este estudio, la encapsulación de QC mejoró de manera eficiente también su solubilidad en medios acuosos.

Se informó también que la eficiencia de atrapamiento fue superior al 86 % en el caso de cargas iniciales de fármaco del 10 % y el 15 % (p/p), mientras que fue del 72 %

con una carga de fármaco del 20 % (p/p). Al aumentar aún más la carga de fármaco al 20%, se observó una disminución en la eficiencia de atrapamiento, lo que podría deberse al aumento del gradiente de concentración del fármaco en la matriz polimérica, y esto conduce a una mayor lixiviación del fármaco al medio externo durante la preparación (Chitkara et al., 2012).

Los datos de disolución y permeabilidad obtenidos en un estudio de Alsaidan, O. A., (2022) mostraron que la nanosuspensión formada por la técnica de abajo hacia arriba mejoró significativamente la tasa de disolución porcentual y la permeabilidad de la quercetina debido a la reducción del tamaño de las partículas.

1.3.2.1 Micro y nanoencapsulación de quercetina y su efecto antidiabético

La formulación de nanopartículas de quercetina puede ofrecer una solución adecuada para explotar el potencial terapéutico del fármaco para el tratamiento de la diabetes. Algunos de los estudios recientes respecto de la nanoencapsulación de quercetina y su efecto antidiabético se describen a continuación. En el estudio farmacocinético de Chitkara et al., 2012, se observó que las nanopartículas de quercetina mostraron un aumento del 523 % en la biodisponibilidad oral relativa de la quercetina con respecto a la suspensión de quercetina, lo que indica la posibilidad de reducir la dosis usando nanopartículas de quercetina. Además, los niveles plasmáticos de quercetina también se mantuvieron durante 6 días in vivo, lo que prometía una frecuencia de dosificación reducida. En los estudios de eficacia, se observó una disminución en el nivel de glucosa en sangre en ratas diabéticas tratadas con suspensión de quercetina (150

mg/kg administrados diariamente) y nanopartículas de quercetina (150 mg/kg administrados cada cinco días) en comparación con el grupo de control diabético.

Se ha demostrado que los tratamientos de la diabetes experimental con diferentes nanopartículas que contienen flavonoides afectan varias funciones, incluida la inhibición de la peroxidación de lípidos, la vía PI3K dependiente de insulina, las actividades del cotransportador de sodio-glucosa, la actividad de la α -glucosidasa y la absorción de glucosa en el intestino, etc. Por otro lado, la absorción de glucosa de la sangre parece mejorar, lo que resulta en un efecto antihiper glucémico. Todos estos efectos sugieren los potenciales antidiabéticos de las formulaciones de nanopartículas (Maity, S., Acharyya, A., & Chakraborti, A. S., 2022).

Por medio de otro estudio se informó que las nanopartículas cristalinas líquidas liotrópicas de insulina y quercetina mejoran la biodisponibilidad, la eficacia antidiabética y antioxidante después de la administración oral (Singh, S., Kushwah, V., Agrawal, A. K., & Jain, S., 2018).

El estudio de sus propiedades biológicas reveló que la quercetina liberada de nanopartículas conserva sus propiedades antioxidantes y antiamiloides, lo que demuestra que la nanoencapsulación no afecta la bioactividad multifacética de la quercetina. Los estudios de evaluación biológica, basados en dos propiedades importantes de la quercetina, sirven como prueba de concepto sobre la viabilidad de la liberación in situ magnéticamente dirigida de quercetina activa para ejercer su multitud de actividades farmacológicas (Halevas, E., et al, 2020).

La tabla 2 resume algunos de los estudios más recientes y sobresalientes respecto las nanopartículas de quercetina y su efecto antidiabético.

Tabla 2. Nanopartículas y su efecto antidiabético.

Técnica de encapsulación	Materia de encapsulación	Tamaño	Principal hallazgo en el tratamiento de Diabetes	Referencia
Micro /nano				
Método de fermentación microbiana	Nanopartículas de plata	260 nm	Cicatrización significativa de heridas durante el día 14 de tratamiento.	Himani Hooda, Surabhi Baipai, Priyanka Singh. (2022)
Método de evaporación del solvente	Conjugados de complejos de naringenina- β -caseína de tamaño nanométrico (Tamaño: 95 – 150 nm)	95 – 150 nm.	Inhibe la actividad de la α -glucosidasa en el intestino, lo que retrasa la absorción de carbohidratos.	Den Hartogh, D. J., & Tsiani, E. (2019).
Método de nanoprecipitación	Nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con naringenina (Tamaño: 253 nm)	253 nm.	Previene la dislipidemia y la sobreproducción de apolipoproteína B.	Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019).
Método de emulsificación-difusión-evaporación	Cristales líquidos atrapados en quercetina	100 nm	Mejora la absorción de glucosa	Singh, S., Kushwah, V., Agrawal, A. K., & Jain, S. (2018).

Método de autoensamblaje	Nanopartículas de PEG cargadas con quercetina	26 nm	Bloquea las actividades de la tirosina quinasa	Tong, F., Liu, S., Yan, B., Li, X., Ruan, S., & Yang, S. (2017).
Método de evaporación del solvente	Micelas Soluplus cargadas con quercetina (SM)	117,5 nm	Inhibe la vía PI3K dependiente de insulina.	Kittl, M., et al. (2016)

1.4 Planteamiento del problema

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por hiperglucemia y que aqueja a la población mundial y por supuesto a la población mexicana. Según los más recientes estudios de la federación internacional de diabetes, 415 millones de personas (1 de cada 11) sufren de diabetes; para el 2040 este número aumentará a 642 millones o casi el 10% de la población. Por medio de la Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas se reportó una prevalencia de 8.2% en la población mexicana de entre 20-60 años.

La enfermedad progresa hacia la deshidratación, la hiperosmolaridad, la cetoacidosis, el coma o la muerte (si el déficit de insulina es lo predominante) o hacia complicaciones crónicas con aceleración de la aterosclerosis, aparición de microangiopatía y la neuropatía en los casos que evolucionan durante largo tiempo, donde el déficit relativo de la acción de la insulina y su resistencia es progresión, ya sea por la ausencia de tratamiento o por su abandono, lo cual tiene muchas causas como los

efectos adversos, que han sido ya descritos en muchos estudios, (malestar general, cefalea, molestias gastrointestinales, entre otros).

Se conoce que los antioxidantes, en particular el flavonoide quercetina, mejoran los procesos patológicos asociados a la progresión de la diabetes, incluyendo la limitación de la incidencia del daño por estrés oxidativo. Sin embargo, la limitada bioaccesibilidad y su baja estabilidad química limitan su efecto, por lo tanto, se plantea que la nanoencapsulación de quercetina en un polímero de almidón y su administración oral puede representar una alternativa o una ayuda al tratamiento para la en diabetes mellitus. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar el efecto antidiabético pre-clínico de nanoformulaciones en ratones con DM2.

Pregunta de investigación

¿Es más efectiva la administración de quercetina nanoformulada en comparación con la quercetina libre, en la reducción de la glucemia de ratones diabéticos (>200 mg/dL) inducidos mediante la administración de estreptozotocina con una dieta alta en grasas y azúcares?

1.5 Hipótesis

Hipótesis verdadera

La administración oral de quercetina nanoformulada reduce la glucemia de ratones diabéticos e impacta positivamente en parámetros bioquímicos.

Hipótesis nula

La administración oral de quercetina nanoformulada no reduce la glucemia de ratones diabéticos y no impacta positivamente en parámetros bioquímicos

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

Estudiar el efecto del tratamiento con quercetina nanoformulada en la reducción de la glucemia y parámetros bioquímicos de ratones diabéticos inducidos con estreptozocina y una dieta alta en grasas y azúcares, para ofrecer una alternativa en el tratamiento de pacientes con DM2.

1.6.2 Objetivos específicos

- Establecer un protocolo de diabetización (DM2) en ratones CD1 por medio de la administración de estreptozocina y una dieta alta en grasas y azúcares.
- Determinar el efecto hipoglucemiante y dosis efectiva de la quercetina nanoformulada en ratones diabéticos.
- Determinar los efectos de la quercetina nanoformulada sobre los parámetros químico-metabólicos (glucosa, insulina).

2. Metodología.

2.1 Tipo de estudio.

Estudio experimental controlado y aleatorizado, ensayo preclínico.

2.2 Muestra.

Se emplearon ratones macho y hembra CD-1 adultos de edades variadas, con un peso de $25\text{gr} \pm 10\text{ gr}$. A los que se les indujo DM2 por medio de una dieta alta en grasas y azúcares, más la administración durante 5 días con estreptozocina, con una glucemia mínima de 200mg/dL, que fueron observados en un bioterio, dentro de cajas transparentes con entre 5 y 7 ratones en cada caja.

2.3 Criterios de inclusión.

Ratones diabéticos machos y hembra de edades variadas que tuvieron un resultado de glucemia mínimo de 200mg/dL, sin ninguna otra condición de enfermedad.

2.4 Criterios de exclusión.

Que tuvieran alguna otra condición de enfermedad, gestantes, ratones que no alcanzaron el mínimo de valor de glucemia para considerarse diabético.

2.5 Variables.

Tabla 3. Variables independientes

Nombre	Definición conceptual	Definición oparacional	Tipo (cuantitativa o cualitativa)	Unidad de medición	Instrumento/herramienta de medición
Quercetina libre	Flavonoide tricíclico polihidroxilado, que en la naturaleza se encuentra glicosilado formando parte de la rutina (quercetin-3-rutinósido), de la isoquercitrina (quercetin-3-O-	Se aplicará la quercetina diluída en agua destilada por medio de administración oral con una geringa y una sonda rígida especial	Cuantitativa	Mg / mL	Las cantidades serán pesadas mediante básculas precisas.

	glucósido) o de otros glicósidos siendo la aglicona de todos ellos				
Quercetina nanoformulada	Nanopartículas del biopolímero almidón cargadas del flavonoide quercetina.	Se aplicará la quercetina nanoformulada diluída en agua destilada por medio de administración oral con una geringa y una sonda rígida especial	Cuantitativa	Mg / dL	Las cantidades serán pesadas mediante básculas precisas.

Tabla 4- Variables dependientes

Nombre	Definición conceptual	Definición oparacional	Tipo (cuantitativa o cualitativa)	Unidad de medición	Instrumento/herramienta de medición
Glucemia	Se refiere a la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.	Se medirá la glucemia de los ratones, una vez que se haya realizado un pequeño corte en la zona distal de la cola para obtener una muestra de sangre venosa de la cola.	Cuantitativa	mg / dL	Se medirá la glucemia de los ratones con un glucómetro Accu-chek Active.
Estrés oxidativo	Condición en la que el metabolismo celular oxida	Para determinar el estrés oxidativo se utilizarán los	Cuantitativa	U. carr	Se evaluarán utilizando kits comerciales de ELISA de ratón (BD Biosciences, CA, EE. UU.)

lípidos, proteínas, niveles
azúcares y ácidos plasmáticos de
nucleicos que factor de
regulan su necrosis
funcionamiento tumoral- α
normal, causando (TNF- α),
la rotura o la interferón- γ
mutación del ADN. (IFN γ),
interleucina
(IL)-6, IL-4 e IL-
10

para analizar biomarcadores
inflamatorios.

2.6 Equipo y materiales.

Tabla 5. Equipo reactivos y materiales

Equipo	Reactivos
Laboratorio	Alimento para ratones alto en grasa
Bioterio equipado	(dieta de cafetería)
Glucómetro	Solución fisiológica
Tiras reactivas	Agua destilada estéril
Jeringas	Quercetina libre
Guantes	Quercetina en nanoformulación
Báscula para ratones	Estreptozocina

2.7 Preparación de tratamientos.

2.7.1 Preparación de quercetina.

En un laboratorio de la facultad de medicina de la UABC se pesó la quercetina libre con ayuda de una báscula analítica, posteriormente se mezcló con agua destilada estéril, y se colocó en un tubo estéril de 25 ml.

2.7.2 Preparación de nanopartículas.

En un laboratorio de la facultad de medicina de la UABC se pesaron las nanopartículas con ayuda de una báscula analítica, posteriormente se mezclaron con agua destilada estéril, y se colocaron en un tubo estéril de 25 ml.

2.7.3 Preparación de quercetina nanoformulada.

En un laboratorio de la facultad de medicina de la UABC se pesaron las nanopartículas con quercetina con ayuda de una báscula analítica, posteriormente se mezclaron con agua destilada estéril, y se colocaron en un tubo estéril de 25 ml.

2.7.4 Preparación del alimento alto en grasas.

En un cuarto del bioterio destinado a preparación de alimentos se molió el alimento estándar de ratones (LabDiet 500I Rodent Diet) con un molino hasta conseguir hacerlo polvo, posteriormente se mezcló con manteca (con una relación 7:3) hasta obtener una consistencia pastosa y se formaron croquetas para los grupos que consumieron la dieta alta en grasas.

Para este grupo también se preparó bebida alta en azúcar, se mezclaron 60 ml de leche condensada con 100 ml de agua, y se batió hasta obtener una mezcla homogénea.

2.8 Preparación de los grupos

Se separaron 5 grupos de 5 ratones de ambos sexos cada uno, los cuales fueron marcados en la zona proximal de la cola con un marcador indeleble para identificación con de uno a cinco puntos, cada grupo fue dispuesto de la misma forma, en el mismo tipo de caja transparente, tuvieron acceso a alimentos y agua alta en grasas a libre demanda, se almacenaron en estantes de bioterio en un cuarto a 28° C con ciclos de 12 horas de luz y 12 de oscuridad (Ovalle-Magallanes, B., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., & Mata, R., 2015).

Se determinó el número de grupos de acuerdo con la fórmula de tamaños de muestra mínimos y máximos de diseño ANOVA (Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M., 2017).

2.9 Inducción de diabetes tipo 2

El modelo animal para el estudio de DM2 se basó en la implementación una dieta alta en grasas y carbohidratos a libre demanda durante 7 meses (35% de la ingesta calórica fue proveniente de grasas y 35% de carbohidratos) seguida de la administración de 35 mg/kg por 5 días seguidos de estreptozocina en tampón de citrato 100 mM (pH 4,5). (Skovsø, S., 2014).

Posteriormente, se suministró alimento y agua a libre demanda. Después de 12 días, se determinó el nivel de glucosa en sangre usando un glucómetro (Accu-chek Active) y los ratones que tuvieron una glucosa en sangre ≥ 200 mg/dl se consideraron hiperglucémicos y fueron seleccionados para el estudio (Ovalle-Magallanes, B., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., & Mata, 2015).

2.10 Determinación del IMC

El IMC de los ratones se determinó tomando la medida de longitud, midiendo con una cinta métrica flexible desde la boca al ano y el peso, estas medidas se efectuaron antes de administrar de administrar la dieta y cada 15 días después de iniciada. El IMC fue utilizado como un indicador de obesidad o de acumulación de tejido graso en los ratones con diabetes y sanos. Las variables de IMC se realizaron con mediante la siguiente ecuación. (Paredes, J. L., et al., 2009).

$$\text{IMC} = \text{Masa (g)} / \text{Talla (cm}^2\text{)}$$

2.11 Aplicación de los tratamientos.

Los ratones hiperglucémicos se dividieron en cinco grupos de cinco ratones cada uno. Tras 4 h de ayuno (ayuno matinal), a los animales del grupo I se les administró por vía oral las nanopartículas cargadas con quercetina (NP-QU) a las dosis de 31,6, 100 y 316 mg/kg o 3,2, 10 y 31,6 mg/kg, respectivamente. Al grupo II se les administró por vía oral las nanopartículas libres. Al grupo III se le administró glibenclamida a una dosis 31.6 mg/kg por vía oral. Y al grupo IV se le administró solución fisiológica (NaCl) para tener como control. (Andrade-Cetto, A., & Heinrich, M., 2005).

2.12 Medición de niveles de glucosa.

La determinación del efecto antihiperglicémico se determinó mediante muestras de sangre de la vena de la cola mediante una pequeña incisión al final de la cola cada hora posterior por nueve horas después de la administración de cada compuesto utilizando el glucómetro Accu-chek Active (Simmonds, M. S., & Howes, M. J. R., 2006).

2.13 Recogida de muestras de sangre y preparación de tejidos.

Al final del período experimental, se recolectaron muestras de sangre de la vena yugular de los ratones, se dejó coagular a temperatura ambiente y luego se centrifugó a 3000 rpm durante 15 min. Los sueros sobrenadantes se aspiraron y fraccionaron en tres tubos Eppendorf. Se hicieron esfuerzos para mantener a los ratones lo más libres de dolor posible durante el ensayo. Posteriormente se confirmó la muerte por dislocación cervical;

Los tejidos pancreáticos se retiraron inmediatamente y se lavaron con solución salina helada (Abdou, H. M., Hamaad, F. A., Ali, E. Y., & Ghoneum, M. H., 2022).

2.14 Parámetros bioquímicos y análisis ELISA

Para investigar las actividades antihiperlipidémica, antihiperglucémica y del extracto acuoso, se determinaron los contenidos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, LDL-C, HDL-C, VLDL, utilizando kits comerciales de acuerdo con los protocolos del fabricante (Accu-Bind Elisa Microwells, Monobind Inc para Péptido C). De acuerdo con el protocolo del fabricante, los niveles de insulina se determinaron mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Accu-Bind, Monobind Inc, sistema de prueba de insulina).

2.15 Consideraciones bioéticas.

El manejo de animales se llevó a cabo de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana-062-Z00-1999, sobre las especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Si durante la realización del experimento alguno de los animales presentaba alguna condición que le produjera sufrimiento éste sería elegible para aplicación de eutanasia (aprobación por parte del CICUAL FMP-AGG-2022-2 y comité de bioética PICCN07-22-1 en la sección de anexos 1 y 2).

2.16 Análisis estadístico.

Los datos se codificaron en Microsoft Excel 2016 y se procesarán con IBM SPSS 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA). Luego del análisis de la curva de distribución y el resultado de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks, se realizó un análisis descriptivo de la

glicemia en todos los tratamientos y mediciones, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos. El análisis comparativo del efecto hipoglicemiante de las nanopartículas con quercetina y la quercetina libre, se realizará mediante las pruebas no paramétricas de Kruskal Wallis y test de Dunn (comparaciones múltiples). Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizará el método de comparación de grupos: ANOVA unidireccional (Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M., 2017).

3. Resultados

3.1 Resultados de peso.

Para desarrollar el modelo de DM2 se administró una dieta alta en azúcares y grasas en conjunto con la administración intraperitoneal de estreptozotocina para producir aumento de peso corporal, adiposidad y promover resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio causado por obesidad. En la figura 6, se observa que el aumento de peso a lo largo de las 32 semanas de dieta fue homogéneo, sin diferencias significativas entre los grupos, lo que prueba la eficacia del modelo de dieta. En la figura 7 se observan las imágenes (disección abdominal) de los ratones con dieta alta en grasas y azúcares con los de dieta normal, donde es evidente la grasa abdominal que presenta el ratón alimentado con una dieta alta en grasa y azúcares comparado con el ratón de dieta balanceada.

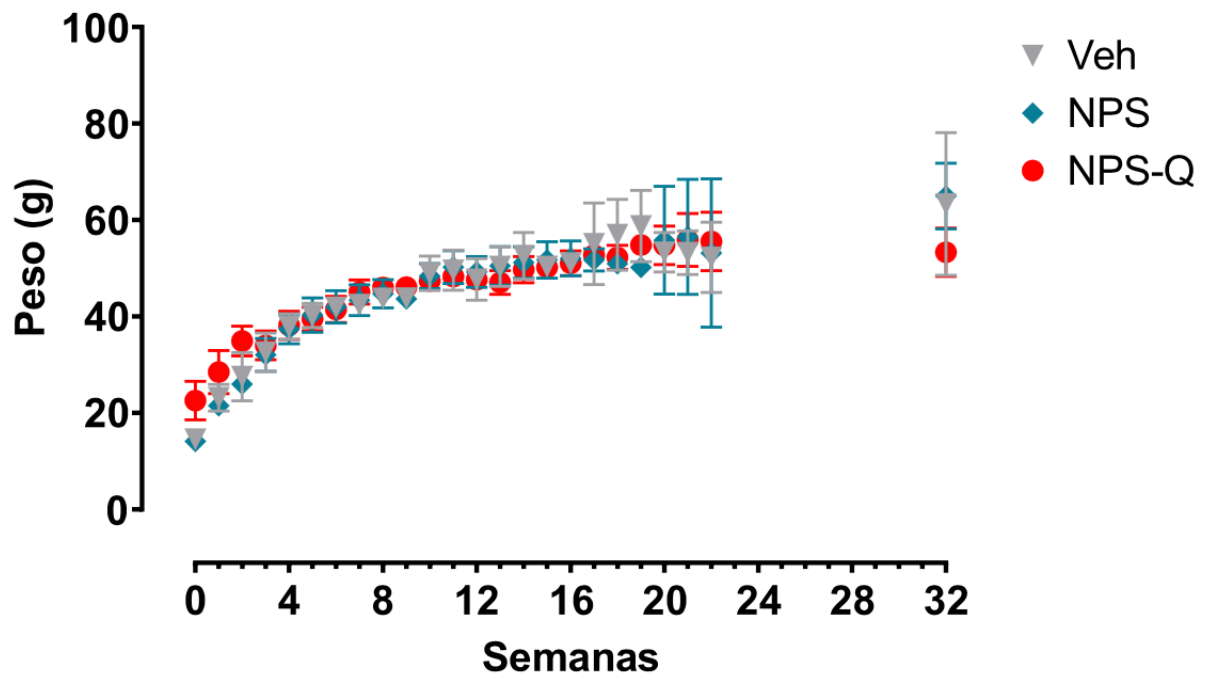


Figura 6. Aumento del peso resultado de la dieta alta en carbohidratos y grasas.

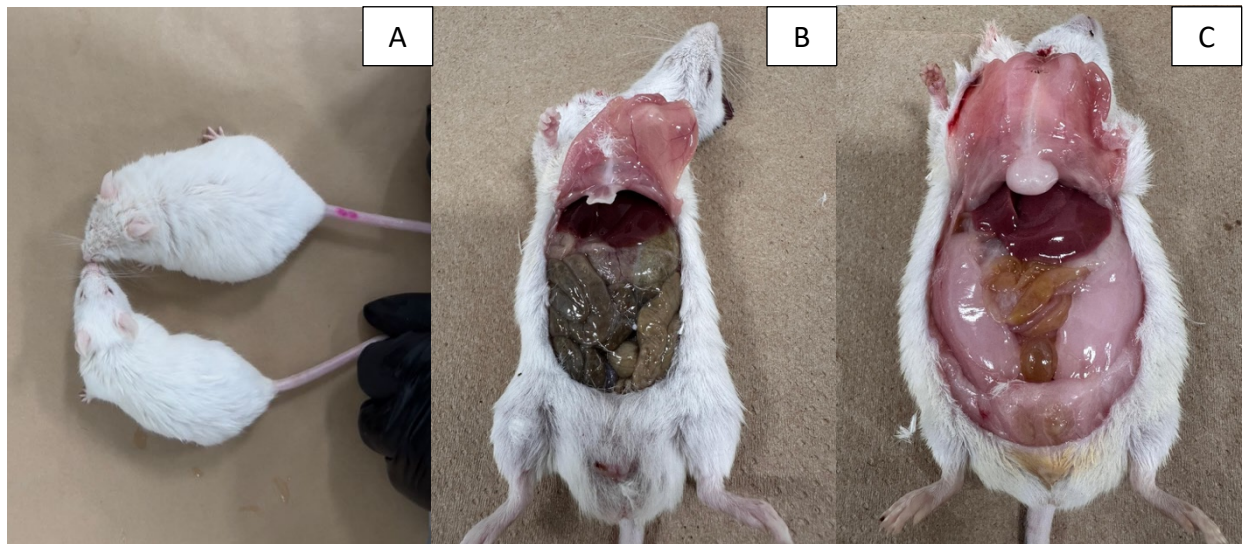


Figura 7. A. Comparación de tamaño entre un ratón que mantuvo una dieta alta en grasas y carbohidratos vs un ratón que tuvo una dieta balanceada, ambos por 32 semanas. B. Disección

de ratón posterior a 32 semanas de dieta balanceada. C. Disección de ratón posterior a 32 semanas de dieta alta en grasas y carbohidratos.

3.2 Resultados de los parámetros bioquímicos en sangre.

Los resultados obtenidos en los parámetros bioquímicos se muestran en la tabla 6, donde se demuestra la efectividad del modelo de inducción de DM2, probando que la dieta alta en azúcares y grasas, seguida de la administración intraperitoneal de estreptozocina, resulta en la alteración de los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos en sangre. Estos resultados nos permiten confirmar que se logró simular efectivamente un organismo con DM2.

Tabla 6 . Parámetros bioquímicos posterior a la dieta administrada

Bioquímicos (Dieta normal)						
Grupo	Glucosa	Triglicéridos	Colesterol	HDL	LDL	VLDL
Normal	110.3 ± 25	84 ± 19.5	103.8 ± 11.4	70.3 ± 5.1	18.8 ± 18	16.8 ± 3.9
Bioquímicos (Dieta alta en grasas)						
S. Salina	345.8 ± 80*	163 ± 36.4	233.8 ± 45.2*	115.5 ± 24.2	85.7 ± 20.6	32.6 ± 7.3
Nanopartículas	453.3 ± 285.5*	177.5 ± 35.9	235.7 ± 1.4*	137.5 ± 22.2	62 ± 44.9	35.5 ± 7.2
Glibenclamida	268 ± 82.3	190.5 ± 45.7	180.8 ± 8.2*	51.5 ± 5.7b	91.2 ± 12.3*	38.1 ± 9.1
NP-Q	317 ± 158.9	262.8 ± 74.9*	245.3 ± 73.9	118.8 ± 50.3	81 ± 25.1	52.5 ± 15

Los datos se expresen como la media ± E.E.M. * $p \leq 0.05$ Kruskal-Wallis seguido de la prueba de Dunn.

3.3 Niveles de Insulina y péptido C

Se tomaron muestras de sangre de los ratones de los 5 grupos para analizar los niveles de insulina y péptido C, posteriores a la aplicación de los diferentes compuestos utilizados en cada grupo. En este caso no hubo diferencias significativas, sin embargo, en la figura 8 puede observarse que, en el grupo administrado con las nanopartículas de quercetina, aumentó ligeramente la insulina, lo que explica el descenso de la glucemia observada en la figura 10.

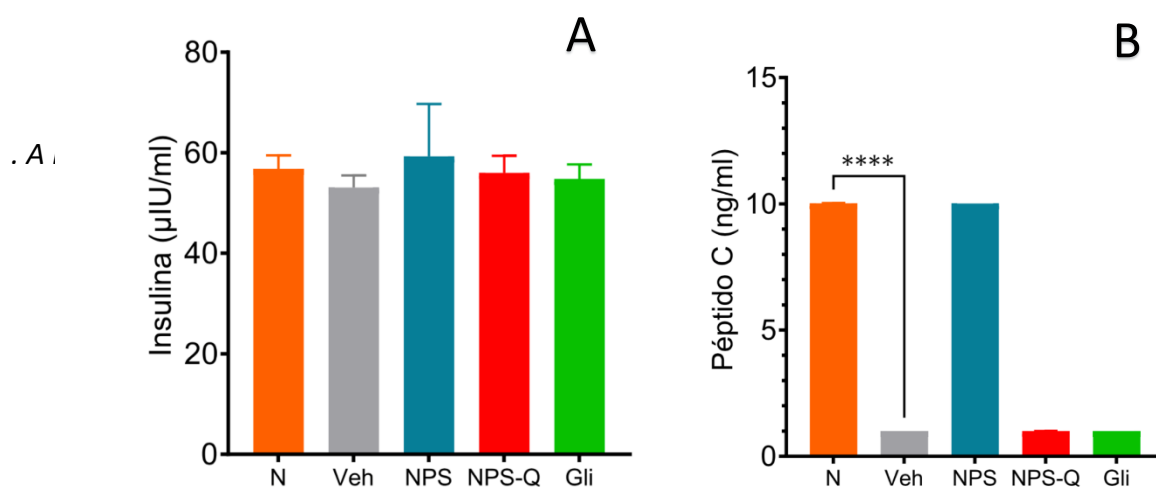


Figura 8 A. Insulina y péptido C de ratones

3.4 Efecto hipoglucémico agudo

La tabla 7 muestra los valores de glucosa en sangre (mg/dl) al inicio del experimento y los valores observados después de las 9 horas de la administración de quercetina nano formulada. Como se muestra, al inicio todos los grupos mostraron valores de glucosa en sangre superiores a 200 mg/dl sin diferencias significativas ($p \leq 0.05$). A las 9 horas, se observó que tanto las nanopartículas (vacías [207 ± 16 a 128 ± 9]) como las

nanopartículas cargadas de quercetina (245 ± 16 a 113 ± 14) mostraron un efecto hipoglucemiante significativo, incluso un efecto superior a la glibenclamida.

Tabla 7 . Valores de glucosa al inicio y al final de efecto hipoglucémico agudo.

Tratamiento	Glucosa (mg/dL)	
	Inicial	Final
Vehículo (s.s.)	230 ± 10^{Aa}	199 ± 19^A
NPS	207 ± 16^{Aa}	$128 \pm 9^{B*}$
NPS-Quercetina	245 ± 16^{Aa}	$113 \pm 14^{B**}$
Glibenclamida	201 ± 9^{Aa}	178 ± 6^A

Los datos se expresen como la media $\pm$ E.E.M. * $p \leq 0.05$, ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Tukey. * $p \leq 0.01$, ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de Tukey. Letras minúsculas diferentes indican diferencia significativa en los valores de las líneas. Letras mayúsculas diferentes indican diferencia significativa entre valores de las columnas.

La figura 9 muestra la tendencia hipoglucemiante observada en un periodo de 9 horas. Las nanopartículas de quercetina mostraron un efecto hipoglucémico importante. Se observó una meseta en la primera hora y posteriormente una reducción de la glucemia de manera progresiva hasta la 6ta hora de la administración, y un efecto sostenido hasta las 7.5 horas. El efecto hipoglucémico observado se puede considerar prolongado en comparación con la glibenclamida y los otros grupos (nanopartículas vacías y solución salina).

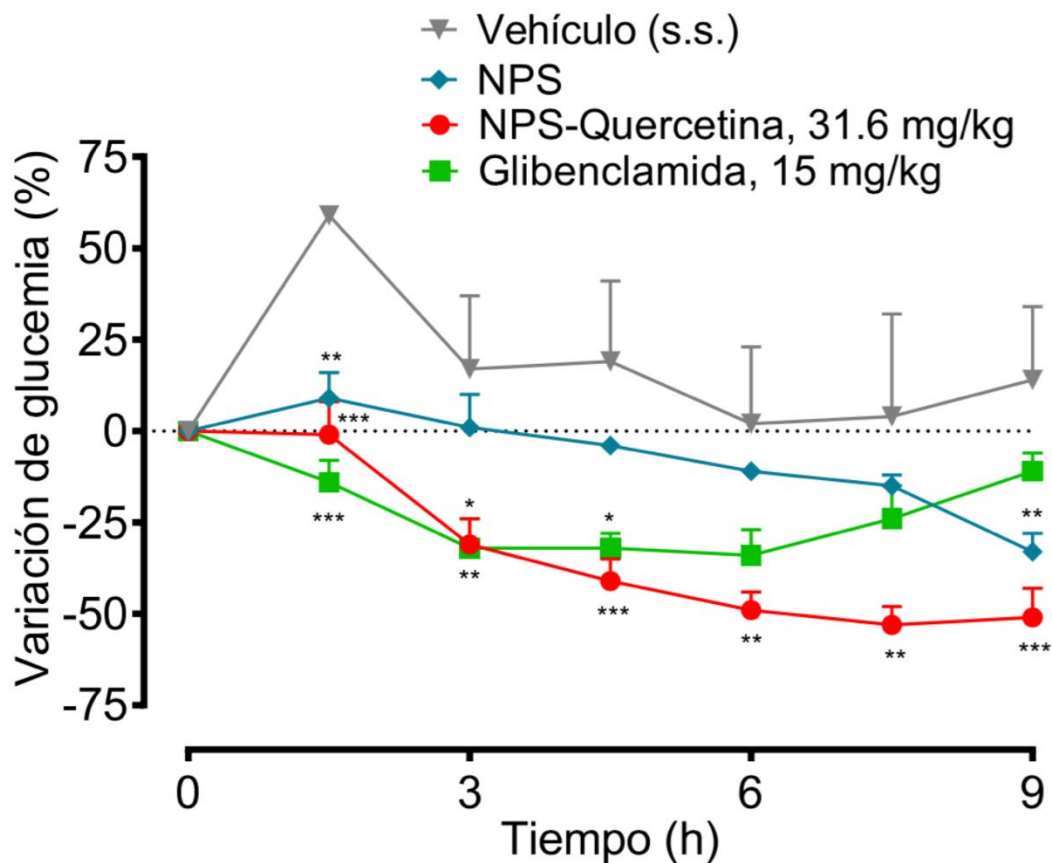


Figura 9. Variación de la glucemia posterior a la administración de los compuestos.

3.5 Histopatología de tejido hepático.

Las imágenes correspondientes al tejido hepático se muestran en la figura 6. El examen histológico reveló que el grupo de control (figura 6A) se caracteriza por hepatocitos y vasos sanguíneos intactos. El hígado de los grupos diabéticos y sanos mostró cambios significativos en la morfología tisular. Los grupos diabéticos inducidos con dieta alta en grasas y carbohidratos y la administración de estreptozocina (figura 6B) se caracterizan por hepatocitos atrofiados y lesiones en los vasos y sinusoides sanguíneos dañados en mayor medida, además de depósitos de grasa importantes característicos de la esteatosis aguda (figura 6C). En la figura 6D se muestra el hígado de ratón con DM2

tratado con nanopartículas de quercetina, el cual exhibe microestructuras hepáticas regeneradas y una reversión de la esteatosis aguda; estos resultados concuerdan con los datos de pesos en los hígados (tabla 7). Los pesos de los hígados fueron de 2.9, 3.9, 4.1 y 2.6 para ratón control (dieta normal), ratón con DM2, ratón con DM2 tratado con nanopartículas de almidón, y ratón con DM2 tratado con nanocapsulas de quercetina, respectivamente. El tejido hepático de los ratones de con DM2 presentaron un peso más alto debido a la presencia de grasa, sin embargo, el grupo de ratones con DM2 y la administración de nanopartículas con quercetina demuestran un peso similar al de los ratones controles.

Tabla 8 . Peso de los hígados de los ratones de cada grupo.

Hígado	Media de peso en mg
Control	2.9
Solución salina	3.9
Nanopartículas	4.1
Nanopartículas de quercetina	2.6

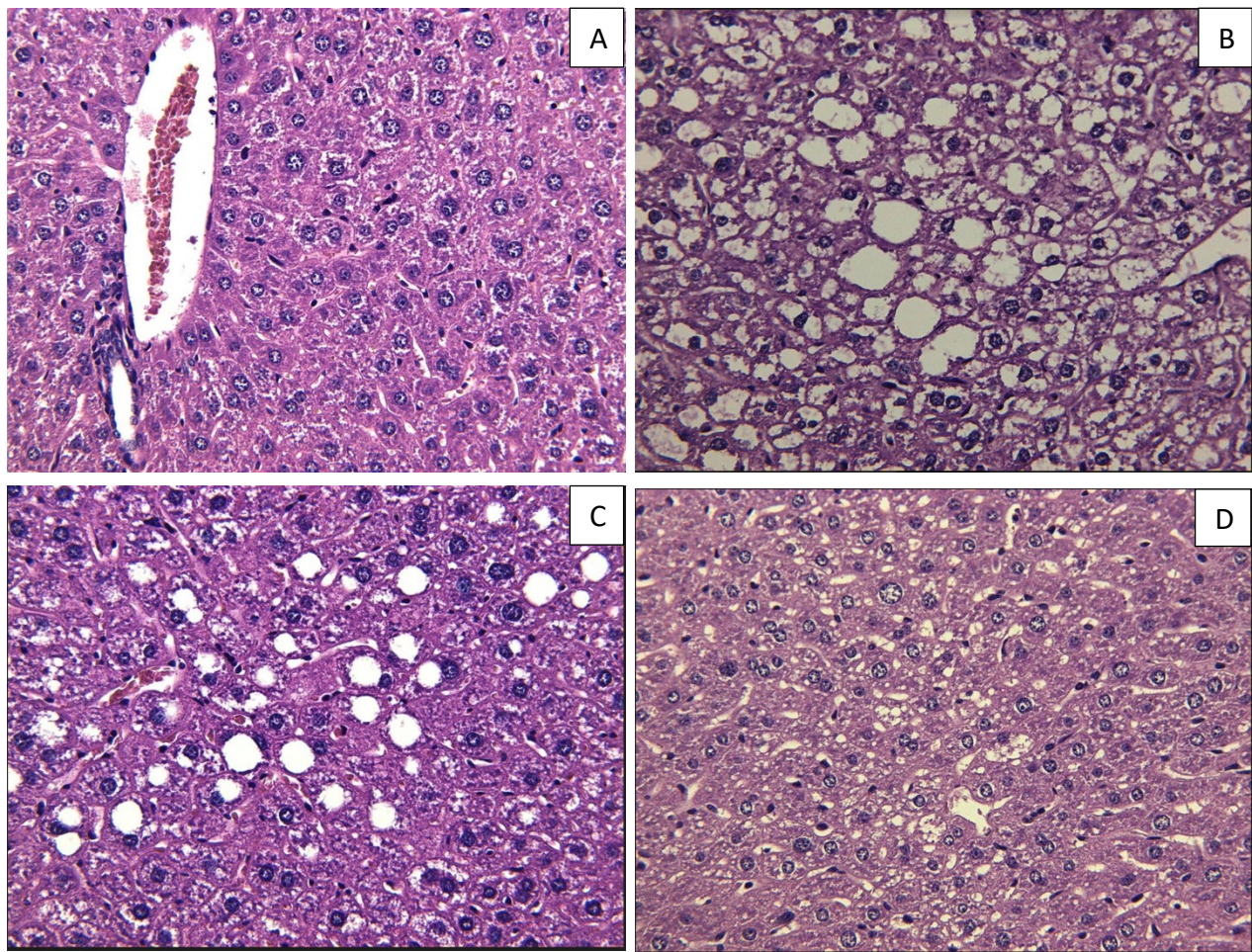


Figura 10. Histopatología del hígado. A. ratón con dieta normal B. ratón con DM2 C. ratón con DM2 y nanopartículas de almidón vacías D. ratón con DM2 y nanocapsulas de almidón con quercetina.

4. Discusión

El modelo de dieta alta en azúcares y grasas, además de la administración intraperitoneal de estreptozocina utilizado en el presente estudio resultó favorable para realizar los experimentos planeados, un modelo similar fue empleado por Ali Es-haghi, et al., donde se administró estreptozocina por 7 días para inducir DM2 en ratones C57BL/6 probando así el efecto de otros tratamientos contra esta enfermedad. En el presente estudio, la media del IMC de los ratones con dieta alta en grasas y azúcares más la administración de estreptozotocina aumentó hasta 38, valores significativamente altos comparados con los valores de IMC de los ratones con dieta normal (24).

Posterior al ensayo, se realizó el pesaje del tejido adiposo de los ratones con dieta normal y de los ratones con dieta alta en grasas y azúcares y la administración de estreptozotocina,. obteniendo una media de peso del tejido adiposo de 0.65 g en los primeros y una media de 6.34 g en los segundos, demostrando que la dieta provocó un aumento importante en tejido adiposo y se puede hipotetizar que se produjo resistencia a la insulina, simulando un modelo de DM1.

La toma de las muestras de sangre se llevó a cabo 24 horas después de la administración de las nanopartículas de quercetina, cuando el efecto hipoglucémico ya se había perdido. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en el estudio de Paredes et al., (2009), donde se confirmó que la administración de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar produce un incremento progresivo del IMC hasta valores que indican un sobrepeso; aumento en los niveles de colesterol total, C-HDL y triglicéridos.

Anteriormente se han estudiado los efectos de la quercetina nanoencapsulada con otros agentes encapsulantes obteniendo resultados favorables (Mayada R, et al., 2023, Amina M, et al., 2023,).En el presente trabajo estudiamos el efecto hipoglucémico de nanopartículas de almidón como material encapsulante, al que también se le han atribuido efectos hipoglucemiantes (Barrios-Nolasco, et al., 2022). Es notable un efecto hipoglucemiante de las nanopartículas vacías comprobando lo que se menciona en otros estudios, que los polisacáridos tienen las características de baja toxicidad, buena biocompatibilidad y fuertes actividades biológicas. Los polisacáridos con actividad hipoglucemiante logran la hipoglucemia regulando enzimas digestivas relacionadas como glucoquinasa, glucógeno sintasa, G6P y glucógeno fosforilasa, las vías del metabolismo de la glucosa como la vía de señalización PI3K/Akt, AMPK, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)/proteína quinasa A, y la actividad del microbiota intestinal, y afectando la expresión de proteínas de las vías relacionadas (Hongkun Xue, et al. 2024). La actividad hipoglucemiante de los polisacáridos naturales está estrechamente relacionada también con su peso molecular, la posición de los sustituyentes y las estructuras primarias y avanzadas.

Por otra parte, el efecto antidiabético de la quercetina ha sido bien documentado. La quercetina activa la adenosina monofosfato quinasa (AMPK) en los músculos esqueléticos, lo que a su vez estimula los receptores Akt y GLUT4 en la membrana celular, gracias a esto, la glucosa ingresa a las células por difusión facilitada a través de GLUT4 y se metaboliza, por lo que regula el nivel de glucosa (Dhanya et al., 2017). Además, la quercetina demostró también en un estudio de Chitkara, D (2012), mejorar la translocación de GLUT 4 mediante la activación de AMPK. Por lo tanto, se comprueba

que la combinación de las nanopartículas y la quercetina efectivamente tienen un efecto hipoglucemiante importante.

El hígado de los grupos de ratones con dieta alta en grasas y azúcares y la administración de estreptozocina mostró cambios significativos en la morfología tisular. El examen histológico del hígado reveló que el grupo de control se caracteriza por hepatocitos y vasos sanguíneos intactos. Los grupos diabéticos inducidos por dieta alta en grasas y carbohidratos se caracterizan por hepatocitos atrofiados, lesiones en los vasos y sinusoides sanguíneos y depósitos de grasa. Al mismo tiempo, el grupo tratado con las nanopartículas de quercetina exhibe microestructuras hepáticas regeneradas a partir del daño inducido por la dieta y la estreptozocina tanto en términos de estructura como de fisiología funcional. El tratamiento con nanopartículas de quercetina restauró todos estos cambios patológicos del hígado, probablemente debido a los efectos conocidos de la quercetina. Es bien sabido que los polifenoles tienen un efecto profundo en la regulación del estrés oxidativo a través de varios mecanismos: revirtiendo los daños del ADN causados por el estrés oxidativo a través de la vía del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2); reduciendo la inflamación a través de la supresión de la vía del factor nuclear- κ B (NF- κ B); a través del aumento de la oxidación de los ácidos grasos β mediante la regulación positiva del receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa (PPAR α) y mediante la inhibición de la lipogénesis a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la regulación negativa de las proteínas de unión al elemento regulador de esteroides (Madić, V., et al., 2019; Li, S., et al., 2018).

Además, los polifenoles protegen al hígado de la fibrosis al suprimir la activación de las células estrelladas hepáticas, que son responsables de la deposición de la matriz extracelular (Hicks, D., et al., 2017). Otros estudios han demostrado que los flavonoides, como la quercetina y la rutina, tienen actividad hepatoprotectora (Domitrović, R., et al., 2012).

Esta actividad hepatoprotectora probablemente se realiza a través de la mejora de las enzimas de defensa antioxidantes a través de la expresión de Nrf2/citocromo P450 2E1 (CYP2E1), al disminuir la inflamación a través de la inactivación de las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)/NF- κ B y al reducir la apoptosis a través de la regulación de la expresión de linfoma de células B 2 (Bcl-2)/proteína quinasa B (AKT)/caspasa (Li, S., et al., 2018).

5. Conclusión

El presente estudio evaluó la eficacia de las nanopartículas de quercetina en el tratamiento de DM2, destacando su efecto hipoglucémico agudo. El modelo de diabetes se logró mediante una dieta alta en grasas y azúcares y la administración de estreptozocina, lo que provocó un aumento del índice de masa corporal (IMC) y resistencia a la insulina. Los resultados mostraron que las nanopartículas de quercetina redujeron significativamente la glucosa en sangre, superando el efecto de la glibenclamida y otros grupos de control. Los análisis histológicos del hígado revelaron cambios patológicos en los grupos diabéticos, como hepatocitos atrofiados y depósitos de grasa, mientras que los ratones tratados con nanopartículas de quercetina mostraron una recuperación significativa en la morfología hepática. Las nanopartículas de quercetina no solo demostraron efectos hipoglucemiantes, sino también hepatoprotectores, restaurando la funcionalidad hepática. Se sugiere que la quercetina activa vías metabólicas clave que facilitan la captación de glucosa y modulan el estrés oxidativo, la inflamación y la lipogénesis, contribuyendo así a la regulación de la glucosa y la salud del hígado. Las nanopartículas de quercetina muestran un potencial significativo como tratamiento para DM2, no solo por sus efectos hipoglucemiantes, sino también por su capacidad para regenerar la salud hepática. Esto abre la puerta a nuevas investigaciones sobre el uso de nanopartículas en terapias contra la diabetes y enfermedades relacionadas, aprovechando los efectos beneficiosos de la quercetina y otros polifenoles en la regulación del metabolismo y la salud general.

6. Referencias

- Abdou, H. M., Hamaad, F. A., Ali, E. Y., & Ghoneum, M. H. (2022). Antidiabetic efficacy of Trifolium alexandrinum extracts hesperetin and quercetin in ameliorating carbohydrate metabolism and activating IR and AMPK signaling in the pancreatic tissues of diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112838.
- Ader, P., Wessmann, A., & Wolffram, S. (2000). Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(7), 1056-1067.
- Aherne, S. A., & O'Brien, N. M. (2002). Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 18(1), 75-81.
- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430.
- Alsaidan, O. A., Pattanayak, P., Awasthi, A., Alruwaili, N. K., Zafar, A., Almawash, S., ... & Singh, S. K. (2022). Quality by design-based optimization of formulation parameters to develop quercetin nanosuspension for improving its biopharmaceutical properties. *South African Journal of Botany*.
- Andrade-Cetto, A., Martínez-Zurita, E., & Wiedenfeld, H. (2005). Hypoglycemic effect of *Malmea depressa* root on streptozotocin diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 100(3), 319-322.
- Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 24(5), 101.
- Bakhti, M., Böttcher, A., & Lickert, H. (2019). Modelling the endocrine pancreas in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(3), 155-171.

- Barrios-Nolasco, A., Domínguez-López, A., Miliar-García, A., Cornejo-Garrido, J., & Jaramillo-Flores, M. E. (2023). Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract from *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC., Quercetin, and Anti-Obesity Drugs in Adipose Tissue in Wistar Rats with Diet-Induced Obesity. *Molecules*, 28(9), 3801.
- Bule, M., Abdurahman, A., Nikfar, S., Abdollahi, M., & Amini, M. (2019). Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food and chemical toxicology*, 125, 494-502.
- Bundhun, P. K., Janoo, G., Teeluck, A. R., & Huang, F. (2017). Adverse drug effects observed with vildagliptin versus pioglitazone or rosiglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 18(1), 1-10.
- Caldonazo, A., Almeida, S. L., Bonetti, A. F., Lazo, R. E. L., Mengarda, M., & Murakami, F. S. (2021). Pharmaceutical applications of starch nanoparticles: A scoping review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 697-704.
- Chen, L., Gnanaraj, C., Arulselvan, P., El-Seedi, H., & Teng, H. (2019). A review on advanced microencapsulation technology to enhance bioavailability of phenolic compounds: Based on its activity in the treatment of Type 2 Diabetes. *Trends in Food Science and Technology*, 85, 149–162.
- Chen, X., Yin, O. Q., Zuo, Z., & Chow, M. S. (2005). Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites. *Pharmaceutical research*, 22(6), 892-901.
- Chirumbolo, S. (2010). The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) (Discontinued)*, 9(4), 263-285.

- Chitkara, D., Nikalaje, S. K., Mittal, A., Chand, M., & Kumar, N. (2012). Development of quercetin nanoformulation and in vivo evaluation using streptozotocin induced diabetic rat model. *Drug delivery and translational research*, 2(2), 112-123.
- Chun, O. K., Chung, S. J., & Song, W. O. (2007). Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of US adults. *The Journal of nutrition*, 137(5), 1244-1252.
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ș. C., Răchișan, A. L., Negrean, V., ... & Dogaru, G. (2020). The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. *Molecules*, 25(18), 4320.
- Collins, L., & Costello, R. A. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. In *StatPearls* [internet]. StatPearls Publishing.
- Crascì, L., Lauro, M. R., Puglisi, G., & Panico, A. (2018). Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs metalloproteinases inhibition. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(6), 893-904.
- D. Care, S.S. Suppl, 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2019, . *Diabetes Care* 42 (2019) S90–S102.
- Dabelea, D., Rewers, A., Stafford, J. M., Standiford, D. A., Lawrence, J. M., Saydah, S., ... & Pihoker, C. (2014). Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*, 133(4), e938-e945.
- Dai, L., Zhang, J., & Cheng, F. (2019). Succeeded starch nanocrystals preparation combining heat-moisture treatment with acid hydrolysis. *Food chemistry*, 278, 350-356.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., ... & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 1-42.

- de Araújo, F. F., de Paulo Farias, D., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food chemistry*, 338, 127535.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
- Den Hartogh, D. J., & Tsiani, E. (2019). Antidiabetic properties of naringenin: A citrus fruit polyphenol. *Biomolecules*, 9(3), 99.
- Dhanya, R., & Kartha, C. C. (2021). Quercetin improves oxidative stress-induced pancreatic beta cell alterations via mTOR-signaling. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(11), 3879-3887.
- Dhanya, R., Arya, A. D., Nisha, P., & Jayamurthy, P. (2017). Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 336.
- Dias, M. I., Ferreira, I. C., & Barreiro, M. F. (2015). Microencapsulation of bioactives for food applications. *Food & function*, 6(4), 1035-1052.
- Dictamen No. 5 de la comisión de salud, respecto a la iniciativa de reforma a diversas disposiciones de la ley de salud pública del estado de Baja California, presentada el 19 de marzo de 2020.
- Domitrović, R., Jakovac, H., Vasiljev Marchesi, V., Vladimir-Knežević, S., Cvijanović, O., Tadić, Ž., ... & Rahelić, D. (2012). Differential hepatoprotective mechanisms of rutin and quercetin in CCl₄-intoxicated BALB/cN mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(10), 1260-1270.

- Dorđević, V., Balanč, B., Belščak-Cvitanović, A., Lević, S., Kalušević, A., Kostić, I., ... & Nedović, V. (2015). Trends in encapsulation technologies for delivery of food bioactive compounds. *Food Engineering Reviews*, 7(4), 452-490.
- Eliasson, A. C. (Ed.). (2004). *Starch in food: Structure, function and applications*. CRC press.
- Elveny, M., Khan, A., Nakhjiri, A. T., & Albadarin, A. B. (2021). A state-of-the-art review on the application of various pharmaceutical nanoparticles as a promising technology in cancer treatment. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(10), 103352.
- Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., Chhanwal, N., & Anandharamakrishnan, C. (2013). Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 6(3), 628-647.
- Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M., & Hamblin, M. R. (2019). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomedicine*, 14(1), 93-126.
- Filion, K. B., Douros, A., Azoulay, L., Yin, H., Yu, O. H., & Suissa, S. (2019). Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*, 85(10), 2378-2389.
- Frakolaki, G., Giannou, V., Kekos, D., & Tzia, C. (2021). A review of the microencapsulation techniques for the incorporation of probiotic bacteria in functional foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(9), 1515-1536.
- Funakoshi, T., Kanzaki, N., Otsuka, Y., Izumo, T., Shibata, H., Machida, S., 2018. Quercetin inhibits adipogenesis of muscle progenitor cells in vitro. *Biochem. Biophys. Rep.* 13, 39–44.

- Ghorbani, A., Rashidi, R., & Shafiee-Nick, R. (2019). Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111, 947–957.
- Grzelak-Błaszczak, K., Milala, J., Kosmala, M., Kołodziejczyk, K., Sójka, M., Czarnecki, A., Klewicki, R., Juśkiewicz, J., Fotschki, B., Jurgoński, A. (2018). Onion quercetin monoglycosides alter microbial activity and increase antioxidant capacity. *J. Nutr. Biochem.* 56, 81–88.
- Guo, Y., & Bruno, R. S. (2015). Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(3), 201-210.
- Halevas, E., Mavroidi, B., Nday, C. M., Tang, J., Smith, G. C., Boukos, N., ... & Salifoglou, A. (2020). Modified magnetic core-shell mesoporous silica nano-formulations with encapsulated quercetin exhibit anti-amyloid and antioxidant activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 213, 111271.
- Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J. F., Flamm, G. W., Williams, G. M., & Lines, T. C. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food and chemical toxicology*, 45(11), 2179-2205.
- Hassanzadeganroudsari, M., Soltani, M., Heydarinasab, A., Nakhjiri, A. T., Hossain, M. K., & Khiyavi, A. A. (2020). Mathematical modeling and simulation of molecular mass transfer across blood brain barrier in brain capillary. *Journal of Molecular Liquids*, 310, 113254.
- Hicks, D. F., Goossens, N., Blas-García, A., Tsuchida, T., Wooden, B., Wallace, M. C., ... & Friedman, S. L. (2017). Transcriptome-based repurposing of apigenin as a potential anti-fibrotic agent targeting hepatic stellate cells. *Scientific reports*, 7(1), 42563.

International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas - Ninth Edition, 2019.

Jaganath, I. B., Jaganath, I. B., Mullen, W., Edwards, C. A., & Crozier, A. (2006). The relative contribution of the small and large intestine to the absorption and metabolism of rutin in man. *Free radical research*, 40(10), 1035-1046.

Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.

Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & nutrition research*, 61(1), 1361779.

Kim, H. Y., Park, S. S., & Lim, S. T. (2015). Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 607-620.

Kittl, M., Beyreis, M., Tumurkhuu, M., Fürst, J., Helm, K., Pitschmann, A., ... & Jakab, M. (2016). Quercetin stimulates insulin secretion and reduces the viability of rat INS-1 beta-cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 39(1), 278-293.

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world journal*, 2013.

Lamberti, M., Zappavigna, S., Sannolo, N., Porto, S., & Caraglia, M. (2014). Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers. *Expert opinion on drug delivery*, 11(7), 1087-1101.

Li, S., Tan, H. Y., Wang, N., Cheung, F., Hong, M., & Feng, Y. (2018). The potential and action mechanism of polyphenols in the treatment of liver diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1), 8394818.

- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- M Eid, H., & S Haddad, P. (2017). The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Current medicinal chemistry*, 24(4), 355-364.
- Madić, V., Stojanović-Radić, Z., Jušković, M., Jugović, D., Popović, A. Ž., & Vasiljević, P. (2019). Genotoxic and antigenotoxic potential of herbal mixture and five medicinal plants used in ethnopharmacology. *South African Journal of Botany*, 125, 290-297.
- Maity, S., Acharyya, A., & Chakraborti, A. S. (2022). Flavonoid-based Polymeric Nanoparticles: A Promising Approach for Cancer and Diabetes Treatment. *European Polymer Journal*, 111455.
- Mannucci, E., Dicembrini, I., Nreu, B., & Monami, M. (2020). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(2), 203-211.
- Mayada R, F., Chuntian, Z., Heba SA, G., Enas, E. H., Eman AA, M., Azza MA, A. E., ... & Mona A, H. (2023). Physiological and Neurobehavioral Disturbances Induced by Al₂O₃ Nanoparticle Intoxication in Nile Tilapia Fish: Benefits of Dietary Chamomile Essential Oil. *AQUACULTURE NUTRITION*, 2023, 1-14.
- Michala, A. S., & Pritsa, A. (2022). Quercetin: A molecule of great biochemical and clinical value and its beneficial effect on diabetes and cancer. *Diseases*, 10(3), 37.
- Mollarasouli, F., Zor, E., Ozcelikay, G., & Ozkan, S. A. (2021). Magnetic nanoparticles in developing electrochemical sensors for pharmaceutical and biomedical applications. *Talanta*, 226, 122108.
- Nabrdalik, K., Skonieczna-Żydecka, K., Irlík, K., Hendel, M., Kwiendacz, H., Łoniewski, I., ... & Lip, G. Y. (2022). Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in

- patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Frontiers in endocrinology*, 2166.
- Nair, M. P., Kandaswami, C., Mahajan, S., Chadha, K. C., Chawda, R., Nair, H., ... & Schwartz, S. A. (2002). The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1593(1), 29-36.
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (s.f.a). *Día Mundial de la Diabetes 2020*.
- Ovalle-Magallanes, B., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., & Mata, R. (2015). Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of phytopreparations and limonoids from *Swietenia humilis*. *Phytochemistry*, 110, 111-119.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
- Paredes, J. L., Moreno, E. A., Premoli, G., Alarcón, M., Lugo de Yarbuh, A., Villarreal, J., ... & Borges, R. (2009). Efectos de la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar crónicamente infectadas con *Trypanosoma cruzi*. *Kasmera*, 37(1), 74-89.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 1-33.
- Pisoschi, A. M., Pop, A., Cimpeanu, C., Turcuş, V., Predoi, G., & Iordache, F. (2018). Nanoencapsulation techniques for compounds and products with antioxidant and antimicrobial activity-A critical view. *European journal of medicinal chemistry*, 157, 1326-1345.

- Reddy, M. S. B., Ponnammma, D., Choudhary, R., & Sadasivuni, K. K. (2021). A comparative review of natural and synthetic biopolymer composite scaffolds. *Polymers*, 13(7), 1105.
- Rizvi, S. A., & Saleh, A. M. (2018). Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(1), 64-70.
- Rocha, S., Lucas, M., Ribeiro, D., Corvo, M. L., Fernandes, E., & Freitas, M. (2021). Nano-based drug delivery systems used as vehicles to enhance polyphenols therapeutic effect for diabetes mellitus treatment. *Pharmacological Research*, 169, 105604.
- Schwartz, G. G., Nicholls, S. J., Toth, P. P., Sweeney, M., Halliday, C., Johansson, J. O., ... & Ray, K. K. (2021). Relation of insulin treatment for type 2 diabetes to the risk of major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome: an analysis of the BETonMACE randomized clinical trial. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 1-8.
- Sekhon, B. S. (2010). Food nanotechnology—an overview. *Nanotechnol Sci Appl* 3: 1–15.
- Shi, G. J., Li, Y., Cao, Q. H., Wu, H. X., Tang, X. Y., Gao, X. H., ... & Yang, Y. (2019). In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1085-1099.
- Simmonds, M. S., & Howes, M. J. R. (2006). Plants used in the treatment of diabetes. *Traditional medicine for modern times-Antidiabetic Plants*, 6th volume, 19-82.
- Singh, S., Kushwah, V., Agrawal, A. K., & Jain, S. (2018). Insulin-and quercetin-loaded liquid crystalline nanoparticles: implications on oral bioavailability, antidiabetic and antioxidant efficacy. *Nanomedicine*, 13(5), 521-537.

- Singh, S., Kushwah, V., Agrawal, A. K., & Jain, S. (2018). Insulin-and quercetin-loaded liquid crystalline nanoparticles: implications on oral bioavailability, antidiabetic and antioxidant efficacy. *Nanomedicine*, 13(5), 521-537
- Skovsø, S. (2014). Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of diabetes investigation*, 5(4), 349-358.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255.
- Smith, C., Lombard, K. A., Peffley, E. B., & Liu, W. (2003). Genetic analysis of quercetin in onion (*Allium cepa* L.) 'Lady Raider'. *Texas Journal of Agriculture and Natural Resources*, 16, 24-28.
- Tan, Y., & Chang, S. K. C. (2017). Digestive enzyme inhibition activity of the phenolic substances in selected fruits, vegetables and tea as compared to black legumes. *Journal of Functional Foods*, 38, 644–655.
- Tesauro, M., & Mazzotta, F. A. (2020). Pathophysiology of diabetes. In *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* (pp. 37-47). Academic Press.
- Tong, F., Liu, S., Yan, B., Li, X., Ruan, S., & Yang, S. (2017). Quercetin nanoparticle complex attenuated diabetic nephropathy via regulating the expression level of ICAM-1 on endothelium. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7799.
- Tresserra-Rimbau, A., Guasch-Ferré, M., Salas-Salvadó, J., Toledo, E., Corella, D., Castañer, O., ... Lamuela-Raventós, R. M. (2016). Intake of total polyphenols and some classes of polyphenols is inversely associated with diabetes in elderly people at high cardiovascular disease risk. *The Journal of Nutrition*, 2015, vol. 146, no 4, p. 767-777.

- Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Classification of phenolic compounds in plants. In *Polyphenols in plants* (pp. 263-284). Academic Press.
- Verma, S., & McMurray, J. J. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 61(10), 2108-2117.
- Vishwakarma, K., Vishwakarma, O. P., & Bhatele, M. (2013). A brief review on role of nanotechnology in medical sciences. In *Proceedings of All India Seminar on Biomedical Engineering 2012 (AISOB 2012)* (pp. 53-63). Springer, India.
- Walle, T., Walle, U. K., & Halushka, P. V. (2001). Carbon dioxide is the major metabolite of quercetin in humans. *The Journal of nutrition*, 131(10), 2648-2652.
- Wang, X., Li, Q., Liu, Y., Jiang, H., & Chen, W. (2021). Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 179, 109003.
- Wiczowski, W., Romaszko, J., Bucinski, A., Szawara-Nowak, D., Honke, J., Zielinski, H., & Piskula, M. K. (2008). Quercetin from shallots (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*) is more bioavailable than its glucosides. *The Journal of nutrition*, 138(5), 885-888.
- Wu, T. H., Yen, F. L., Lin, L. T., Tsai, T. R., Lin, C. C., & Cham, T. M. (2008). Preparation, physicochemical characterization, and antioxidant effects of quercetin nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 346(1-2), 160-168.
- Xiao, L., Luo, G., Tang, Y., Yao, P. (2018). Quercetin and iron metabolism: what we know and what we need to know. *Food Chem. Toxicol.* 114, 190–203.
- Xu, J.-Q., Fan, N., Yu, B.-Y., Wang, Q.-Q., Zhang, J. (2017). Biotransformation of quercetin by *Gliocladium deliquescens* NRRL 1086. *Chin. J. Nat. Med.* 15, 615–624.

- Xue, H., Liang, B., Wang, Y., Gao, H., Fang, S., Xie, K., & Tan, J. (2024). The regulatory effect of polysaccharides on the gut microbiota and their effect on human health: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 132170.
- Yang, Y., Cai, Z., & Zhang, J. (2021). Insulin treatment may increase adverse outcomes in patients with COVID-19 and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12.
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161.
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*, 92(1084), 63-69.
- Zhang, P., Wei, W., Zhang, X., Wen, C., Ovatlarnporn, C., & Olatunji, O. J. (2023). Antidiabetic and antioxidant activities of *Mitragyna speciosa* (kratom) leaf extract in type 2 diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114689.
- Zhang, P., Wei, W., Zhang, X., Wen, C., Ovatlarnporn, C., & Olatunji, O. J. (2023). Antidiabetic and antioxidant activities of *Mitragyna speciosa* (kratom) leaf extract in type 2 diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114689.

Anexos:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

COMITÉ INTERNO PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO

Tijuana, Baja California a 9 de diciembre del 2022.

DRA. JULIETA YADIRA ISLAS LIMÓN
DIRECTORA
PRESENTE.

Por medio de la presente le extiendo un cordial saludo y le notifico que, después de atender la solicitud de revisión del proyecto de investigación titulado:

**“ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE NANOFORMULACIONES
BIOPOLIMÉRICAS CARGADAS CON POLIFENOLES EN UN MODELO MURINO
DIABÉTICO EXPERIMENTAL”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. ADRIANA GARCIA GURROLA

CLAVE: CICUAL-FMP-AGG-2022-2

en comisión específica, el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio ha decidido el siguiente dictamen:

APROBADO

Los fundamentos para dicha decisión se basan en que el proyecto cumple con los lineamientos para el uso y cuidado de animales de laboratorio establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, así como en la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals del National Research Council octava edición 2011.

La presente aprobación es para su aplicación en un periodo no mayor a **DOS AÑOS** a partir de la fecha del dictamen; cualquier cambio al protocolo de investigación requiere de notificación a este Comité.

Sin otro particular por el momento, quedo de usted.

Atentamente



Dr. Jorge Tovar Díaz
Responsable del Comité Interno para el Cuidado
y Uso de los Animales de Laboratorio

Tijuana, B.C. a 1 de septiembre de 2022

Dra. Adriana García Gurrola
Presente

A través de este medio, le informamos que el Comité Científico de la Facultad de Medicina y Psicología ha revisado el protocolo de investigación ***“Estudio de las propiedades antidiabéticas de nanoformulaciones biopoliméricas cargadas con polifenoles en un modelo murino diabético experimental”***, con clave **PICCN07-22-1** y ha decidido:

APROBARLO

Con base en que el protocolo cumple con los parámetros metodológicos y de pertinencia establecidos por este comité y que usted, como responsable técnico, ha seguido las observaciones emitidas en la primera revisión. El siguiente paso, será enviarlo a valoración por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de esta Facultad.

Atentamente



Dra. Ana Laura Martínez
Responsable del Comité Científico



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN



Extiende la presente
CONSTANCIA

A Carlos Adrian Peña Natividad, Adriana García Gurrola, Abraham Wall-Medrano, Ana Laura Martínez Martínez,
Estefanía Ochoa Ruíz, Alberto Abraham Escobar Puentes, Gisela Pineda García

Por haber obtenido el **SEGUNDO LUGAR** con el trabajo: "*Efecto hipoglucémico agudo de nanopartículas de quercetina en un modelo murino con diabetes mellitus tipo 2 mediante dieta alta en grasa y streptozotocina*" en trabajos libres de investigación modalidad póster, en el marco del 3er Congreso Internacional de Actualidades en Nutrición "Cultivar, nutrir, preservar. Juntos", llevado a cabo del 18 al 20 de octubre de 2023, en la Facultad de Medicina y Psicología de la UABC, Tijuana.

ATENTAMENTE
"POR LA REALIZACIÓN PLENA DEL SER"
Tijuana, Baja California, 20 de octubre de 2023

Dra. Julieta Yadira Islas Limón
Directora de la Facultad de Medicina y Psicología

Dra. Estefanía Ochoa Ruíz
Responsable Comité Científico

Dr. Alberto Abraham Escobar Puentes
Responsable del Comité Organizador