

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Facultad de Medicina y Psicología

Licenciatura en Nutrición



TEMA:

Efecto hipoglucémico de galato de epigallocatequina (EGCG), un estudio *in vivo* en modelo murino con diabetes tipo 2

Grado al que se aspira: Licenciada en Nutrición

Presenta:

Tabares Batalla Mariana

Directora de Tesis:

Dra. Adriana García Gurrola

Co-directora:

Dra. Ana Laura Martínez Martínez

Tijuana, B.C. a 20 de noviembre del 2024

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis papás por todo su apoyo incondicional.

A la Dra. Adriana Garcia y la Dra. Ana Laura por su apoyo constante durante todo el tiempo que conllevó el trabajo.

A todos aquellos que han sido una parte integral de mi camino académico y personal.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que me enseñaron a nunca rendirme y siempre dar lo mejor de mí en todo momento, por todo su apoyo incondicional durante la licenciatura.

Agradezco profundamente a mi directora de tesis, la Dra. Adriana por permitirme ser parte de su proyecto de investigación el cual sin tener ningún conocimiento me fue interesando cada vez más, gracias por su orientación, apoyo constante y paciencia infinita durante tantos meses, además de su confianza me fue motivando a seguir investigando, descubrir un gran interés por la investigación y hasta de participar en concursos. No caben las palabras para expresar cuánto valoro su apoyo y confianza durante la realización de la tesis.

A mi co-directora de tesis la Dra. Ana Laura, estoy muy agradecida por permitirme aprender sobre lo que se realiza en el bioterio, por enseñarme todo lo que se requería para realizar las pruebas experimentales del estudio y por su apoyo constante, gracias a su conocimiento, fue una parte fundamental para la realización de este trabajo.

A mi maestra de la materia seminario de tesis la Dra. Karina, gracias por su orientación y apoyo durante la materia, sus comentarios en cada revisión me fueron motivando a seguir adelante.

Mi reconocimiento a todos los que fueron parte de la investigación, cuyo apoyo fue crucial en la realización de los experimentos.

RESUMEN

Objetivo. Analizar el efecto de galato epigallocatequina (EGCG) sobre el perfil glucémico en un modelo de ratón con Diabetes Mellitus tipo 2.

Métodos. Es un ensayo experimental preclínico. Se administró estreptozocina vía intraperitoneal para obtener niveles de glucosa ≥ 200 mg/d en ratones CD1 (n = 36). Los animales fueron divididos aleatoriamente en seis grupos con seis ratones cada uno. Los grupos control (I y II) fueron administrados por vía oral con S.S. (Solución Salina) y GLI (Glibenclamida), respectivamente. El grupo III, IV, V y VI fueron tratados con EGCG en diferentes dosis. Se evaluó el efecto hipoglucémico agudo después de la administración con EGCG durante 9 h.

Resultados. Al administrar una dosis de 31 mg/kg de EGCG hay un efecto significativo en la disminución aguda de la glucosa comparada con el grupo control (S.S) en ratones diabéticos CD1

Conclusión. Estos hallazgos sugieren que la administración oral de EGCG en una dosis de 31 mg/kg tiene un efecto hipoglucémico agudo in vivo.

ABSTRACT

Objective. To analyze the effect of epigallocatechin gallate (EGCG) on the glyceimic profile in a mouse model of type 2 Diabetes Mellitus.

Methods. This is a preclinical experimental trial. Streptozocin was administered intraperitoneally to obtain glucose levels ≥ 200 mg/d in CD1 mice (n = 36). Animals were randomly divided into six groups with six mice each. Control groups (I and II) were orally administered with S.S. (Saline) and GLI (Glibenclamide), respectively. Groups III, IV, V and VI were treated with EGCG at different doses. The acute hypoglycemic effect after administration with EGCG for 9 hrs. was evaluated.

Results. When administering a dose of 31 mg/kg of EGCG there is a significant effect on acute glucose-lowering compared to the control group (S.S) in CD1 diabetic mice.

Conclusion. These findings suggest that oral administration of EGCG at a dose of 31 mg/kg has an acute hypoglycemic effect in vivo.

CONTENIDO

Hoja de aprobación.....	1
DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
CONTENIDO.....	6
Lista de Tablas	8
Lista de Figuras	8
Lista de Abreviaturas	9
Lista de Símbolos	10
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO II - ANTECEDENTES	13
2.1 Diabetes Mellitus.....	13
2.1.1. Definición.....	13
2.1.2 Epidemiología	14
2.1.3. Fisiopatología.....	15
2.1.4 Factores de riesgo.....	16
2.1.5 Complicaciones	17
2.1.6 Tratamientos.....	18
2.2 Fitoquímicos.....	19
2.2.1 Fitoquímicos en la dieta	19
2.2.2 Polifenoles.....	20
2.3 Galato de epigallocatequina (EGCG).....	22
2.3.1 EGCG en la Diabetes.	25
2.4 Planteamiento del problema	27
2.5 Justificación.....	28
2.6 Hipótesis.....	28
2.7 Objetivos	29
2.7.1 Objetivo general	29
2.7.2 Objetivos específicos:	29
CAPÍTULO III - MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1 Tipo y diseño.....	30
3.2 Población o unidad experimental	30
3.3 Materiales	30
3.4 Metodología	31
3.5 Análisis estadístico de los datos.....	32
CAPÍTULO IV - RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33

4.1 Resultados	33
4.2 Discusión.....	35
CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS.....	50

Lista de Tablas

Tabla 1. Potencia relativa de los polifenoles del té verde (Hae-Suk et al., 2014).....	24
Tabla 2. Alimentos y contenido de EGCG.....	26
Tabla 3. Efecto antidiabético del EGCG.....	29
Tabla 4. Glucosa inicial y final del efecto hipoglucémico agudo	35

Lista de Figuras

Figura 1. Efectos antidiabéticos de los polifenoles. Adaptado de de Paulo Farias et al, (2021).	23
Figura 2. Estructura del galato epigallocatequina	25
Figura 3. Efecto hipoglucemiante agudo de EGCG en ratones diabetizados con STZ.....	35

Lista de Abreviaturas

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

OGTT: Tolerancia oral a la glucosa

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

LADA: Diabetes autoinmune latente en adultos

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young / Diabetes juvenil de inicio en la madurez

GADA: Anticuerpos de ácido glutámico descarboxilasa

ICA: anticuerpos contra las células β

IAA: Anticuerpos contra la insulina

RI: Resistencia a la insulina

ROS: Especies reactivas de oxígeno

EC: Epicatequina

EGC: Epigallocatequina

ECG: Epicatequina-3-galato

EGCG: Galato de epigallocatequina

DPP4: Dipeptidil peptidasa 4

SGLT1: Proteínas de transporte sodio-glucosa

GLI: Glibenclamida

STZ: Estreptozocina

S.S.: Solución Salina

Lista de Símbolos

α = Alpha

β = Beta

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2018) define la Diabetes Mellitus (DM) como una enfermedad crónica caracterizada por presentar niveles elevados de glucosa en sangre. La DM se divide en cuatro tipos, una de ellas es la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) la cual actualmente tiene una mayor prevalencia en comparación con las otras, lo que la hace la más preocupante. En México, desde 1990 a la actualidad la prevalencia y mortalidad de DM ha ido en aumento, considerando que la DM es una de las principales causas de muerte, la población identificada con la mayor cantidad de casos diagnosticados son los adultos mayores (Seiglie et al., 2021; Gutiérrez-León et al., 2022); sin embargo, también se ha visto un aumento en la incidencia en adolescentes, pero no ha sido muy notoria.

La etnia, la edad y el género son algunos de los factores genéticos o factores no modificables que están involucrados en el desarrollo de DM, por ejemplo, las personas con ascendencia afroamericana o latina presentan mayor probabilidad de desarrollar DM2, si a esto se suma antecedentes heredofamiliares con DM2 el riesgo incrementa aún más (Skyler et al., 2016), por ello se les recomienda realizar cambios en su estilo de vida para prevenir su desarrollo. Los factores de riesgo modificables son aquellos que como su nombre lo dice, se pueden cambiar, entre ellos está el entorno de la persona, una vida sedentaria, llevar una dieta inadecuada, además el sobrepeso y la obesidad que son los factores que se presentan con mayor frecuencia en la población (OPS, n.d.; International Diabetes Federation [IDF], 2021).

Como la DM es una de las enfermedades más estudiadas, a lo largo de los años se han creado tratamientos que ayudan a mejorar el estado de salud del paciente, la mayoría de los tratamientos conocidos son farmacológicos y la vía de administración es subcutánea en el caso de la insulina, o por vía oral en el caso de fármacos hipoglucemiantes (Maity et al., 2022). La mayoría de las personas presentan una baja adherencia al tratamiento debido a su solvencia económica (González-Saldivar et al., 2022). Algunas de las complicaciones de DM son consecuencia del tratamiento como es el caso del daño renal, otras son consecuencia de la falta de adherencia al tratamiento como la ceguera, amputaciones de las extremidades, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica (Forouhi y Wareham, 2022).

Debido a la baja adherencia al tratamiento y los efectos secundarios mencionados anteriormente, se han realizado varios estudios donde se buscan otras alternativas naturales para el tratamiento de la DM, tal es el caso de las plantas medicinales. En este sentido, los fitoquímicos son compuestos químicos sintetizados por las plantas, en particular, son metabolitos secundarios de las plantas; se sabe que estos compuestos presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antihipertensivas, antibacterianas y anti-cancerígenas, mismas que son atribuidas a su estructura química (Gasaly et al., 2020). Los flavonoides se encuentran en el grupo de los fitoquímicos fenólicos (Saxena et al., 2013), los cuales provienen de alimentos de origen vegetal, como las frutas, verduras, hierbas aromáticas, entre otras (Hae-Suk et al., 2014). El galato epigallocatequina (EGCG), forma parte del grupo de los flavonoides, dentro de la subclasificación de las catequinas (Oliveira et al., 2016), este componente se encuentra en mayor proporción en el té negro y además es uno de los compuestos fenólicos más estudiados por su efecto anticancerígeno, antioxidante y antidiabético, sobre todo por su versatilidad química (Zhang et al., 2020).

CAPÍTULO II - ANTECEDENTES

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1. Definición

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica, en algunas literaturas se menciona que la DM forma parte de las enfermedades no transmisibles y en otras como una enfermedad crónica degenerativa, de acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2018), la DM es caracterizada por presentar niveles elevados de glucosa en sangre. La DM se clasifica en: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), Diabetes gestacional y en otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas (aquellas relacionadas con otras patologías, por alguna condición específica o efectos secundarios de algunos fármacos) (American Diabetes Association [ADA] , 2022a; Sanzana y Durruty A., 2016). Para diagnosticar la DM se debe realizar alguna de las siguientes pruebas, glucosa en ayunas, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) o hemoglobina glucosilada (HbA1c), cabe resaltar que cada prueba tiene diferentes objetivos (Harreiter y Roden, 2023).

La DM1 y la DM2 son las más comunes o las de mayor prevalencia a nivel mundial (Sapra y Bhandari, 2022) a causa del entorno sociodemográfico. A la DM1 es la enfermedad autoinmune de inicio temprano debido a que la insulina no es secretada de manera adecuada, este tipo suele presentarse en los niños; sin embargo, existe la LADA (Diabetes autoinmune latente en adultos) que su fisiología es similar a la DM1 por ello se integra a esta clasificación (Cole y Florez, 2020; Harreiter, J. y Roden, M., 2023). La DM2 se considera no autoinmune de inicio tardío que anteriormente se solía presentar solamente en la etapa adulta; sin embargo, con el paso del tiempo se ha observado que este tipo de DM también aparece en niños y adolescentes esto es debido a factores genéticos, es decir, aquellos con descendencia hispana o afroamericana tienen una mayor probabilidad de desarrollar la DM2, además de los factores ambientales, cabe resaltar que en esta etapa suele ser difícil diagnosticarla debido a que puede presentarse asintomática (Panagiotopoulos et al., 2018).

La diabetes gestacional es aquella que se presenta durante el embarazo en el segundo o tercer trimestre (ADA, 2022a), donde se observa hiperglucemia; sin embargo, estos valores están por debajo de los valores para diagnóstico de diabetes; se diagnostica por medio de pruebas prenatales (OPS, 2018). Los tipos específicos de diabetes como: aquellos que se desarrollan por alguna alteración genética como lo es la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY por sus siglas en inglés), la diabetes neonatal o diabetes mitocondrial; también se puede presentar como consecuencia de alguna patología pancreática o por el consumo de algunos fármacos que se utilizan como tratamiento de otras patologías (ADA 2022a, Sanzana y Durruty, 2016).

2.1.2 Epidemiología

La Internacional Diabetes Federation [IDF] (2021) declaró que hubo un aumento en la prevalencia de personas con DM, en 2021 se encontró a nivel mundial una prevalencia de 537 millones de adultos entre los 20 a 79 años, en el mismo año se presentó una mortalidad de 6.7 millones; por otro lado se estima que para 2045 serán 783 millones que vivirán con diabetes, además, se estima que el envejecimiento de la población será cada vez más notorio, siendo esta población en la que predominen los casos de DM. En el continente americano la prevalencia de DM en 2021 fue de 83 millones de adultos que viven con diabetes, siendo solamente 51 millones en América del Norte y el Caribe y la mortalidad fue de 931,000; para el 2045 se estima que habrá un aumento del 24%, es decir, 63 millones de adultos vivirán con diabetes (IDF, 2021).

La transición epidemiológica de DM en México se ha documentado desde 1990 hasta la fecha, donde se reportan datos sobre la prevalencia y mortalidad. En una comparación de 1990 a 2017 donde se analiza la prevalencia a nivel estatal y regional, en 1990 había una mayor prevalencia en los estados del norte, con el paso del tiempo la prevalencia se invierte, siendo los estados del sur con una mayor prevalencia en las últimas tres décadas (Seigle et al, 2021); en otro estudio similar de 1990 a 2019 se presentó una mortalidad de 1.882.712 por DM (Gutiérrez-León et al., 2022), ambos autores llegan a la conclusión sobre el grupo en que predominaban los casos diagnosticados de DM siendo entre los 50 a 60 años. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [ENSANUT] 2018-19 reporta que en 2012 las personas diagnosticadas con DM eran de 6.4 millones; sin embargo, para el 2018 esta prevalencia aumentó a 8.6 millones de personas (Shamah-Levy et al.,

2020), la prevalencia de esta enfermedad crónica ha ido en aumento en las últimas décadas y en México la DM es una de las enfermedades que más afecta a la mayoría de la población.

La IDF menciona que se presentan entre 108,000 a 150,000 nuevos casos de DM1 diagnosticados tanto en niños, adolescentes y jóvenes menores de 20 años a nivel mundial; en el norte de Europa, Medio Oriente y norte de África son quienes presentan una mayor incidencia, además, la incidencia de DM1 aumenta aproximadamente un 3% por año, el grupo de edad que predomina son los menores de 4 años (Forouhi y Wareham, 2022).

La prevalencia de la DM2 varía entre el grupo étnico y otros factores ambientales, por otra parte, se ha encontrado que los jóvenes tienen un mayor riesgo de padecer DM2 al igual que los adultos (IDF, 2021). En un estudio realizado por Wu, et al. (2022) estimaron que en el 2021 se diagnosticaron 41.600 casos de DM2 en niños y adolescentes; sin embargo, estas cifras podrían ser más, debido a que pueden no estarse tomando en cuenta los niños que son asintomáticos.

2.1.3. Fisiopatología

La insulina es una hormona formada en las células β pancreáticas, en su forma inicial se le conoce como preproinsulina, la cual pasa por diferentes etapas hasta convertirse en insulina, cuando la glucosa sérica sobrepasa los rangos normales la insulina es secretada para disminuir estos niveles (Galicia-García et al., 2020). Cabe mencionar que la fisiopatología varía un poco entre cada clasificación; sin embargo, en su mayoría están relacionadas con la función de las células β pancreáticas, causando una alteración en la secreción de insulina debido a la hiperglucemia presente (Sapra y Bhandari, 2022).

La DM1 es caracterizada por ser autoinmune, es decir, las células β pancreáticas son destruidas por autoanticuerpos contra autoantígenos de las células β (Ferretti y La Cava, 2016). Entre los autoanticuerpos más comunes se encuentra los autoanticuerpos de ácido glutámico descarboxilasa (GADA) por ejemplo, GADA 65, el cual se encuentra en la mayoría de las personas con DM1, los autoanticuerpos contra el antígeno de células de los islotes 512 (ICA512), autoanticuerpos contra la tirosina fosfatasa, anticuerpos contra las células β (ICA) y los autoanticuerpos contra la insulina

(IAA) que están principalmente presentes en los lactantes e infantes, pero con el paso del tiempo este va desapareciendo; sin embargo, este tipo de biomarcador está relacionado con la diabetes LADA (Banday et al., 2020).

La resistencia a la insulina (RI) es una de las características de la DM2, además hay una producción insuficiente de insulina por parte de las células β (Sapra y Bhandari, 2022; Skyler et al., 2016). En cuanto a la RI se sabe que, se desarrolla cuando existe una acumulación de grasa tanto en hígado como en el músculo (Skyler et al., 2016), debido a una acumulación de ácidos grasos y citocinas proinflamatorias (Sapra y Bhandari, 2022), al mismo tiempo hay un aumento de la glucosa hepática y una disminución en la absorción de glucosa en músculo, hígado y tejido adiposo (Galicia-García et al., 2020)

2.1.4 Factores de riesgo

Existen dos tipos de factores de riesgo, los factores de riesgo no modificables que se subdividen en factores hereditarios en otras palabras son todos los antecedentes familiares y el origen étnico, es decir, aquellos que son o tienen ascendencia afroamericana, latina y afroasiática, son quienes tienen un mayor riesgo (Weisman et al., 2018); los factores demográficos se relacionan con la edad y el género, se ha observado que hay mayor prevalencia de DM2 en mujeres que en hombres, por otro lado, conforme va aumentando la edad se presenta mayor probabilidad de desarrollarla (Shamah-Levy et al., 2020) y por último están los factores relacionados con la condición médica, teniendo en cuenta algún diagnóstico previo de enfermedades como obesidad, hipertensión o enfermedades cardiovasculares (Hussein et al., 2022).

En cuanto a los factores modificables, se subdividen en factores del estilo de vida y factores psicosociales. Los factores del estilo de vida son aquellos relacionados con la falta de actividad física, el consumo de alcohol y tabaco, malos hábitos alimenticios, es decir, consumo elevado de aquellos alimentos y bebidas que contienen calorías vacías (OPS, 2018; IDF, 2021; Asociación Latinoamericana de Diabetes [ALAD], 2019; Hussein et al., 2022) y los factores psicosociales son aquellos relacionados con el estrés y depresión

2.1.5 Complicaciones

Tomando en cuenta lo anterior, las complicaciones de la DM se pueden dividir en macrovasculares y microvasculares considerando que ambas afectan los vasos sanguíneos, las complicaciones macrovasculares se relacionan con los vasos sanguíneos de mayor calibre, la cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica son las complicaciones que se pueden presentar (Forouhi y Wareham, 2022).

Las complicaciones microvasculares afectan los vasos sanguíneos de menor calibre, estas incluyen retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía diabéticas (Forouhi y Wareham, 2022). La retinopatía diabética es cuando la persona pierde el sentido de la vista debido a las concentraciones elevadas de glucosa de los vasos sanguíneos de los ojos (Cole et al., 2020), cabe mencionar que antes de llegar a la pérdida total de la vista, varias personas refieren haber perdido el sentido por unos segundos o la sensación de cómo se les nubla la vista, la nefropatía diabética es un tipo de enfermedad renal que se desarrolla al no tener un buen control de la glucosa, ambas complicaciones se presentan después de varios años de un mal control de la diabetes (OPS, 2018; Shamah-Levy et al., 2020). La cetoacidosis diabética es una complicación que suele verse presente en los pacientes con DM1, surge cuando no hay una producción suficiente de insulina (Sapra y Bhandari, 2022), también el sistema inmune destruye a las células β pancreáticas (Banday et al., 2020). En particular todas estas complicaciones van deteriorando la calidad de vida de la persona, debido a que al ser diferentes problemas en algunos requieren de un tratamiento diferente, por lo cual es necesario que haya un buen apego al tratamiento, es decir, un buen control glucémico teniendo a su vez un buen apego a su tratamiento farmacológico y mejorar hábitos alimenticios con el fin de prolongar calidad de vida.

2.1.6 Tratamientos

Existen diferentes tratamientos farmacológicos algunos se administran por vía subcutánea como la insulina y otros se administran oralmente como las biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, sulfonilureas, entre otros (Maity et al., 2022). Las sulfonilureas actúan como hipoglucemiantes debido a que bloquean los canales de potasio dependientes de ATP [K(ATP)] en las células β pancreáticas, un ejemplo es la glibenclamida (Babes et al., 2013). La glibenclamida es uno de los fármacos más utilizados en diferentes estudios debido a su eficacia como hipoglucemiante, además de ser un fármaco de segunda generación dentro de las sulfonilureas, la cual estimula la liberación de la insulina del páncreas (Song et al., 2017; Fofonka et al., 2018). Por otro lado, están los inhibidores de la α -glucosidasa los cuales retrasan la absorción de algunos carbohidratos (Akmal et al., 2024).

La insulina exógena se administra para reemplazar lo que el cuerpo no puede producir, cabe mencionar que existen diferentes tipos de insulina y estas se clasifican según su método de acción y duración (Hernández Rodríguez, 2022). La insulina tiene tres clasificaciones: prandial, basal y mezclada, cada una se subdivide según las diferentes características individuales; sin embargo, una de las características más importantes es la duración o acción de estas (López-Simarro et al., 2022) lo cual se toma en cuenta a la hora de indicarla como tratamiento.

La Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD por sus siglas en inglés) refieren que el tratamiento con biguanida y metformina son considerados como el tratamiento de primera línea (Smith et al., 2022). Para los pacientes hospitalizados el tratamiento con insulina basal, régimen de insulina con componentes basales, prandiales o el régimen de corrección, es el tratamiento ideal, para aquellas personas que no pueden consumir todo el medicamento por vía oral se le agrega un bolo a su tratamiento (ADA, 2022b). Para los pacientes hospitalizados con DM1 se recomienda un régimen de insulina con componentes basales y de corrección, además se puede añadir insulina prandial cuando tiene deficiencias (ADA, 2022b). En un estudio realizado por González-Saldivar et al. (2022), menciona que el 33% de la población estudiada comentó que no se sentían cómodos inyectando o tomando el medicamento, además mencionan que se les complicaba controlar su glucosa en el hogar, lo cual provoca una baja adherencia a los medicamentos que ayudan a reducir los niveles de glucosa.

A través de los años se han diseñado diferentes tipos de tratamientos con la finalidad de mejorar el estado de salud del paciente; sin embargo, varios de estos tratamientos pueden presentar efectos secundarios siendo al mismo tiempo causantes de otras complicaciones como nefropatías, indigestión, cansancio, entre otros (Bindu y Narendhirakannan, 2019). Ahora bien, existen factores que influyen con la falta de adherencia al tratamiento como es el poco conocimiento sobre la enfermedad, el entorno sociocultural, el ambiente familiar, el tipo de tratamiento y la solvencia económica, ya que muchas personas se cuestionan si podrán seguir adquiriendo los medicamentos (González-Saldivar et al., 2022). Por tal motivo es importante que existan alternativas que faciliten la adherencia al tratamiento de DM2, para que se pueda minimizar la aparición de las complicaciones (Silva-Tinoco et al., 2022). Por otra parte, se han realizado diferentes estudios desarrollando tratamientos alternativos con plantas medicinales o con alimentos de origen vegetal, con el propósito de mejorar la calidad de vida de las personas con DM, es por eso que cada día hay más personas en la búsqueda de nuevas alternativas para tratar diversas enfermedades.

2.2 Fitoquímicos

2.2.1 Fitoquímicos en la dieta

De acuerdo con Gasaly et al. (2020) los fitoquímicos son compuestos químicos sintetizados por las plantas, en particular, metabolitos secundarios de las plantas. Los fitoquímicos se clasifican acorde a sus propiedades fisiológicas de absorción y a su estructura química (Neilson et al, 2017). De acuerdo con su estructura química pueden ser: fenoles, polifenoles, terpenoides, poliacetilenos, polienos, pigmentos diversos, glucósidos cianogénicos, glucosinolatos y aminoácidos no proteicos (Neilson et al, 2017). En cuanto a sus propiedades fisiológicas de absorción observamos que se dividen en hidrosoluble y liposolubles. Dentro de los compuestos liposolubles se encuentran a los carotenoides, los tococromanoles y los curcuminoides; por otro lado, dentro de los hidrosolubles están los fenoles y polifenoles (Neilson et al, 2017).

Respecto a su efecto, los fitoquímicos pueden presentar actividad antioxidante, antiinflamatoria, antihipertensiva, antibacteriana, anticancerígena, entre otras, debido a su composición química

(Gasaly et al, 2020), también mejoran la digestión. La importancia de los fitoquímicos en la dieta se resalta debido a las actividades biológicas previamente mencionadas, y a que anteriormente se ha documentado que en pacientes con diabetes puede ayudar a aumentar la sensibilidad a la insulina (Bacanli et al., 2019).

Los componentes más estudiados por sus efectos benéficos son los polifenoles, específicamente los flavonoides (Maity et al., 2022). Algunos de los alimentos que se han estudiado son: manzana de madera, semillas de cilantro, el jengibre, la ciruela negra, el melón amargo, el ajo. La mayoría de estas plantas o alimentos son utilizados con frecuencia en las comunidades indígenas o tribus para curar enfermedades, cabe resaltar que se encontraron efectos hipoglucémicos y antilipidémicos, siempre y cuando se administre la dosis adecuada (Bindu y Narendhirakannan, 2019).

2.2.2 Polifenoles

Los polifenoles se encuentran en el grupo de los fitoquímicos fenólicos por las propiedades hidrosolubles además de que contiene varios grupos fenólicos en su estructura química (Saxena et al, 2013), es decir, que depende de la cantidad de anillos fenólicos que presente (Quiñones et al., 2012). Es el grupo predominante dentro de los compuestos fenólicos, de igual manera se dividen en diferentes grupos, los polifenoles se subdividen según su estructura en: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos y flavonoides (Neilson et al, 2017).

La mayoría de los polifenoles provienen de alimentos de origen vegetal, como las frutas, verduras, hierbas aromáticas, entre otras (Hae-Suk et al., 2014). Los polifenoles al ser de fácil acceso en comparación con los fármacos se dice que tienen mejores resultados al ser integrados en la dieta (Hae-Suk et al., 2014). Los podemos encontrar en la mayoría de los alimentos de origen vegetal como en las hojas del té, en el cacao, en las habas, en la manzana, en frutas cítricas, en la cebolla, entre otros (Williamson, 2017).

Los polifenoles se encuentran en mayor proporción dentro de los alimentos por lo que se le atribuye un mayor beneficio a la salud, además, presentan propiedades anticancerígenas y antioxidantes,

puesto que cuentan con mayor actividad biológica (Bae et al., 2020; Zhang et al., 2022). En un estado de hiperglucemia, se genera una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disminución de los mecanismos de defensa de los tejidos, las células β del páncreas como consecuencia sufren modificaciones, tales como alteración en el ADN (de Paulo Farias et al., 2021). Dentro de las propiedades antidiabéticas de los polifenoles se resalta la actividad antioxidante. En la figura 1 se observan las actividades biológicas de los polifenoles y que contribuyen al efecto antidiabético.

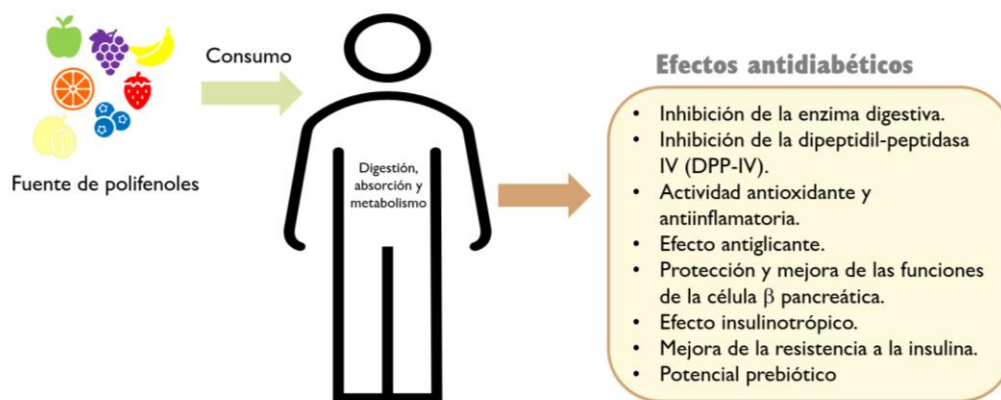


Figura 1. Efectos antidiabéticos de los polifenoles. Adaptado de de Paulo Farias et al, (2021).

Dentro de los polifenoles los flavonoides pertenecen a uno de los subgrupos importantes (Saxena et al, 2013) estos a su vez se subdividen en: isoflavonas, flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles o catequinas, antocianinas y chalconas (Panche et al., 2016). Los flavonoides al igual que los polifenoles los encontramos en alimentos de origen vegetal, pero para ser un poco más precisos, estos se pueden encontrar en las hojas del té verde, en el cacao, el vino tinto, en la manzana, frutos cítricos, en algunas hortalizas especialmente las hortalizas crucíferas (Birt y Jeffery, 2013). Como se ha dicho los flavonoides pertenecen al grupo de los polifenoles de igual manera pueden compartir algunas características beneficiosas en la salud como presentar actividad antiinflamatoria, antidiabética (hipoglucémica), anticancerígena, cardioprotectores, antioxidantes y sobre todo actividad antiviral y antibacteriana (Wang et al., 2018).

Uno de los alimentos más estudiados por su alto contenido de polifenoles es el té verde, sin embargo, se requieren más estudios para identificar el tipo y la cantidad utilizada para obtener un

mayor impacto en la salud (Zhang et al., 2020). El estudio de Hae-Suk et al., (2014) reporta las acciones biológicas de los polifenoles del té verde, los cuales pertenecen al grupo de las catequinas como epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), epicatequina-3-galato (ECG) y epigalocatequina-3-galato (EGCG). En la Tabla 1, se muestra la acción biológica del EGCG en comparación con las otras catequinas.

Tabla 1. Potencia relativa de los polifenoles del té verde (Hae-Suk et al., 2014)

Acciones biológicas	EGCG	ECG	EGC	EC
Inhibición de la liberación de histamina	Fuerte	Moderado	Moderado	Sin efecto
Inhibición de la liberación de leucotrieno B4	Fuerte	Moderado	Moderado	Sin efecto
Angiogénesis	Fuerte	Fuerte	Débil	Débil
Activación RyR1	EGCG>	ECG>	EGC>	EC
Citotoxicidad en cavidad oral	EGCG>	ECG>	EGC>	EC
Inhibición FAS	EGCG<	ECG		
Activación SIRT1	1.75 veces	1.85 veces		
Inhibición del intercambiador Na/H	EGCG <	ECG<	EGC<	EC

EGCG, galato de epigalocatequina; ECG, epicatequina-3-galato; EGC, epigalocatequina; EC, epicatequina

2.3 Galato de epigalocatequina (EGCG)

El galato de epigalocatequina (EGCG), forma parte del grupo de los flavonoides dentro de la subclasificación de las catequinas (Oliveira et al., 2016), su estructura molecular (Figura 2) está conformada por $C_{22}H_{18}O_{11}$, es un derivado de orto-benzoil benzopirano, el cual contiene más grupos hidroxilos activos en comparación con otras catequinas (Zhang et al., 2020), por lo cual presentan un mayor efecto antioxidante y esto hace que sean más fáciles de implementar en la

industria alimentaria (Dai et al., 2020). Dicho lo anterior, el EGCG dentro de sus funciones antioxidantes está la de evitar la formación de ROS (Zhang et al., 2021).

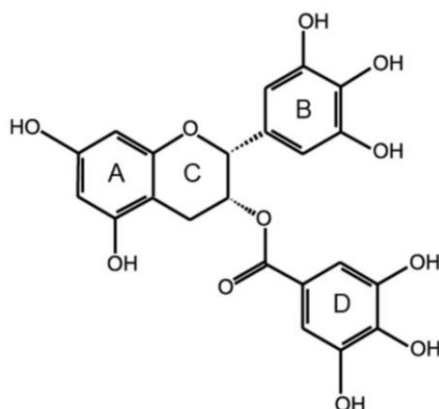


Figura 2. Estructura del galato epigalocatequina

El EGCG se encuentra mayormente en alimentos de origen vegetal, es el componente más abundante del té verde (Pathak, et al., 2018), conforma aproximadamente el 40% del total de las catequinas y dentro del té negro el 10% aproximadamente (Sharangi, 2009). Otra de las características del EGCG es su sabor amargo, además que es una molécula soluble en agua, metanol y etanol (Shukla et al., 2018). En pequeñas proporciones también se encuentra en la piel de algunas manzanas, ciruelas, cebolla y en nueces (Casanova et al., 2019). En la tabla 2 se muestran algunos de los alimentos fuentes del EGCG y el contenido en mg/100g.

Tabla 2. Alimentos y contenido de EGCG

Alimento	Presentación	Cantidad (mg/100 g)	Referencia
Té verde	Elaborado	88.32	(Bhagwat et al., 2003)
Té negro	Elaborado	10.31	(Bhagwat et al., 2003)
Té negro (descafeinado)	Elaborado	1.01	(Bhagwat et al., 2003)
Té negro	Infusión con sabor	0.51	(Bhagwat et al., 2003)
Manzana Fiju	Cruda, con cáscara	1.93	(Haytowitz et al., 2018)

Manzana Gala	Cruda, con cáscara	0.11	(Haytowitz et al., 2018)
Manzana Golden	Cruda, con cáscara	0.19	(Haytowitz et al., 2018)
Manzana Granny Smith (verde)	Cruda, con cáscara	0.24	(Haytowitz et al., 2018)
Manza común (doméstica)	Cruda, con cáscara	0.19	(Haytowitz et al., 2018)
Manza común (doméstica)	Cruda, sin cáscara	0.03	(Haytowitz et al., 2018)
Manzana Roja	Cruda, sin cáscara	0.46	(Haytowitz et al., 2018)
Manzana Roja	Cruda, con cáscara	0.13	(Haytowitz et al., 2018)
Aguacate	Crudo	0.15	(Haytowitz et al., 2018)
Zarzamora	Cruda	0.68	(Haytowitz et al., 2018)
Arándano	Crudo	0.97	(Haytowitz et al., 2018)
Kiwi	Verde, crudo	0.09	(Haytowitz et al., 2018)
Melocotón	Crudo	0.30	(Haytowitz et al., 2018)
Pera	Cruda	0.17	(Haytowitz et al., 2018)
Ciruela Diamante Negro	Cruda con cáscara	0.48	(Haytowitz et al., 2018)
Ciruela	Cruda	0.40	(Haytowitz et al., 2018)
Frambuesa	Cruda	0.54	(Haytowitz et al., 2018)
Fresa	Cruda	0.11	(Haytowitz et al., 2018)
Cebolla	Dulce, cruda	0.08	(Haytowitz et al., 2018)
Nueces / Avellanas		1.06	(Haytowitz et al., 2018)

mg, miligramos; g, gramos

El EGCG consumido por vía oral generalmente se absorbe a la sangre a través del tracto gastrointestinal para desempeñar su función biológica. En varios estudios se ha demostrado que el uso de EGCG ayuda en el tratamiento de distintas enfermedades como en el control de obesidad, el cáncer, la aterosclerosis, en el síndrome metabólico. Esto debido a que el EGCG tiene propiedades anticancerígenas, es decir, que activa la apoptosis en las células cancerosas (Zhang et al., 2020; Eng et al., 2018). El EGCG también posee propiedades antivirales debido a que actúa al

comienzo de la infección interviniendo a las proteínas de la membrana viral o las proteínas celulares del huésped o ambas (Zhang et al., 2021). El EGCG aumenta la tasa metabólica aún en condiciones bajas, esto es a causa de la diferenciación del coeficiente respiratorio y las medidas de gasto energético (Kapoor et al., 2017).

2.3.1 EGCG en la Diabetes.

El EGCG regula las actividades de varios receptores debido a que al estar en contacto con las células este se une inmediatamente a los componentes de membrana, de igual modo llega a los compartimentos intracelulares, como al citosol, a la mitocondria, al lisosoma y al núcleo, de esta manera logra realizar sus acciones biológicas (Hae-Suk et al., 2014). Diferentes mecanismos de acción se han identificado con anterioridad, por ejemplo, la estimulación de translocación de GLUT 4 que responde a la insulina, además la vía de señalización de la AMPK la cual está relacionada con la vía de señalización PI3K/Ak y la inhibición de la resistencia a la insulina (Zhang et al., 2010; Casanova et al., 2019)

Además, otros autores han reportado los efectos antidiabéticos del EGCG. Liu et al, (2021) estudió la protección del daño inducido por STZ (estreptozocina) en las células NIT-1 mediante la administración del EGCG y quercetina juntos, donde se encontró que existe una mayor viabilidad celular y una menor predisposición de muerte celular, además que esta combinación de EGCG con quercetina disminuyó las ROS, es decir, la proteína BCL-2/BAX no disminuyen y al mismo tiempo no se genera la apoptosis. Por otro lado, Ortsäter et al, (2012) estudió la suplementación con EGCG en un modelo de ratones db/db donde se observó una mejora en la tolerancia a la glucosa y una disminución en la RI.

Sanlier et al, (2018) menciona que después de analizar varios estudios donde se habla sobre el efecto antidiabético de la EGCG en ratones, se encontró solamente un aumento en la oxidación de alanina, acetato y proteína. Ortsäter et al., (2012) por su parte mencionan que la suplementación de ratones db/db con EGCG durante 10 semanas mejora la tolerancia a la glucosa y aumenta la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Adicionalmente, la suplementación con EGCG redujo la cantidad de islotes de Langerhans patológicamente modificados, aumentó la cantidad y

el tamaño de los islotes y incrementó el área endocrina pancreática. Estos efectos se produjeron en paralelo con una reducción de los marcadores de estrés del retículo endoplásmico de los islotes, posiblemente relacionada con la capacidad antioxidante del EGCG. Mientras tanto, Choi et al., (2023) estudio los mecanismos relacionados con los efectos antidiabéticos en ratones diabéticos, donde se menciona que el tratamiento con el EGCG mejoró la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo debido a la regulación de la respuesta inflamatoria y la expresión de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) en en tejido adiposo visceral.

Sin embargo, el EGCG por sí solo no es estable por vía oral, esto puede estar relacionado con el pH intestinal, esta característica es común de las catequinas del té verde, al ser administrado por vía oral es absorbido a través del tracto gastrointestinal; sin embargo, son inestables en el estómago, el duodeno y el yeyuno (Dai et al., 2020). Cuando es consumido el EGCG como fitoquímico en la dieta habitual la mayor parte de este no logra llegar a la sangre, debido a que al ingresar es absorbido y desechado mediante la bilis hacia el colon, esto aunado a que, la permeabilidad que se tiene es causada por el mal tránsito intestinal provocado por una difusión pasiva y flujo activo en la salida (Dai et al., 2020). Por lo que es importante realizar estudios *in vivo* sobre la administración oral y las acciones biológicas de EGCG, para conocer las limitaciones y al mismo tiempo las opciones como nutraceutico. Debido a lo anterior se considera relevante el estudio del efecto de EGCG como tratamiento antidiabético en estudios *in vivo* dentro de los cuales podemos encontrar que existe una reducción a la resistencia a la insulina mejorando la tolerancia a la glucosa, un efecto hipoglucémico, la disminución de los niveles de glucosa sérica o plasmática, entre otros (tabla 3).

Tabla 3. Efecto antidiabético del EGCG

Efecto antidiabético	EGCG	Modelo murino	Referencia
Reducción a la resistencia a la insulina	TEAVIGO™	In vivo (ratón db/db)	(Ortsäter et al, 2012)
Disminución en los niveles de glucosa sérica, Previene nefropatía diabética	Proporcionado por Sigma–Aldrich	In vivo	(Yoon et al., 2014)
Reducción de glucosa plasmática	Extracción con agua caliente del té verde	In vivo (ratón diabético)	(Sampath et al., 2016)
Mejora del perfil lipídico sérico, Protección cardiaca	Proporcionado por Sigma Chemical Co.	In vivo	(Othman et al., 2017)
Mejora del perfil lipídico, Efecto hipoglucemiante	-	In vivo (Swiss mice)	(Soussi et al., 2022)
Tolerancia a la glucosa	Extracto de té verde proporcionado por AmorePacific Corp EGCG 11.2%	In vivo (ratones Lepr db/+ heterocigotos)	(Choi et al., 2023)

EGCG, galato de epigallocatequina

2.4 Planteamiento del problema

Actualmente la incidencia y la mortalidad de la DM a nivel mundial ha ido en aumento, la IDF menciona que en 2021 hubo una prevalencia de 537 millones de adultos entre los 20 a 79 años (IDF, 2021). En México en la ENSANUT 2018-19 reportó un aumento en la prevalencia de personas diagnosticadas con DM de 2.4 millones de personas, estos son datos alarmantes debido a que la población con DM va en aumento, por lo cual se debe pensar en estrategias para disminuir los casos nuevos.

La DM es una enfermedad crónica y es considerada una de las principales causas de muerte a nivel mundial, anteriormente solo se conocían casos de adultos mayores de 25 años que presentaban DM2; sin embargo, en la actualidad la DM2 no afecta solamente a los adultos, se han observado casos de niños menores de 10 años que están presentando esta enfermedad (Miravet-Jiménez et al.,

2020). La mayoría de la población conoce la existencia de la enfermedad; sin embargo, no todos conocen las causas o las complicaciones que se puedan desarrollar, la falta de asesoramiento por parte del médico o del personal de salud influye de cierta manera sobre la adherencia al tratamiento, al mismo tiempo los efectos secundarios de los medicamentos como son náuseas, estreñimiento, cansancio extremo, aumento de peso e hipoglucemia, además de daño renal por el uso frecuente de estos suelen ser la causa de porque las personas no se apegan al tratamiento. Por lo tanto es importante el estudio de nuevos tratamientos y alternativas naturales con menores efectos secundarios las cuales pueden ayudar a la población a seguir su tratamiento para disminuir el riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones de la misma enfermedad y tener una mejor calidad de vida.

2.5 Justificación

La presente investigación se realizó con el fin de encontrar una solución alternativa a base de moléculas naturales como tratamiento para la DM2, la cual no produzca efectos secundarios que puedan generar daños a algunos órganos desarrollando alguna otra patología, que en lugar de mejorar la calidad de vida del paciente en algunos casos la deterioren. Al ser un tratamiento farmacológico de origen natural se podrá alcanzar una mejor adherencia al tratamiento, debido a que provienen de algunos alimentos y de algunas plantas que presentan efectos beneficiosos para la salud (Bindu y Narendhirakannan, 2019). Por ser moléculas que se encuentran en la naturaleza, las personas pueden tener un mayor acceso a ellas y no preocuparse por su situación económica, además, se disminuirán las complicaciones respecto al consumo de este tratamiento ya que los alimentos pueden incluirse como parte de la dieta diaria y lograr controlar de mejor manera su glucosa teniendo una dosis establecida que pueda inducir el efecto hipoglucémico (Guamán-Montero et al., 2021).

2.6 Hipótesis

La administración de EGCG produce un efecto hipoglucémico en un modelo de ratón con DM2.

2.7 Objetivos

2.7.1 *Objetivo general*

Analizar el efecto de galato de epigallocatequina (EGCG) sobre el perfil glucémico en un modelo de ratón con Diabetes Mellitus tipo 2.

2.7.2 *Objetivos específicos:*

1. Establecer un protocolo de diabetización mediante la administración de estreptozocina en modelos murinos CD1.
2. Analizar el efecto hipoglucémico agudo *in vivo* de EGCG.
3. Establecer la dosis efectiva de EGCG para inducir un efecto hipoglucémico en un modelo de ratón con DM2.

CAPÍTULO III - MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo y diseño

Es un ensayo experimental preclínico cuantitativo con la finalidad de encontrar un efecto hipoglucémico a través de la administración de la EGCG por vía oral.

3.2 Población o unidad experimental

La unidad experimental utilizada son ratones CD1 adultos de 40 gr de peso promedio, criados en el bioterio.

Se realizó el cálculo de la muestra de acuerdo con lo reportado por Arifin y Zahiruddin (2017), siguiendo la siguiente fórmula:

$$n = DF/k + 1$$

Se obtuvieron como resultado un mínimo de 5 y un máximo de 8 ratones por grupo, se utilizó un total de 36 ratones, distribuidos aleatoriamente en 6 grupos con una $n= 6$.

3.3 Materiales

Lista de reactivos

- EGCG marca Sigma-Aldrich
- Estreptozocina marca Sigma-Aldrich
- Solución salina marca PISA
- Glibenclamida marca Sigma-Aldrich

Lista de materiales

- Glucómetro marca Accu-Chek® instant de Roche

- Tiras reactivas marca Accu-Chek® instant de Roche
- Jeringas y cánula esofágica (18G X 1.5)
- Báscula para animales
- Cajas de acrílico para alojamiento grupal y rejillas

3.4 Metodología

El presente estudio forma parte de un proyecto más amplio, mismo que fue aprobado por el Comité Científico de la Facultad de Medicina y Psicología, con clave PICCN07-22-1 y por el Comité Interno para el Cuidado de Uso de los Animales de Laboratorio, con clave CICUAL-FMP-AGG-2022-2.

Inducción de DM2: Se llevó a cabo de acuerdo con la metodología reportada por Radenković et al., (2016) con algunas modificaciones. Se administró STZ en dosis bajas (35 mg/kg) vía intraperitoneal, durante 5 días. La comida y el agua se proporcionaron a libre demanda. Se determinó el nivel de glucosa en sangre con un glucómetro (Accu-Chek® instant) y **los ratones que presentaron una glucosa en sangre ≥ 200 mg/dL se consideraron hiperglucémicos** y fueron seleccionados para el estudio.

Prueba de hipoglucemia aguda: Se realizó de acuerdo con lo mencionado por Martínez, et al (2016), la prueba de hipoglucemia aguda se llevó a cabo para evaluar el efecto de EGCG sobre los niveles de glucosa en sangre en condiciones de ayuno controlado. Los animales estuvieron en ayunas desde el inicio y durante el experimento (con duración de 9 h). La prueba se realizó en ratones hiperglucémicos. Los animales fueron divididos aleatoriamente en seis grupos de seis ratones cada uno. Los grupos control (I y II) fueron administrados por vía oral con s.s. (solución salina al 0.9%) y GLI (Glibenclamida, 31.6 mg/kg), respectivamente. El grupo III, IV, V y VI fue tratado con EGCG a las dosis de 1 mg/kg, 3.2 mg/kg, 10 mg/kg y 31.6 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola a las 0 h, 1.5 h, 3 h, 4.5 h, 6 h, 7.5 h y 9 h después de la administración mediante una pequeña incisión en la punta de la cola.

3.5 Análisis estadístico de los datos.

Los datos se presentan como la media \pm EEM. Las gráficas se construyeron utilizando el software GraphPad Prism® versión 10. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías seguido de la prueba de Dunnett para comparar los grupos tratados con EGCG contra el grupo control (s.s.). La diferencia estadística se consideró utilizando un nivel de significancia del 95% ($p < 0.05$). El análisis estadístico se realizó utilizando el software IBM® SPSS® Statistics ver. 20.

CAPÍTULO IV - RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

El promedio total de glucosa en los ratones es de 335 ± 114 . En la figura 3 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación del efecto hipoglucemiante agudo, donde se utilizaron seis tratamientos, el vehículo que se refiere a la s.s. el cual fue considerado como control negativo, la GLI (15 mg/kg) como fármaco de referencia (control positivo) y cuatro dosis diferentes dosis de EGCG: 1 mg/kg, 3.2 mg/kg, 10 mg/kg y 31.6 mg/kg.

Se encontró que la glibenclamida mostró el efecto hipoglicémico agudo más pronunciado. Sin embargo, después de las 6 h se observó un ligero aumento en valores de glucosa en sangre (Figura 3). Por su parte, cuando fueron administradas dosis de EGCG menores a 1 mg/kg y 3.2 mg/kg hay un efecto estadísticamente significativo durante las dos últimas horas ($p \leq 0.05$). Aunque en la dosis de 1 mg/kg existe una disminución, la 1.5 h esta no se considera totalmente favorable debido a que su acción no es constante durante el resto del experimento.

En cuanto a las dosis de 1 mg/kg y 10 mg/kg no hay mucha diferencia ya que el efecto hipoglucémico es similar. Por otra parte, la dosis de 31.6 mg/kg de EGCG, el efecto producido es considerado positivo, debido a que en la 1.5 h se observó una disminución en la concentración de glucosa, además en comparación con las otras dosis su efecto es constante durante las 9 h que dura la prueba y comparada contra el grupo control hay una diferencia estadísticamente significativa.

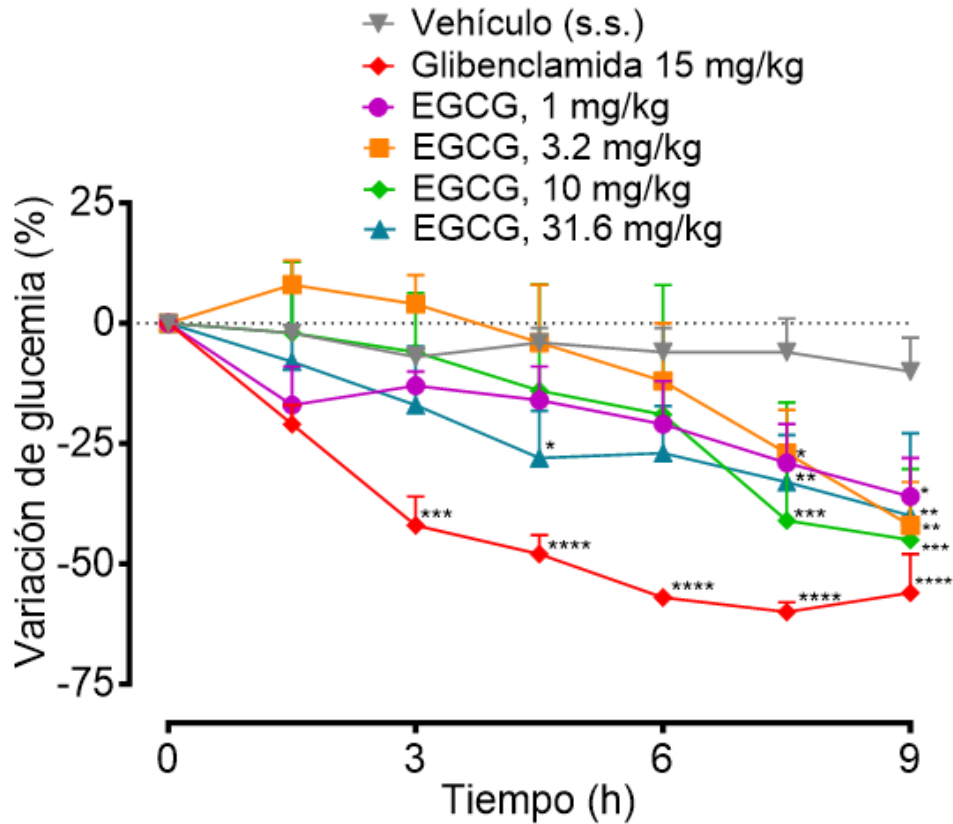


Figura 3. Efecto hipoglucemiante agudo de EGCG en ratones diabetizados con STZ. SS, solución salina; EGCG, galato de epigallocatequina. Cada punto representa el promedio \pm SEM de de 6 animales. * $p \leq 0.05$, ANOVA de dos vías seguido de la prueba de Dunnett., ** $p \leq 0.01$, ANOVA de dos vías seguido de la prueba de Dunnett., *** $p \leq 0.001$, ANOVA de dos vías seguido de la prueba de Dunnett., **** $p \leq 0.0001$, ANOVA de dos vías seguido de la prueba de Dunnett.

En la tabla 4 podemos observar los resultados de glucosa inicial y final (9h) de cada grupo, donde podemos observar que todos los tratamientos con EGCG presentan una diferencia significativa al final del estudio.

<i>Tratamiento</i>	<i>Glucosa (mg/dL)</i>	
	Inicial	Final
<i>Vehículo (S.S)</i>	314 ± 128	267 ± 69
<i>Glibenclamida</i>	233 ± 52	100 ± 23 ^{****}
<i>EGCG (1 mg/kg)</i>	423 ± 144	287 ± 152 ^{**}
<i>EGCG (3.2 mg/kg)</i>	353 ± 54	209 ± 93 ^{**}
<i>EGCG (10 mg/kg)</i>	374 ± 106	229 ± 103 ^{***}
<i>EGCG (31.6 mg/kg)</i>	299 ± 130	190 ± 130 ^{**}

Tabla 4. Glucosa inicial y final del efecto hipoglucémico agudo. SS, solución salina; EGCG, galato de epigallocatequina. Cada punto representa el promedio ± SEM de de 6 animales. ** p ≤ 0.01, t de Student pareada, * p ≤ 0.001, t de Student pareada, **** p ≤ 0.0001, t de Student pareada.**

4.2 Discusión

La reducción en los niveles de glucosa observados en este estudio podría asociarse con diferentes mecanismos de acción, como se mencionan a continuación.

En estudios anteriores se ha reportado que los compuestos fenólicos producen inhibición de las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa, las cuales están relacionadas con la hidrólisis de polisacáridos lo que conduce a la liberación de glucosa a nivel intestinal (Golovinskaia y Wang, 2023). También, se ha demostrado que los flavonoides son inhibidores de la α -glucosidasa y α -amilasa, además se ha evidenciado que las catequinas son inhibidores del SGLT1 (proteínas de transporte sodio-glucosa) (Chen et al., 2021). De manera particular el EGCG se une a la α -amilasa, PTP1B y α -glucosidasa mediante afinidades negativas, obteniendo mayor número de enlaces de H con α -glucosidasa, como también una más profunda incrustación del complejo enzima-ligando dentro del sitio activo de la macromolécula (Soussi, 2022).

El EGCG regula la respuesta inflamatoria y la expresión de la DPP4 en el tejido adiposo visceral mejorando la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo (Choi et al., 2023). Además, el EGCG se relaciona con niveles reducidos de mediadores proinflamatorios (incluidos IL-1 β , TNF- α e IL-6) lo cual mejoró la cicatrización de heridas en ratones diabéticos inducidos por STZ (Kong et al., 2021).

También, se ha reportado que el EGCG mejora la tolerancia a la glucosa y la glucosa en sangre en ayunas e inhibe la resistencia a la insulina, mediante la estimulación de la expresión y translocación del GLUT4 mediante la vía de señalización PI3K/Akt y la AMPK, anteriormente se ha reportado que dosis altas de EGCG pueden activar la AMPK y suprimir la resistencia a la insulina inducida por la condición de FFA (ácidos grasos libres) altos (Zhang et al., 2010; Li et al., 2011; Casanova et al., 2019; Potenza et al., 2020).

Los resultados del presente estudio son comparables a los resultados reportados en estudios recientes:

Zhang et al. (2021) realizaron un estudio en ratones diabéticos alimentados con una dieta normal, dieta alta en grasa y dieta alta en grasa con suplementación de EGCG durante 12 semanas, el consumo de EGCG mejoró drásticamente la tolerancia a la glucosa, además, el EGCG logró prevenir la inflamación al suprimir la activación del inflammasoma NLRP3.

Soussi et al., (2022) realizaron un estudio en ratones diabéticos tratados con EGCG o insulina, se observó una disminución de alrededor del 68% y el 82% en los niveles de glucosa, respectivamente. El tratamiento con EGCG mostró una disminución significativa de AST, ALT y ALT séricas.

En el estudio realizado por Safavi et al., 2025 se evaluó el efecto hipoglucémico agudo en ratones CD1 y en ratas Wistar. Utilizaron cuatro plantas diferentes: *Eryngium bungei*, *Tragopogon buphthalmoides*, *Salvia hydrangea* y *Juniperus polycarpus* que poseen la propiedad de reducir los niveles de glucosa en sangre, de acuerdo al análisis HPLC todas las plantas contienen EGCG sobre todo *Eryngium bungei* Bois en mayor proporción, para los tratamientos se preparó un extracto acuoso de cada planta en forma de infusión basado en el método de consumo tradicional y se evaluaron sus propiedades hipoglucemiantes, los resultados demostraron un efecto hipoglucémico en ayunas, con reducción del 22 al 14 % de glucosa en 2 horas, estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio.

CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio se centró en obtener la dosis adecuada de EGCG la cual genere un efecto hipoglucemiante significativo. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que el EGCG presenta un efecto hipoglucémico en ayunas, este efecto es independiente de la dosis administrada ya que en diversas dosis mostró la disminución de glucosa en sangre; sin embargo, el efecto se mantuvo durante mayor tiempo al administrar una dosis mayor (31.6 mg/kg, p.o.), durante a las 9 h que duró la prueba.

Cabe mencionar que administrar dosis menores de 1 mg/kg y 3.2 mg/kg el efecto no es considerado favorable en su totalidad debido a que este se observa únicamente en las últimas dos horas de la prueba con efecto retardado, de igual manera, al administrar una dosis de 1 mg/kg existe una disminución a la 1.5 h, sin embargo, esta no se considera totalmente favorable debido a que su acción no es constante durante el resto de la prueba. Sin embargo, no podemos descartar del todo estas dosis debido a que se podrían utilizar como un tratamiento de acción retardada de manera similar al de la insulina.

CAPÍTULO VI - LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

El trabajar solamente con el compuesto puro EGCG puede ser una limitante del estudio debido a que el EGCG se encuentra en cantidades pequeñas en el té verde o té negro por lo que es difícil a partir de este trabajo establecer las recomendaciones de consumo de EGCG a través solo del té. Otra de las limitaciones del EGCG es su biodisponibilidad, ya que su actividad antioxidante puede ser eliminada en el tracto gastrointestinal, esto puesto que la administración oral pasa por los diversos ambientes de la fase oral gástrica-intestinal en la cual el EGCG pierde estabilidad.

Como perspectiva de trabajo se recomiendan más estudios con extractos o infusiones provenientes del té verde o té negro para obtener el EGCG, para simular condiciones similares a la forma de consumo de la población. Otra recomendación para aumentar la biodisponibilidad del EGCG es la preparación de nanoformulaciones del EGCG para protegerlo del ambiente gástrico-intestinal y potenciar el efecto hipoglucémico.

REFERENCIAS

- Akmal, M., Patel, P., & Wadhwa, R. (2024). *Alpha Glucosidase Inhibitors*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/>
- American Diabetes Association. (2022). 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(1), S244–S253. <https://doi.org/10.2337/dc22-S016>
- American Diabetes Association. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(1), S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *The Malaysian journal of medical sciences*, 24(5), 101-105. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2019). Prevención de la diabetes. *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019*, 16-21. https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- Babes, A., Fischer, M. J. M., Filipovic, M., Engel, M. A., Flonta, M. -L., & Reeh, P. W. (2013). The anti-diabetic drug glibenclamide is an agonist of the transient receptor potential Ankyrin 1 (TRPA1) ion channel. *European Journal of Pharmacology*, 704, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.02.018>
- Bacanli, M., Dilsiz, S. A., Başaran, N., & Başaran, A. A. (2019). Chapter Five - Effects of phytochemicals against diabetes. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 89, pp. 209-238). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.006>

- Bae, J., Kim, N., Shin, Y., Kim, S. -Y., & Kim, Y. (2020). Activity of catechins and their applications. *Biomedical Dermatology*, 4(8). <https://doi.org/10.1186/s41702-020-0057-8>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188. https://doi.org/10.4103%2Fajm.ajm_53_20
- Bhagwat, S., Beecher, G. R., Haytowitz, D. B., Holden, J. M., Dwyer, J., Peterson, J., Gebhardt, S. E., Eldridge, A. L., Agarwal, S., & Balentine, D. A. (2003). *Flavonoid composition of tea: Comparison of black and green teas*. USDA Agricultural Research Service. https://vitamor.com/IFT2003_TeaFlav.pdf
- Bindu, J., & Narendhirakannan, R. T. (2019). Role of medicinal plants in the management of diabetes mellitus: a review. *Biotech*, 9(4). <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1528-0>
- Birt, D. F., & Jeffery, E. H. (2013). Flavonoids. *Advances in Nutrition*, 4(5), 576-577. <https://doi.org/10.3945/an.113.004465>
- Casanova, E., Salvadó, J., Crescenti, A., & Gibert-Ramos, A. (2019). Epigallocatechin Gallate Modulates Muscle Homeostasis in Type 2 Diabetes and Obesity by Targeting Energetic and Redox Pathways: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 532. <https://doi.org/10.3390/ijms20030532>
- Casanova, E., Salvadó, J., Crescenti, A., & Gilbert-Ramos, A. (2019). Epigallocatechin Gallate Modulates Muscle Homeostasis in Type 2 Diabetes and Obesity by Targeting Energetic and Redox Pathways: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 532. <https://doi.org/10.3390/ijms20030532>
- Chen, L., Cao, H., Huang, Q., Xiao, J., & Teng, H. (2021). Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids: a review. *Food Science and Nutrition*, 6(28), 7730-7742. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1917508>

- Choi, C., Han, J., Son, Y., Joo, S., Kwon, S., & Lee, Y. -H. (2023). Green tea extract exhibits antidiabetic effects partly through regulating dipeptidyl peptidase-4 expression in adipose tissue. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *111*, 109173. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109173>
- Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, *16*(377–390). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- Dai, W., Ruan, C., Zhang, Y., Wang, J., Han, J., Shao, Z., Sun, Y., & Liang, J. (2020). Bioavailability enhancement of EGCG by structural modification and nano-delivery: A review. *Journal of Functional Foods*, *65*, 103732. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103732>
- de Paulo Farias, D., de Araújo, F. F., Néri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2021). Antidiabetic potential of dietary polyphenols: A mechanistic review. *Food Research International*, *145*, 110383. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110383>
- Eng, Q. Y., Thanikachalam, P. V., & Ramamurthy, S. (2018). Molecular understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, *210*, 296-310. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.035>
- Ferretti, C., & La Cava, A. (2016). Adaptive immune regulation in autoimmune diabetes. *Autoimmunity Reviews*, *15*(3), 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.008>
- Fofonka, A., Bock, P. M., Casali, K. R., da Silveira, A. D., da Rosa, F. M., Berlanda, G., & Schaan, B. D. (2018). Impact of treatment with glibenclamide or vildagliptin on glucose variability after aerobic exercise in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *143*, 184-193. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.007>
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2022). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, *50*(10), 638 - 643. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.07.005>

- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gasaly, N., Riveros, K., & Gotteland, M. (2020). Fitoquímicos: una nueva clase de prebiótico. *Revista chilena de nutrición*, *47*(2), 317-327. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182020000200317>
- Golovinskaia, O., & Wang, C. -K. (2023). The hypoglycemic potential of phenolics from functional foods and their mechanisms. *Food Science and Human Wellness*, *12*(4), 986-1007. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.10.020>
- González-Saldivar, G., Millan-Alanis, J. M., González-González, J. G., Sánchez-Gómez, R. A., Obeso-Fernández, J., McCoy, R. G., Maraka, S., Brito, J. P., Ospina, N. S., Oyervides-Fuentes, S., & Rodríguez-Gutiérrez, R. (2022). Treatment burden and perceptions of glucose-lowering therapy among people living with diabetes. *Primary Care Diabetes*, *16*(4), 568-573. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.04.002>
- Guamán-Montero, N. A., Mesa-Cano, I. C., Peña-Cordero, S. J., & Ramírez-Coronel, A. A. (2021). Factores que influyen en la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus II. *Archivos Venezolanos de farmacología y terapéutica*, *40*(3), 282-289. <http://doi.org/10.5281/zenodo.5039487>
- Gutiérrez-León, E., Escamilla-Santiago, R. A., Martínez-Amezcu, P., Bilal, U., Lozano, M., Ogaz-González, R., & López-Cervantes, M. (2022). Trends and effect of marginalization on diabetes mellitus-related mortality in Mexico from 1990 to 2019. *Scientific Reports*, *12*, 9190. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12831-z>

- Hae-Suk, K., Quon, M. J., & Jeong-a, K. (2014). New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biology*, 2, 187-195. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.022>
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 7-17. <https://doi.org/10.1007%2Fs00508-022-02122-y>
- Haytowitz, D. B., Wu, X., & Bhagwat, S. (2018). *USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods*. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. <https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav3.3.pdf>
- Hernández Rodríguez, J. (2022). Algunas características del tratamiento con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 38(4), e1836. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252022000400010&script=sci_arttext&tlng=en#B15
- Hussein, W. N., Mohammed, Z. M., & Mohammed, A. N. (2022). Identifying risk factors associated with type 2 diabetes based on data analysis. *Measurement: Sensors*, 24, 100543. <https://doi.org/10.1016/j.measen.2022.100543>.
- Internacional Diabetes Federation. (2021). *IDF Atlas 10th edition*. www.diabetesatlas.org
- Kapoor, M. P., Sugita, M., Fukuzawa, Y., & Okubo, T. (2017). Physiological effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on energy expenditure for prospective fat oxidation in humans: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 43, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.10.013>
- Kong, M., Xie, K., Lv, M., Li, J., Yao, J., Yan, K., Wu, X., Xu, Y., & Ye, D. (2021). Anti-inflammatory phytochemicals for the treatment of diabetes and its complications: Lessons

- learned and future promise. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1331, 110975.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110975>
- Li, Y., Zhao, S., Zhang, W., Zhao, P., He, B., Wu, N., & Han, P. (2011). Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) attenuates FFAs-induced peripheral insulin resistance through AMPK pathway and insulin signaling pathway in vivo. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(2), 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.036>
- Liu, H., Wang, L., Li, F., Jiang, Y., Guan, H., Wang, D., Sun-Waterhouse, D., Wu, M., & Li, D. (2021). The synergistic protection of EGCG and quercetin against streptozotocin (STZ)-induced NIT-1 pancreatic β cell damage via upregulation of BCL-2 expression by miR-16-5p. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 96, 108748.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108748>
- López-Simarro, F., Cols-Sagarra, C., Mediavilla Bravo, J. J., Cañís-Olivé, J., Hernández-Teixidó, C., & González Mohíno Loro, M. B. (2022). Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia. *Medicina de Familia SEMERGEN*, 48(1), 54-62.
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.04.011>
- Maity, S., Acharyya, A., & Chakraborti, A. S. (2022). Flavonoid-based polymeric nanoparticles: A promising approach for cancer and diabetes treatment. *European Polymer Journal*, 117, 111455. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111455>
- Martínez, A. L., Madariaga-Mazón, A., Rivero-Cruz, I., Bye, R., & Mata, R. (2016). Antidiabetic and Antihyperalgesic Effects of a Decoction and Compounds from *Acourtia thurberi*. *Planta Medica*, 83(06), 534-544. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119652>
- Miravet-Jiménez, S., Pérez-Unanua, M. P., Alonso-Fernández, M., Escobar-Lavado, F. J., & González-Mohino, L. B. (2020). Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes en atención primaria. *Medicina de Familia. Sociedad Española de Médicos*

de Atención Primaria (SEMERGEN), 46(6), 415-424.
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.11.008>

Neilson, A. P., Goodrich, K. M., & Ferruzzi, M. G. (2017). Chapter 15 - Bioavailability and Metabolism of Bioactive Compounds From Foods. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* (pp. 301-319). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802928-2.00015-1>

Oliveira, M. R., Nabavi, S. F., Daglia, M., Rastrelli, L., & Nabavi, S. M. (2016). Epigallocatechin gallate and mitochondria—A story of life and death. *Pharmacological Research*, 104, 70-85. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.027>

Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). *Diabetes*. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>

Ortsäter, H., Grankvist, N., Wolfram, S., Kuehn, N., & Sjöholm, Å. (2012). Diet supplementation with green tea extract epigallocatechin gallate prevents progression to glucose intolerance in db/db mice. *Nutrition & Metabolism*, 9(11). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-11>

Othman, A. I., El-Sawi, M. R., El-Missiry, M. A., & Abukhalil, M. H. (2017). Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardiometabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 362-373. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.129>

Panagiotopoulos, C., Hadjiyannakis, S., & Henderson, M. (2018). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(1), S247-S254. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.037>

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, R. S. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, 1-15. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

- Pathak, N. M., Millar, P. J. B., Pathak, V., Flatt, P. R., & Gault, V. A. (2018). Beneficial metabolic effects of dietary epigallocatechin gallate alone and in combination with exendin-4 in high fat diabetic mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 460(15), 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.024>
- Potenza, M. A., Iacobazzi, D., Sgarra, L., & Montagnani, M. (2020). The Intrinsic Virtues of EGCG, an Extremely Good Cell Guardian, on Prevention and Treatment of Diabetes Complications. *Molecules*, 25(13), 3061. <https://doi.org/10.3390/molecules25133061>
- Quiñones, M., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2012). Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 27(1), 76-89. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.1.5418>
- Radenković, M., Stojanović, M., & Prostran, M. (2016). Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 78, 13-31. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.004>
- Safavi, F., Andrade-Cetto, A., Escandón-Rivera, S. M., & Espinoza-Hernández, F. A. (2025). Assessing the potential fasting and postprandial mechanisms involved in the acute hypoglycemic and anti-hyperglycemic effects of four selected plants from Iran used in traditional Persian medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 336, 118742. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118742>
- Sampath, C., Sang, S., & Ahmedna, M. (2016). In vitro and in vivo inhibition of aldose reductase and advanced glycation end products by phloretin, epigallocatechin 3-gallate and [6]-gingerol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 502-513. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.073>

- Sanlier, N., Atik, İ., & Atik, A. (2018). A minireview of effects of white tea consumption on diseases. *Trends in Food Science & Technology*, 82, 82-88.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.10.004>
- Sanzana, M. G., & Durruty, P. (2016). Otros Tipos Específicos de Diabetes Mellitus. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 160-170. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-otros-tipos-especificos-de-diabetes-S0716864016300050>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2022). *Diabetes*. StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Saxena, M., Saxena, J., Nema, R., Singh, D., & Gupta, A. (2013). Phytochemistry of Medicinal Plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6), 168-182.
<https://www.phytojournal.com/archives/2013/vol1issue6/PartA/26.pdf>
- Seiglie, J. A., Rodriguez Franco, R., Wirtz, V. J., Meigs, J. B., Mendoza, M. A., Miranda, J. J., Gómez-Dantés, H., Lozano, R., Wexler, D. J., & Serván-Mori, E. (2021). Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177, 108927.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108927>
- Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J. A., & Rivera-Dommarco, J. (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Sharangi, A. B. (2009). Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – A review. *Food Research International*, 42, 529-535.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.01.007>

- Shukla, A. S., Jha, A. K., Kumari, R., Rawat, K., Syeda, S., & Shrivastava, A. (2018). Chapter 9 - Role of Catechins in Chemosensitization. In *Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization* (pp. 169-198). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812373-7.00009-7>
- Silva-Tinoco, R., Cuatecontzi-Xochitiotzi, T., Bernal-Ceballos, F., Torre-Saldaña, V., Galindez-Fuentes, A., & Castillo-Martínez, L. (2022). Adherence to antidiabetic treatment in primary health care in individuals with type 2 diabetes. A survey including socio-demographic, patient related and clinical factors. *Primary Care Diabetes*, *16*(6), 780-785. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.09.002>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. -H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P.H., & Ratner, R. E. (2016). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, *66*(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337%2Fdb16-0806>
- Smith, A., Kennedy, C., Clarke, S., & Barry, M. (2022). Utilisation and expenditure on glucose-lowering drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Ireland, a repeated cross-sectional study. *Diabetes Epidemiology and Management*, *5*, 100038. <https://doi.org/10.1016/j.deman.2021.100038>
- Song, R., Chen, L., Chen, Y., Si, X., Liu, Y., Liu, Y., Irwin, D. M., & Feng, W. (2017). Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLOS ONE*, *12*(8), e0182488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182488>
- Soussi, A., Gargouri, M., Magné, C., Ben-Nasr, H., Kausar, M. A., Siddiqui, A. J., Saeed, M., Snoussi, M., Adnan, M., El-Feki, A., Chappard, D., & Badraoui, R. (2022). (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG) pharmacokinetics and molecular interactions towards

- amelioration of hyperglycemia, hyperlipidemia associated hepatorenal oxidative injury in alloxan induced diabetic mice. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110230. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110230>
- Wang, T., Li, Q., & Bi, K. (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
- Weisman, A., Fazli, G. S., Johns, A., & Booth, G. L. (2018). Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Canadian journal of cardiology*, 34(5), 552-564. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.002>
- Williamson, G. (2017). The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition bulletin*, 42, 226-235. <https://doi.org/10.1111/nbu.12278>
- Wolfram, S., Raederstorff, D. G., Preller, M., Wang, Y., Teixeira, S. R., Riegger, C. B., & Weber, P. (2006). Epigallocatechin Gallate Supplementation Alleviates Diabetes in Rodents. *The Journal of Nutrition*, 136(10), 2512-2518. <https://doi.org/10.1093/jn/136.10.2512>
- Wu, H., Patterson, C. C., Zhang, X., Ghani, R. B. A., Magliano, D. J., Boyko, E. J., Ogle, G. D., & Luk, A. O. Y. (2022). Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes research and clinical practice*, (185), 109785. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109785>
- Yoon, S. P., Maeng, Y. H., Hong, R., Lee, B. R., Kim, C. G., Kim, H. L., Chung, J. H., & Shin, B. C. (2014). Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice. *Acta Histochemica*, 116(8), 1210-1215. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.07.003>

- Zhang, B., Zhang, Y., Xing, X., & Wang, S. (2022). Health benefits of dietary polyphenols: insight into interindividual variability in absorption and metabolism. *Current Opinion in Food Science*, 48, 100941. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100941>
- Zhang, Y., Lin, H., Liu, C., Huang, J., & Liu, Z. (2020). A review for physiological activities of EGCG and the role in improving fertility in humans/mammals. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110186. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110186>
- Zhang, Z., Zhang, X., Bi, K., He, Y., Yan, W., Yang, C. S., & Zhang, J. (2021). Potential protective mechanisms of green tea polyphenol EGCG against COVID-19. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.05.023>
- Zhang, Z. F., Li, Q., Liang, J., Dia, X. Q., Ding, Y., Wang, J. B., & Li, Y. (2010). Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) protects the insulin sensitivity in rat L6 muscle cells exposed to dexamethasone condition. *Phytomedicine*, 17(1), 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.09.007>

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina Mexicali - Licenciatura en Nutrición



OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO a:

Dra. Adriana García Gurrola

Por PARTICIPACIÓN como ASESORA de uno de los trabajos de la UA Servicio Social presentados en el Séptimo Coloquio de Nutrición, llevado a cabo en la ciudad de Mexicali, Baja California el 19 de Mayo del 2023 en auditorio CICALUD

en modalidad Poster :

1.Efecto hipoglucémico de galato de epigallocatequina (EGCG) en modelo murino con diabetes tipo 2

"POR LA REALIZACIÓN PLENA DEL SER"

Mexicali, Baja California a 19 de mayo de 2023

Dr. Carlos Olvera Sandoval
Responsable de la
Licenciatura en Nutrición

Dra. Ma. Esther Mejía León
Profesora Organizadora

Dr. Victor A. Quintana López
Profesor Organizador



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



Extiende la presente

CONSTANCIA

A: Mariana Tabares Batalla, Adriana García Gurrula, Ana Laura Martínez Martínez, Estefanía Ochoa Ruiz, Alberto Abraham Escobar Puentes.

Por su valiosa participación con el trabajo presentado en poster: *"GALATO DE EPIGALOCATEQUINA (EGCG) Y SU EFECTO HIPOGLUCÉMICO AGUDO EN UN MODELO MURINO CON ESTREPTOZOTOCINA."*, 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, 18 de octubre de 2023

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

Dra. Estefanía Ochoa
 Responsable de Comité Científico

Dr. Alberto Abraham Escobar Puentes
 Responsable del Comité Organizador



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



Extiende la presente
CONSTANCIA

A Mariana Tabares Batalla, Adriana García Gurola, Ana Laura Martínez Martínez, Estefanía Ochoa Ruíz, Alberto Abraham Escobar Puentes

Por haber obtenido el **PRIMER LUGAR** con el trabajo: "*Galato de epigallocatequina (EGCG) y su efecto hipoglucémico agudo en un modelo murino con estreptozotocina*" 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