

Efecto de la suplementación de fisetina vs el ejercicio aeróbico en los niveles de peroxidación lipídica en el cerebro de ratas con diabetes

Effect of fisetin supplementation vs aerobic exercise on lipid peroxidation levels in the brain of rats with diabetes

Nora Camila Franco Guerra¹, Andrea Estefanía Arriaga Sánchez¹, Amalia Ximena Obregón Vázquez¹, Rodrigo Lara Moreno², Juan Carlos Loera López², Luis Alberto Sánchez Briones³, Karla Susana Vera Delgado³, Elizabeth Sánchez Duarte³

¹Licenciatura en Médico Cirujano, Universidad de Guanajuato

²Licenciatura en Ciencias de la Actividad Física y Salud, Universidad de Guanajuato

³Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato.

nc.franco guerra@ugto.mx¹, ae.arriagasanchez@ugto.mx¹, ax.obregonvazquez@ugto.mx¹, r.laramoreno@ugto.mx², jc.loeralopez@ugto.mx², luis.sanchezbr@ugto.mx³, ksvera@ugto.mx³, elizabeth.sanchez@ugto.mx³

Resumen

La diabetes se caracteriza por cuadros de hiperglucemia crónica, la cual condiciona la aparición del estrés oxidativo (EO), que es responsable de muchas de las complicaciones de esta enfermedad. La peroxidación lipídica es un importante biomarcador de EO debido a su toxicidad y a su capacidad para alterar otras macromoléculas, lo que provoca daño celular. En la diabetes, el cerebro es susceptible al daño oxidativo por su alta tasa de consumo de oxígeno, su abundante contenido de lípidos y relativa escasez de enzimas antioxidantes. La fisetina es un flavonoide que se encuentra en diversas frutas y verduras que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Además, el ejercicio físico también se considera una estrategia no farmacológica importante para prevenir y/o atenuar las alteraciones celulares inducidas por el EO. El presente estudio evaluó de manera comparativa los efectos de la suplementación con fisetina y del ejercicio aeróbico de intensidad moderada sobre los niveles de peroxidación lipídica en el cerebro de ratas con diabetes. Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa Wistar, las cuales fueron separadas en 4 grupos (n=4): control sano (Ctl), diabetes (D), diabetes con fisetina (D+Fis) y diabetes con ejercicio aeróbico de intensidad moderada (D+EA). La diabetes fue inducida con una dosis única de estreptozotocina (65 mg/kg). Las ratas de los grupos D+Fis y D+EA fueron sometidas a 8 semanas de tratamiento y entrenamiento físico, respectivamente. Al finalizar, se determinó la peroxidación lipídica en el cerebro, mediante la cuantificación de las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). Los resultados mostraron que los niveles de TBARS aumentaron de manera significativa en las ratas del grupo D en comparación al grupo Ctl ($p < 0.05$). En cambio, los niveles de TBARS disminuyeron significativamente en el grupo D+EA ($p < 0.05$), mientras que en el grupo D+Fis la diferencia no fue significativa con respecto al grupo D. Estos hallazgos implican que el ejercicio aeróbico, como terapia antioxidante, es más benéfico que la fisetina para reducir la peroxidación lipídica en el cerebro durante la diabetes.

Palabras clave: Diabetes; cerebro; estrés oxidativo; peroxidación lipídica; fisetina; ejercicio aeróbico.

Introducción

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas heterogéneas cuya clasificación, aún en la actualidad, es compleja debido a las particularidades específicas en ciertos pacientes. Sin embargo, la característica en común son los cuadros de niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) de manera crónica, que a su vez pueden desencadenar complicaciones secundarias, desde un nivel sistémico hasta un nivel celular (Harreiter & Roden, 2023; Bielka et al., 2024). Si bien, no se comprende por completo el porqué del desarrollo de la diabetes, diversas investigaciones han demostrado que factores como una mala alimentación, la predisposición genética, el envejecimiento y el sedentarismo contribuyen a la aparición de esta enfermedad o la progresión de la misma (Kolb & Martin, 2017; Zheng et al., 2018; Salzberg, 2022).

La diabetes afecta a personas de todas las edades, géneros y ubicaciones geográficas, lo que la convierte en un problema de salud pública a nivel mundial (Hossain et al., 2024). En lo que respecta a la población mexicana, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el año 2022 indicó un 18.3% de prevalencia de

diabetes en México. Además, se prevé que esta cifra se incremente debido a las altas tasas de sobrepeso, obesidad y sedentarismo, ya que son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes (Basto-Abreu et al., 2023).

La encefalopatía diabética es una de las complicaciones incapacitantes más comunes resultantes de la diabetes que afecta el sistema nervioso central (Zenker et al., 2013; Li et al., 2022). Las evidencias acumuladas han demostrado que los pacientes con diabetes tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir disfunción cognitiva (Biessels et al., 2006; Biessels & Despa, 2018; Maciejczyk et al., 2019). En la figura 1 se muestran los mecanismos y cambios estructurales en el cerebro mediante los cuales la hiperglucemia conduce a la encefalopatía diabética.

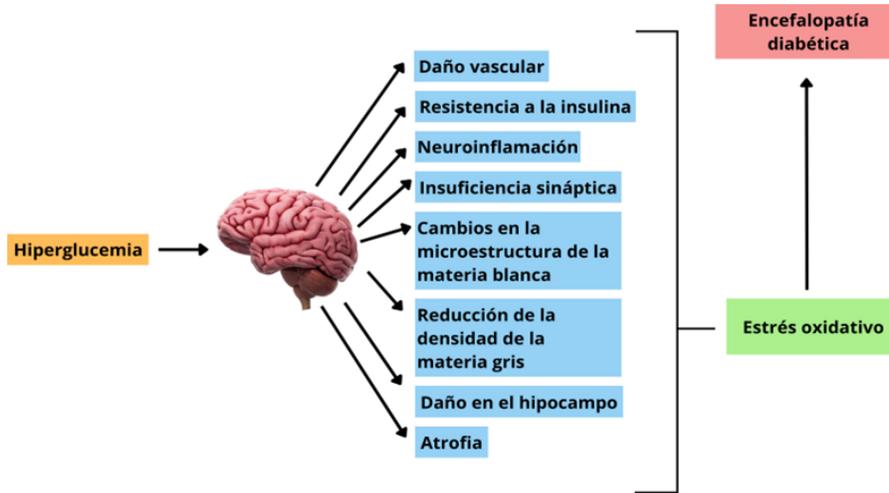


Figura 1. Mecanismos y cambios estructurales en el cerebro mediante los cuales la hiperglucemia en la diabetes conduce al daño por estrés oxidativo y a la encefalopatía diabética. Modificado de Gupta et al. (2023).

Estudios prospectivos han demostrado que la hiperglucemia es un factor de riesgo clave en la disfunción cognitiva y la demencia inducida por la DM (Zhang et al., 2019; Sharma et al., 2020). El metabolismo anormal de la glucosa intracelular posee múltiples efectos tóxicos en el cerebro, como la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), la activación de las vías de polirol, diacilglicerol y hexosamina e incremento del estrés oxidativo (EO) lo que conduce a daño neuronal y a una disfunción cognitiva (Seto et al., 2015; Gupta et al., 2023). El EO, se ha evidenciado por la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) y disminución en la producción y actividad de antioxidantes endógenos (Brownlee 2001; Yaribeygi et al., 2020). Las anomalías redox provocan daño oxidativo, en el que se oxidan tanto proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo que conlleva a la aparición y progresión de muchas de las complicaciones de la diabetes (Gupta et al., 2023). Una manera de medir el daño oxidativo es mediante el análisis de los subproductos de la peroxidación lipídica, como el malondialdehído (MDA), un dialdehído altamente reactivo capaz de combinarse con diversos grupos funcionales de proteínas y ácidos nucleicos (Aguilar Diaz De Leon & Borges, 2020). La peroxidación lipídica es un proceso de degradación oxidativa de lípidos causado por las ERO. Este proceso afecta negativamente la integridad y función de los fosfolípidos de membrana de las células neuronales, provoca daño axonal y muerte celular (Ito et al. 2019; Shabala et al., 2022). Por lo tanto, la disminución del OE se ha convertido en un objetivo de estudio para múltiples intervenciones terapéuticas, de manera que las estrategias basadas en aumentar la capacidad antioxidante celular y la desintoxicación de ERO son clave para contrarrestar los efectos de la DM.

A pesar de los beneficios terapéuticos de los agentes antidiabéticos para el tratamiento de la disfunción cognitiva inducida por la diabetes, la mayoría de estos agentes farmacéuticos se asocian con diversos efectos secundarios indeseables (Meneses et al., 2015). En este sentido, se ha observado que personas físicamente activas y con buenos hábitos alimenticios reducen el riesgo de desarrollar complicaciones cerebrales (Cefis et al., 2023). Los flavonoides son de gran interés debido a su abundancia en los productos dietéticos y sus posibles efectos farmacológicos y nutricionales. La fisetina (3,7,3',4'-tetrahidroxiflavona) es un flavonoide que se encuentra ampliamente distribuido en frutas y verduras, como manzana, caqui, uva, cebolla, y pepino, y en mayor cantidad en las fresas (Khan et al., 2013; Mirza et al., 2024). A este flavonoide se le han atribuido efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, antioxidantes, neuroprotectores (Zhang et al., 2019; Pal et al.,

2016; Ren et al., 2021), e hipoglucemiantes (Khan et al., 2013; Prasath et al., 2014). Por otro lado, el entrenamiento físico se reconoce como una estrategia terapéutica no farmacológica importante en el tratamiento de la diabetes, se han demostrado sus efectos benéficos sobre las funciones metabólicas, oxidativas y mitocondriales en diferentes tejidos (Cefis et al., 2023; Nonaka et al., 2024). Por lo tanto, en el presente trabajo se planteó el objetivo de evaluar los niveles de peroxidación lipídica en cerebro en un modelo biológico de diabetes evaluando dos estrategias por separado: el efecto del ejercicio aeróbico de intensidad moderada y la suplementación con fisetina.

Metodología

El presente estudio es de tipo transversal, experimental, aplicado, cuantitativo y comparativo. Los procedimientos de manejo de animales y su mantenimiento se ajustaron estrictamente a las normas internacionales y nacionales para el manejo de animales de laboratorio (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [1996]; Norma Oficial Mexicana NOM-062- ZOO-1999).

Animales

Se utilizaron 16 ratas macho de cepa Wistar con peso de entre 180 a 200 g las cuales se dividieron en 4 grupos con 4 ratas cada uno: control sano (Ctl), control diabético (D), diabético con fisetina (D+Fis) y diabético con ejercicio aeróbico de intensidad moderada (D+EA).

Para la generación del modelo de diabetes se utilizó el fármaco diabetogénico estreptozotocina (STZ), el cual fue administrado a una dosis única de 65 mg/kg vía intraperitoneal (Ghasemi & Jeddi, 2023). 48 horas post inducción se midieron los niveles de glucosa para identificar si la inducción fue efectiva. Sólo se incluyeron en el estudio a las ratas con valores de glucosa igual o superior a 300 mg/dl. Las ratas tuvieron una dieta estándar para roedores y agua a libre demanda, y ciclos de luz/oscuridad de 12 horas.

Tratamiento con fisetina

Para el grupo de ratas D+Fis, la fisetina (Tocris Biosciences) administró a una dosis de 2.5 mg/kg vía oral mediante una cánula durante 8 semanas (ALTamimi et al., 2021).

Protocolo de ejercicio aeróbico

Los animales fueron entrenados conforme al protocolo descrito por Yazdani et al., (2020). Las ratas del grupo D+EA fueron transferidas a una banda sin fin adaptada para roedores una vez al día, 5 días a la semana, durante 8 semanas. La intensidad y duración del ejercicio fueron las siguientes: periodo de calentamiento de 5 minutos a 15 m/min, periodo medular de 20 m/min durante 20 minutos y, finalmente fueron 5 minutos a 15 m/min, en total por un periodo de 30 minutos. Cabe mencionar que se respetó el ciclo circadiano de los animales. El protocolo de ejercicio físico se clasifica como entrenamiento aeróbico de intensidad moderada (Solheim et al., 2014).

Obtención de muestra

48 horas después de concluir las intervenciones con fisetina y entrenamiento físico, las ratas se eutanzaron con el fin de aislar el tejido cerebral. Una vez obtenido, las muestras se homogeneizaron y se congelaron en solución fisiológica hasta su uso posterior.

Medición de los niveles de peroxidación lipídica

La determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) fue realizada como un marcador de peroxidación de lípidos en el cerebro, mediante el método descrito por Ceretta et al. (2020), con algunas

modificaciones. La concentración de proteína de los homogenados de cerebro se midió para normalizar los resultados y se determinaron por el método de Bradford utilizando albúmina de suero bovino como proteína estándar. Posteriormente, el homogenado de cerebro (0.5 mg/ml) fue re suspendido en 0.5 ml de tampón de fosfato (50 mM KH_2PO_4 , pH7,6) al que también se agregaron 1.5 ml de solución ácida (ácido tricloroacético, ácido tiobarbitúrico y ácido clorhídrico). Después, los tubos se incubaron en baño María durante 30 min. Posteriormente, los tubos se colocaron en hielo durante 5 min y enseguida se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 min. Finalmente, la absorbancia de cada muestra se determinó a 532 nm en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1900. Los datos se expresaron como nM de TBARS/mg de proteína.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico GraphPad Prism versión 9.0 (Inc., San Diego, CA, EE. UU.), y se reportaron mediante estadística descriptiva (media \pm error estándar). Los datos de glucosa en sangre, peso corporal y niveles de TBARS se compararon entre los cuatro grupos mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por una prueba post-hoc de Tukey para determinar diferencias significativas entre los grupos Ctl, D, D+EA y D+Fis. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Los valores de las mediciones de glucemia y ganancia de peso se evaluaron tras 8 semanas de tratamiento, y se muestran en la tabla 1. Los grupos con diabetes (D, D+EA y D+Fis) presentaron niveles de glucemia significativamente elevados con respecto al grupo Ctl ($p < 0.05$). Sin embargo, el grupo D+EA mostró niveles significativamente más bajos de glucosa en comparación con el grupo D ($p < 0.05$). Por otro lado, en el grupo D+Fis también se observó una reducción en la glucemia comparado con el grupo D, pero esta diferencia no resultó significativa. En el grupo D+EA se observaron niveles más bajos de glucosa en comparación con el grupo D+Fis, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En cuanto al peso corporal, el grupo D mostró una ganancia de peso significativamente menor en comparación con el grupo Ctl ($p < 0.05$). La diabetes afecta negativamente el aumento de peso en comparación con el grupo Ctl. Ambos tratamientos (EA y Fis) contribuyen en mejorar la ganancia de peso, sin embargo, las ratas del grupo D+EA presentaron un peso corporal mayor que aquellos en el grupo D+Fis en comparación al grupo D.

Tabla 1. Niveles de glucosa en sangre y ganancia de peso en las ratas después de 8 semanas del tratamiento.

	Grupos			
	Ctl	D	D+EA	D+Fis
Glucosa (mg/dL)	79.0 \pm 5.1	501.0 \pm 63.7 *	252.1 \pm 68.4* ^{&}	436.8 \pm 11.2* [#]
Delta del peso (g)	245.1 \pm 14.3	98.1 \pm 18.6*	152.0 \pm 23.9*	110.9 \pm 15.3*

Los valores son presentados como medias \pm error estándar, n=4. Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía (ANOVA), seguido por una prueba post hoc de Tukey para la comparación múltiple entre grupos. * $p \leq 0.05$ vs. grupo Ctl; [&] $p \leq 0.05$ vs. grupo D; [#] $p \leq 0.05$ vs. grupo D+EA.

En la figura 4 se muestran los niveles de TBARS en los cuatro grupos experimentales. El grupo Ctl mostró los niveles más bajos de TBARS en comparación a los grupos con diabetes. En contraste, el grupo D tuvo los niveles más elevados de TBARS ($p < 0.05$) con un intervalo de confianza del 95%, por lo que se destaca el impacto de la diabetes no tratada en los niveles de estrés oxidativo. En cuanto a las intervenciones terapéuticas, el grupo D+EA experimentó una reducción significativa en los niveles de TBARS en comparación con el grupo D (31.79%; $p < 0.05$). Por otro lado, aunque el grupo D+Fis mostró una reducción de 18.39% en los niveles de TBARS, estos no fueron estadísticamente significativos en comparación con ninguno de los otros grupos.

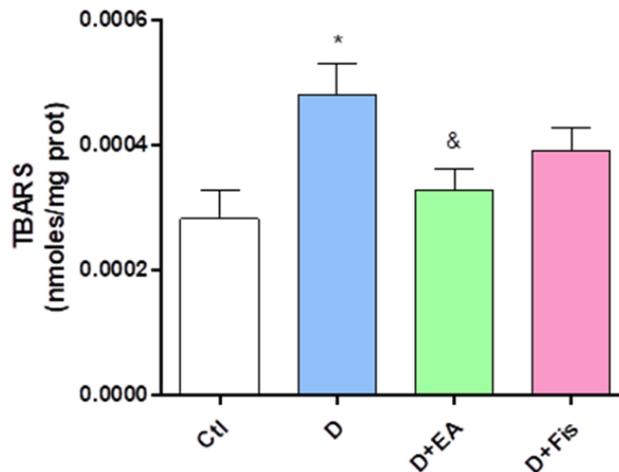


Figura 2. Comparación de los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en ratas con diabetes tratadas con ejercicio aeróbico de intensidad moderada y suplementación con fisetina después de 8 semanas. * $P < 0.05$ vs grupo Ctl; & $P < 0.05$ vs grupo D.

Discusión

En la diabetes, la hiperglucemia se asocia con EO, y el daño que este provoca en los tejidos y órganos, es un factor que contribuye a diversos trastornos metabólicos y neurodegenerativos (Hoyos et al., 2022; Zhang et al., 2023). Por su parte, el cerebro es especialmente vulnerable al daño oxidativo como resultado de su alta tasa de consumo de oxígeno, abundante contenido de lípidos poliinsaturados sensibles a la peroxidación y baja actividad de las defensas antioxidantes endógenas (Muriach et al., 2014; Gupta et al., 2022).

Actualmente, no existe un tratamiento definitivo para la diabetes, sin embargo, los estudios han demostrado que mejorar las defensas antioxidantes de las células tiene un efecto positivo significativo en el tratamiento de la enfermedad (Hamed et al., 2017; Zhang et al., 2020; Hassan et al., 2024). En el presente trabajo se comparó el efecto de dos estrategias con potencial antioxidante, la suplementación con fisetina y el ejercicio aeróbico de intensidad moderada sobre los niveles de peroxidación lipídica en el cerebro de ratas con diabetes inducida con STZ. Se observó que tanto el ejercicio aeróbico como la suplementación con fisetina contribuyeron en reducir los niveles de glucosa y los niveles de peroxidación lipídica en el cerebro de ratas con diabetes, sin embargo, el ejercicio aeróbico resultó tener un mayor efecto.

La inducción de diabetes con STZ resultó en un aumento significativo en los niveles de glucosa en sangre y menor peso corporal (tabla 1) en comparación con las ratas utilizadas como control. Con los datos presentados se comprueba que el modelo biológico desarrollo satisfactoriamente la hiperglucemia, que es característica principal de la condición diabética (Ghasemi & Jeddi, 2023). Niveles elevados de glucosa en sangre de manera constante desencadenan un incremento en los niveles de peroxidación lipídica, lo cual se ha observado tanto en modelos animales como en humanos (Muriach et al. 2014; de Souza Bastos et al., 2016; Ito et al., 2019; Dham et al., 2021). La peroxidación lipídica es considerada un biomarcador para la evaluación del daño oxidativo en las células y en tejidos en diferentes condiciones patológicas. El ensayo implica la reacción de productos de la peroxidación lipídica, principalmente el malondialdehído (MDA) con el ácido tiobarbitúrico (TBA), lo que conduce a la formación de aductos de MDA-TBA2 llamados "TBARS" (Tsikas, 2017; Ito et al., 2019). La peroxidación lipídica consiste en una reacción en cadena endógena donde la sobreproducción de ERO y radicales libres, principalmente hidroxilos, causan la degradación oxidativa de los lípidos, lo que resulta en la generación de productos de oxidación. Estos subproductos provocan daño oxidativo en estructuras celulares, alteran la integridad química de proteínas, dañan el ADN e inducen procesos de toxicidad implicados en la apoptosis (Sadeghi et al., 2016; Maher, 2019). Las membranas neuronales son ricas en ácidos grasos poliinsaturados, que son particularmente susceptibles a la peroxidación lipídica y por ende al EO, lo anterior fue confirmado en el presente estudio, evidenciado por niveles superiores estadísticamente significativos de TBARS en el cerebro del grupo D en comparación a las ratas del grupo Ctl (figura 2). La producción excesiva de radicales libres y la disminución simultánea de los mecanismos de defensa antioxidantes tales como la enzima superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa y niveles bajos del tripéptido glutatión se correlacionan con el aumento de la peroxidación lipídica

en el cerebro con condición de diabetes (Muriach et al. 2006). Además, organelos como las mitocondrias también resultan afectados en su función lo que contribuye a una mayor producción de ERO, que puede provocar daño en la función y la integridad de las neuronas (Cardoso et al. 2013; Sadeghi et al. 2016; Zhang et al., 2023) lo que aumenta el riesgo de complicaciones neurológicas propias de la diabetes (Barone et al., 2021; Hoyos et al., 2022; Sabari et al., 2023).

En los últimos años, la evaluación de los efectos de flavonoides, tal como la fisetina ha ganado atención en el tratamiento de complicaciones diabéticas, principalmente por sus propiedades antioxidantes (Khan et al., 2013; Dong et al., 2022; Lai et al., 2023). Por otro lado, un importante número de antecedentes indican que el ejercicio físico realizado de manera regular es un método no farmacológico eficaz que también puede fortalecer las defensas antioxidantes durante la diabetes (de Lemos et al. 2012; Karimi et al., 2021; Małkowska, 2024). A pesar de que los antecedentes de ambos tratamientos han sido indicados como estrategias benéficas en la prevención de las complicaciones de la diabetes, no existe una comparación que indique cual estrategia aporta mayores beneficios durante la enfermedad.

La administración de la fisetina, un flavonoide presente en frutas y verduras ha demostrado tener efectos antioxidantes (Khan et al., 2013), antiinflamatorias (Wu et al., 2022), y neuroprotectores (Ding et al., 2022). Sus efectos protectores en complicaciones diabéticas se han reportado en la nefropatía diabética (Dong et al., 2022), la retinopatía diabética (Lai et al., 2023) y la cardiomiopatía diabética (Althunibat et al., 2019). Por otro lado, el ejercicio físico al realizarse de manera regular induce respuestas celulares adaptativas que conducen a fortalecer las defensas antioxidantes endógenas, mejorar la función mitocondrial, la sensibilidad a la insulina y controlar el metabolismo en una variedad de tejidos, incluyendo las células neuronales (Alipour et al., 2012; Moreno et al., 2023).

En este trabajo, se observó que después de 8 semanas de entrenamiento con ejercicio aeróbico de intensidad moderada las ratas con diabetes redujeron tanto el nivel glucémico (tabla 1) como los niveles de TBARS en el cerebro (grupo D+EA) en comparación al grupo diabético sin tratamiento (grupo D) (figura 2), estos resultados demuestran la capacidad de este tipo de ejercicio físico en particular para atenuar la hiperglucemia y el EO en condiciones de diabetes. Nuestros resultados son consistentes con investigaciones previas donde después de 8 semanas de ejercicio se ha observado un control en la glicemia (Motahari-Tabari et al., 2014; Jeong et al., 2018; Reddy et al., 2019). Del mismo modo, Alipour et al., (2012), demostraron que el ejercicio regular redujo la peroxidación lipídica y la tasa de apoptosis en el hipocampo de ratas diabéticas debido a la mejora de las actividades de las enzimas antioxidantes, por lo que podemos aseverar que la reducción del EO es responsable de los efectos protectores en el cerebro con diabetes.

Por otro lado, la fisetina, al igual que el protocolo de ejercicio también se evaluó durante 8 semanas, al comparar el efecto entre grupos, se observó que, a pesar de que las ratas del grupo tratado con fisetina mostraron niveles más bajos tanto de glicemia y TBARS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo diabético sin tratamiento. Estos datos sugieren una mayor efectividad por parte del ejercicio en mejorar la respuesta antioxidante. Los resultados con fisetina difieren a estudios previos, donde se observa que a la misma dosis utilizada en el presente trabajo conlleva a efectos protectores estadísticamente significativos en el corazón de ratas con diabetes inducidas con STZ, al disminuir el EO, la inflamación y prevenir la apoptosis por el aumento de las defensas antioxidantes (Althunibat et al., 2019; ALTamimi et al., 2021). Con respecto al cerebro, estudios *in vitro* respaldan los efectos antioxidantes de la fisetina al reducir la peroxidación lipídica, inhibir la apoptosis neuronal y mejorar los parámetros funcionales nerviosos en células HT22 (línea celular neuronal del hipocampo murino) bajo neurotoxicidad inducida por niveles elevados de glucosa (Zhang et al., 2020), sin embargo, este es el primer acercamiento en valorar el impacto de la fisetina en el cerebro de un modelo animal con diabetes experimental, por lo que se puede especular un efecto tejido específico por parte del flavonoide fisetina.

Estos datos tienen implicaciones para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que promueven cambios metabólicos en el cerebro en individuos con diabetes, así como para la identificación de factores modificables, como lo es el EO y la respuesta antioxidante, que pueden desempeñar un papel crucial en el impacto de la hiperglucemia en el cerebro durante la diabetes.

Conclusión

Estos hallazgos implican que el ejercicio aeróbico, como terapia para mejorar la respuesta antioxidante, es más benéfico que el tratamiento con fisetina para reducir la peroxidación lipídica en el cerebro durante la diabetes.

La disfunción cognitiva aunado a las demás complicaciones de la diabetes pueden generar un importante déficit en los recursos destinados a la salud en un futuro no muy lejano, por lo que se pone en evidencia la necesidad urgente de mayor investigación sobre estrategias alternativas como las que se proponen en el presente trabajo a fin de prevenir y contrarrestar los efectos de la diabetes.

Referencias

- Aguilar Diaz De Leon, J., & Borges, C. R. (2020). Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of visualized experiments* : JoVE, (159), 10.3791/61122. <https://doi.org/10.3791/61122>
- Alipour, M., Salehi, I., & Ghadiri Soufi, F. (2012). Efecto del ejercicio sobre el estrés oxidativo inducido por la diabetes en el hipocampo de la rata. *Revista médica de la Media Luna Roja Iraní*, 14(4), 222–228.
- ALTamimi, J. Z., BinMowyna, M. N., AlFaris, N. A., Alagal, R. I., El-Kott, A. F., & Al-Farga, A. M. (2021). Fisetin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats by suppressing fatty acid oxidation and inhibiting protein kinase R. *Saudi pharmaceutical journal* : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society, 29(1), 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.003>
- Althunibat, O. Y., Al Hroob, A. M., Abukhalil, M. H., Germoush, M. O., Bin-Jumah, M., & Mahmoud, A. M. (2019). Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life sciences*, 221, 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.017>
- Barone, E., Di Domenico, F., Perluigi, M., & Butterfield, D. A. (2021). The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Free radical biology & medicine*, 176, 16–33. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.006>
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., ... & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud publica de Mexico*, 65, s163-s168.
- Bielka, W., Przekaz, A., Mołęda, P., Pius-Sadowska, E., & Machaliński, B. (2024). Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02145-x>
- Biessels, G. J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(10), 591–604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet. Neurology*, 5(1), 64–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- Cardoso, S., Santos, R. X., Correia, S. C., Carvalho, C., Santos, M. S., Baldeiras, I., Oliveira, C. R., & Moreira, P. I. (2013). Insulin-induced recurrent hypoglycemia exacerbates diabetic brain mitochondrial dysfunction and oxidative imbalance. *Neurobiology of disease*, 49, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.08.008>
- Cefis, M., Chaney, R., Wirtz, J., Méloux, A., Quirié, A., Leger, C., Prigent-Tessier, A., & Garnier, P. (2023). Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Frontiers in molecular neuroscience*, 16, 1275924. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1275924>

- de Lemos, E. T., Oliveira, J., Pinheiro, J. P., & Reis, F. (2012). Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012, 741545. <https://doi.org/10.1155/2012/741545>
- de Souza Bastos, A., Graves, D. T., de Melo Loureiro, A. P., Júnior, C. R., Corbi, S. C. T., Frizzera, F., Scarel-Caminaga, R. M., Câmara, N. O., Andriankaja, O. M., Hiyane, M. I., & Orrico, S. R. P. (2016). Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *Journal of diabetes and its complications*, 30(8), 1593–1599. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011>
- Dham, D., Roy, B., Gowda, A., Pan, G., Sridhar, A., Zeng, X., Thandavarayan, R. A., & Palaniyandi, S. S. (2021). 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities. *Free radical research*, 55(5), 547–561. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1866756>
- Ding, H., Li, Y., Chen, S., Wen, Y., Zhang, S., Luo, E., Li, X., Zhong, W., & Zeng, H. (2022). Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy. *CNS neuroscience & therapeutics*, 28(2), 247–258. <https://doi.org/10.1111/cns.13765>
- Dong, W., Jia, C., Li, J., Zhou, Y., Luo, Y., Liu, J., Zhao, Z., Zhang, J., Lin, S., & Chen, Y. (2022). Fisetin Attenuates Diabetic Nephropathy-Induced Podocyte Injury by Inhibiting NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in pharmacology*, 13, 783706. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.783706>
- Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI journal*, 22, 274–294. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5720>
- Gupta, M., Pandey, S., Rumman, M., Singh, B., & Mahdi, A. A. (2022). Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline. *IBRO neuroscience reports*, 14, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.006>
- Hamed S. A. (2017). Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert review of clinical pharmacology*, 10(4), 409–428. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1293521>
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International journal of molecular sciences*, 11(4), 1365–1402. <https://doi.org/10.3390/ijms11041365>
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(Suppl 1), 6–15. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
- Hassan, S. S. U., Samanta, S., Dash, R., Karpiński, T. M., Habibi, E., Sadiq, A., Ahmadi, A., & Bunagu, S. (2022). The neuroprotective effects of fisetin, a natural flavonoid in neurodegenerative diseases: Focus on the role of oxidative stress. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1015835. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015835>
- Hossain, M. J., Al-Mamun, M., & Islam, M. R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health science reports*, 7(3), e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
- Hoyos, C. M., Stephen Colagiuri, Turner, A., Ireland, C., Naismith, S. L., & Duffy, S. L. (2022). Brain oxidative stress and cognitive function in older adults with diabetes and pre-diabetes who are at risk for dementia. *Diabetes research and clinical practice*, 184, 109178. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109178>
- Ishige, K., Schubert, D., & Sagara, Y. (2001). Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine*, 30(4), 433–446. doi:10.1016/s0891-5849(00)00498-6
- Ito, F., Sono, Y., & Ito, T. (2019). Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 8(3), 72. <https://doi.org/10.3390/antiox8030072>

- Karimi, S. A., Salehi, I., Taheri, M., Faraji, N., & Komaki, A. (2021). Effects of Regular Exercise on Diabetes-Induced Memory Deficits and Biochemical Parameters in Male Rats. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 71(5), 1023–1030. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01724-3>
- Khan, N., Syed, D. N., Ahmad, N., & Mukhtar, H. (2013). Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. *Antioxidants & redox signaling*, 19(2), 151–162. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4901>
- Ko, J. R., Seo, D. Y., Park, S. H., Kwak, H. B., Kim, M., Ko, K. S., Rhee, B. D., & Han, J. (2018). El entrenamiento con ejercicios aeróbicos disminuye el cerebón y aumenta la señalización de AMPK en el músculo esquelético de ratas diabéticas inducidas por STZ. *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica*, 501(2), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.009>
- Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC medicine*, 15(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *the œScientific World Journal/TheScientificWorldjournal*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lai, M., Lan, C., Zhong, J., Wu, L., & Lin, C. (2023). Fisetin Prevents Angiogenesis in Diabetic Retinopathy by Downregulating VEGF. *Journal of ophthalmology*, 2023, 7951928. <https://doi.org/10.1155/2023/7951928>
- Li, X., Cai, Y., Zhang, Z., & Zhou, J. (2022). Glial and Vascular Cell Regulation of the Blood-Brain Barrier in Diabetes. *Diabetes & metabolism journal*, 46(2), 222–238. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0146>
- Maciejczyk, M., Żebrowska, E., & Chabowski, A. (2019). Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New?. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 874. <https://doi.org/10.3390/ijms20040874>
- Maher, P. (2019). The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (12), 3056. doi:10.3390/ijms20123056
- Małkowska P. (2024). Positive Effects of Physical Activity on Insulin Signaling. *Current issues in molecular biology*, 46(6), 5467–5487. <https://doi.org/10.3390/cimb46060327>
- Meneses, M. J., Silva, B. M., Sousa, M., Sa, R., Oliveira, P. F., and Alves, M. G. (2015). Antidiabetic drugs: mechanisms of action and potential outcomes on cellular metabolism. *Curr. Pharm. Des.* 21, 3606–3620. doi: 10.2174/1381612821666150710145753
- Mirza, M. A., Padhi, S., Mohapatra, S., Mahmood, S., & Iqbal, Z. (2024). Fisetin from Dietary Supplement to a Drug Candidate: An Assessment of Potential. *Current pharmaceutical biotechnology*, 10.2174/0113892010304479240415074928
- Moreno, C., d'Almeida, O. C., Gomes, L., Paiva, I., & Castelo-Branco, M. (2023). Regular physical activity moderates the adverse impact of type 2 diabetes on brain atrophy independently from HbA1c. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1135358. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1135358>
- Motahari-Tabari, N., Ahmad Shirvani, M., Shirzad-E-Ahoodashty, M., Yousefi-Abdolmaleki, E., & Teimourzadeh, M. (2014). El efecto de 8 semanas de ejercicio aeróbico sobre la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado. *Revista global de ciencias de la salud*, 7(1), 115-121. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n1p115>
- Muriach, M., Bosch-Morell, F., Alexander, G., Blomhoff, R., Barcia, J., Arnal, E., Almansa, I., Romero, F. J., & Miranda, M. (2006). Lutein effect on retina and hippocampus of diabetic mice. *Free radical biology & medicine*, 41(6), 979–984. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.023>
- Muriach, M., Flores-Bellver, M., Romero, F. J., & Barcia, J. M. (2014). Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 102158. <https://doi.org/10.1155/2014/102158>
- Nonaka, K., Akiyama, J., & Une, S. (2024). Exercise May Increase Oxidative Stress in the Sciatic Nerve in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(3), 480. <https://doi.org/10.3390/medicina60030480>

- Pal, H. C., Pearlman, R. L., & Afaq, F. (2016). Fisetin and Its Role in Chronic Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, 928, 213–244. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41334-1_10
- Prasath, G. S., Pillai, S. I., & Subramanian, S. P. (2014). Fisetin improves glucose homeostasis through the inhibition of gluconeogenic enzymes in hepatic tissues of streptozotocin induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 740, 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.065>
- Ren, Q., Tao, S., Guo, F., Wang, B., Yang, L., Ma, L., & Fu, P. (2021). Natural flavonol fisetin attenuated hyperuricemic nephropathy via inhibiting IL-6/JAK2/STAT3 and TGF- β /SMAD3 signaling. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 87, 153552. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153552>
- Sabari, S. S., Balasubramani, K., Iyer, M., Sureshbabu, H. W., Venkatesan, D., Gopalakrishnan, A. V., Narayanaswamy, A., Senthil Kumar, N., & Vellingiri, B. (2023). Type 2 Diabetes (T2DM) and Parkinson's Disease (PD): a Mechanistic Approach. *Molecular neurobiology*, 60(8), 4547–4573. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03359-y>
- Sadeghi, A., Hami, J., Razavi, S., Esfandiary, E., & Hejazi, Z. (2016). The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects. *International journal of preventive medicine*, 7, 57. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.178531>
- Salzberg, L. (2022). Risk factors and lifestyle interventions. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 49(2), 201-212.
- Seto, S. W., Yang, G. Y., Kiat, H., Bensoussan, A., Kwan, Y. W., & Chang, D. (2015). Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment, and Traditional Chinese Medicine. *International journal of endocrinology*, 2015, 810439. <https://doi.org/10.1155/2015/810439>
- Shabalala, S. C., Johnson, R., Basson, A. K., Ziqubu, K., Hlengwa, N., Mthembu, S. X. H., Mabhida, S. E., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., Cirilli, I., Tiano, L., & Dlodla, P. V. (2022). Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(10), 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
- Sharma, G., Parihar, A., Talaiya, T., Dubey, K., Porwal, B., and Parihar, M. S. (2020). Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* doi: 10.1515/jbcpp-2019-0105
- Tsikakos D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*, 524, 13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
- Wu, S. J., Huang, W. C., Cheng, C. Y., Wang, M. C., Cheng, S. C., & Liou, C. J. (2022). Fisetin Suppresses the Inflammatory Response and Oxidative Stress in Bronchial Epithelial Cells. *Nutrients*, 14(9), 1841. <https://doi.org/10.3390/nu14091841>
- Yaribeygi, H., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
- Yazdani, F., Shahidi, F., & Karimi, P. (2020). The effect of 8 weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiac angiogenesis factor in diabetic male rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 76(2), 291–299. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00733-5>
- Zenker, J., Ziegler, D., & Chrast, R. (2013). Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends in neurosciences*, 36(8), 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.008>
- Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020). Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*, 14(5), 583–600. <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0729-1>
- Zhang, S., Xue, R., and Hu, R. (2019). The neuroprotective effect and action mechanism of polyphenols in diabetes mellitus-related cognitive dysfunction. *Eur. J. Nutr.* doi: 10.1007/s00394-019-02078-2

- Zhang, S., Zhang, Y., Wen, Z., Yang, Y., Bu, T., Bu, X., & Ni, Q. (2023). Cognitive dysfunction in diabetes: abnormal glucose metabolic regulation in the brain. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1192602. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192602>
- Zhang, Z., Huang, Q., Zhao, D., Lian, F., Li, X., & Qi, W. (2023). The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1112363. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1112363>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>