

Efecto de la fisetina en el estado redox del glutatión en músculo cardíaco de ratas con diabetes experimental

Effect of fisetin on the redox status of glutathione in cardiac muscle of rats with experimental diabetes

Andrea Estefanía Arriaga Sánchez¹, Amalia Ximena Obregón Vázquez¹, Liliana Jaheli Ríos Zúñiga², Luis Alberto Sánchez Briones³, Elizabeth Sánchez Duarte³

¹ Departamento de Medicina y Nutrición, Campus León, Universidad de Guanajuato.

² Departamento de Ciencias Médicas, Campus León, Universidad de Guanajuato.

³ Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, Campus León, Universidad de Guanajuato.

ae.arriagasanchez@ugto.mx, ax.obregonvazquez@ugto.mx, lj.rioszuniga@ugto.mx, luis.sanchezb@ugto.mx, elizabeth.sanchez@ugto.mx

Resumen

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por cuadros de hiperglucemia crónica, cuyo mal control puede dañar directamente el músculo cardíaco, contribuyendo a la miocardiopatía diabética (MCD). Esta se caracteriza por alteraciones estructurales y funcionales del miocardio que conducen a disfunción cardíaca. El estrés oxidativo (EO), inducido por la hiperglucemia, es un factor importante en la fisiopatología de la diabetes. Uno de los principales sistemas antioxidantes endógenos del corazón es el glutatión, cuya forma reducida (GSH) neutraliza especies reactivas de oxígeno (ROS), oxidándose así a disulfuro de glutatión (GSSG). La relación GSH/GSSG es un marcador sensible al estado redox celular, y tiende a disminuir en condiciones de EO, como ocurre en la MCD. Por su parte, la fisetina es un flavonoide presente en diversas frutas y verduras, el cual ha demostrado tener efectos hipoglucemiantes y antioxidantes. En este estudio se evaluó el efecto de la fisetina sobre el estado redox del glutatión en el músculo cardíaco de ratas con diabetes experimental. Se utilizaron quince ratas macho de la cepa Wistar, divididas en 3 grupos ($n=5$): control sano (CS), control diabetes (CD) y diabetes tratadas con fisetina (FIS). La diabetes fue inducida con una dosis única de estreptozotocina (65 mg/kg). El tratamiento con fisetina (2.5 mg/kg/día) fue administrado vía oral durante 8 semanas. Al concluir el tratamiento, se determinó los niveles totales de GSH y GSSG en tejido cardíaco a través de espectrofotometría. Los resultados mostraron que el grupo FIS se presentó niveles significativamente más altos de glutatión total ($P = 0.004$) y una mayor relación GSH/GSSG ($P = 0.030$) en comparación con el grupo CD. En conclusión, el tratamiento con fisetina mejora la respuesta antioxidant al incrementar el estado redox del glutatión en el tejido muscular cardíaco de ratas con diabetes.

Palabras clave: Diabetes; miocardiopatía diabética; estrés oxidativo; antioxidante; fisetina; glutatión.

Introducción

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), en los estándares de atención en diabetes; la diabetes es una enfermedad metabólica crónica y compleja que requiere atención médica continua con estrategias integrales de reducción de riesgos más allá del control glucémico. Estas estrategias incluyen intervenciones sobre el estilo de vida, educación del paciente y tratamiento farmacológico individualizado para prevenir o retrasar complicaciones agudas y crónicas (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). Actualmente, se continua con la definición de diabetes como un grupo de trastornos del metabolismo de los carbohidratos, en los cuales la glucosa es subutilizada como fuente de energía y, al mismo tiempo, se sobreproduce debido a una gluconeogénesis y glucogenólisis inapropiadas, lo que da lugar a hiperglucemia (Sacks *et al.*, 2023).

Tradicionalmente, la diabetes se clasifica en varias categorías clínicas, como diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes mellitus gestacional y otros tipos específicos derivados de causas particulares, como diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino o inducida por medicamentos (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024). Una vez que se presenta la hiperglucemia, las personas con todas las formas de diabetes corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden variar (Skyler *et al.*, 2017). Esta enfermedad representa un importante

problema de salud pública a nivel mundial. Según estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes, en la actualidad aproximadamente 540 millones de personas viven con diabetes; sin embargo, se proyecta que esta cifra alcanzará los 853 millones de personas para el año 2050. Dichas cifras reflejan la necesidad de implementar estrategias efectivas para la prevención, el diagnóstico temprano y el control sostenido de la diabetes (Federación Internacional de Diabetes, 2025).

Es fundamental que las personas con diabetes mantengan un buen control de sus niveles de glucosa en sangre. De lo contrario, pueden presentarse complicaciones graves que afecten a diversos órganos y sistemas del cuerpo. Estas complicaciones pueden ser tanto a corto como a largo plazo, y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de la persona afectada (Dilworth *et al.*, 2024). Una de las complicaciones cardiovasculares más graves, significativas y frecuentes es la miocardiopatía diabética (MCD), una condición asociada con alta morbilidad a nivel mundial (Mohyadini *et al.*, 2025). La MCD suele presentarse en personas con diabetes en ausencia de enfermedad arterial coronaria, valvulopatías u otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión (Rizza *et al.*, 2024). Clínicamente se caracteriza por alteraciones estructurales y funcionales del miocardio, como hipertrofia ventricular izquierda, remodelación disfuncional, rigidez miocárdica y disfunción diastólica subclínica, que progresivamente conducen a la insuficiencia cardíaca (Jia *et al.*, 2018; Peng *et al.*, 2022).

Estudios previos, han identificado múltiples vías intra y extracelulares implicadas en la patogénesis de la MCD, entre las que destacan la hipertrofia miocárdica, la disfunción microvascular, la fibrosis (Peng *et al.*, 2022), la disfunción en el manejo del calcio, alteración en el metabolismo de lípidos, la activación de rutas inflamatorias y apoptóticas, el estrés del retículo endoplásmico y el estrés oxidativo (EO) (Tan *et al.*, 2020; ALTamimi *et al.*, 2021). En sí, la fisiopatología de la MCD es compleja y multifactorial (Figura 1), y uno de los factores clave en este proceso es la señalización deteriorada de la insulina, la cual reduce la captación de glucosa por los cardiomiocitos. Esta limitación energética favorece el aumento en la captación y oxidación de ácidos grasos y la disminución en la utilización de glucosa, generando un entorno de lipotoxicidad en el tejido cardíaco (Peng *et al.*, 2022). La acumulación excesiva de lípidos provoca disfunción mitocondrial, sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y alteraciones en la función contráctil, contribuyendo progresivamente al deterioro del músculo cardíaco (Rizza *et al.*, 2024).

El estrés oxidativo, que representa un desequilibrio entre la generación de ERO y las defensas antioxidantes, juega un papel crucial en el surgimiento y la evolución de la MCD (ALTamimi *et al.*, 2021; Peng *et al.*, 2022). En casos de diabetes, la hiperglucemia y otras alteraciones metabólicas causan un incremento en la producción de ERO en el corazón, lo que favorece el deterioro celular, la inflamación y la fibrosis, impactando finalmente en la función del corazón (Singh *et al.*, 2023). Por lo anterior, el EO se consolida como un eje fisiopatológico central, puesto que, la sobreproducción de ERO ocasiona daño oxidativo a macromoléculas, exacerbando los mecanismos de lesión miocárdica. Por otro lado, la alteración del equilibrio redox se intensifica debido a la menor actividad de los sistemas antioxidantes naturales del organismo, entre los que destacan enzimas como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa (GR), y antioxidantes no enzimáticos como el glutatión, esto provoca la inactivación o disminución funcional de estas enzimas lo que limita la defensa antioxidante del miocardio, permitiendo la acumulación de ERO y contribuyendo al daño oxidativo progresivo del tejido cardíaco (Barteková *et al.*, 2021).

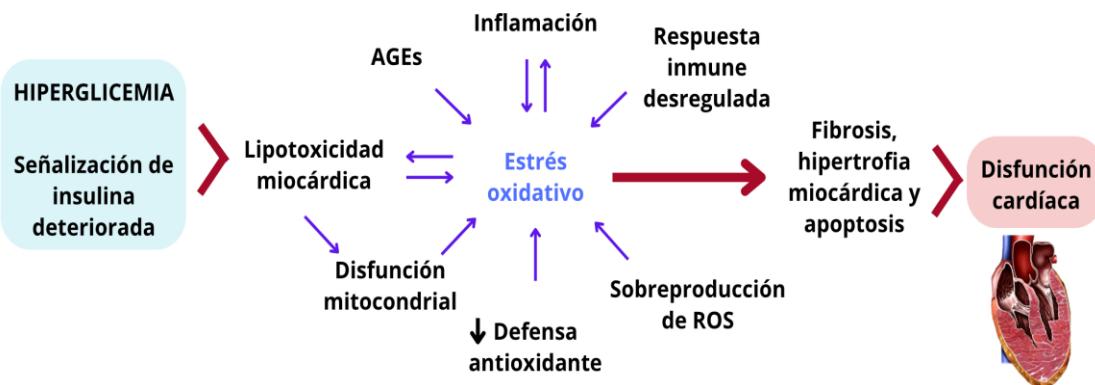


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la miocardiopatía diabética (MCD).
Fuente: Modificado de Peng *et al.* (2022).

El sistema glutatión es uno de los mecanismos antioxidantes endógenos de mayor importancia en el corazón (Matuz-Mares *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2023). Este es un tripéptido, compuesto por los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina, ejerce su función antioxidante principalmente en su forma reducida (GSH). Actúa directamente neutralizando las ERO o indirectamente apoyando a otras enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa. Durante este proceso, el GSH se oxida a disulfuro de glutatión (GSSG), el cual puede reciclar nuevamente a GSH a través de la acción de la enzima GR. La proporción reducido/oxidado (GSH/GSSG) se reconoce como un marcador sensible del estado redox celular (Tan *et al.*, 2023). El GSH también participa en diversos procesos celulares, como la desintoxicación y la transducción de señales (Georgiou-Siafas & Tsiftsoglou, 2023).

Se ha reportado que los pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca presentan niveles significativamente elevados de marcadores de estrés oxidativo, lo que evidencia un estado prooxidante acentuado en el miocardio diabético. Entre estos marcadores se destacan un desbalance en la proporción de GSH/GSSG, elevación en los niveles de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y de los productos de peroxidación lipídica (LPO) (Delalat *et al.*, 2025).

No obstante, en el tratamiento de la MCD, se ha observado que fármacos antidiabéticos y antioxidantes han mostrado beneficios en estudios preclínicos y clínicos en pacientes con diabetes, mejorando no solo el control glucémico, sino también la función cardíaca al regular los niveles de EO (El-Shafey *et al.*, 2022; Song *et al.*, 2022; Peng *et al.*, 2024). Sin embargo, el impacto de estos agentes sobre el daño orgánico en la diabetes aún requiere mayor investigación. Una creciente línea de evidencia confirma que los flavonoides, una clase de compuestos de origen vegetal, tienen efectos beneficiosos sobre la diabetes al mejorar el control glucémico, el perfil lipídico y el estado antioxidant (Al-Ishaq *et al.*, 2019; Lv *et al.*, 2025). Su estructura química básica es la benzo- γ -pirona (C6-C3-C6), y tienen una estructura fenólica variable que les confiere distintas propiedades a los diferentes flavonoides (Sok Yen *et al.*, 2021). En específico, la fisetina (3, 3', 4', 7-tetrahidroxiflavona) (figura 2) es un flavonoide hidrofóbico disponible en una variedad de frutas y verduras como la fresa, la manzana, el caqui, la uva, la cebolla y el pepino (Althunibat *et al.*, 2019). La fisetina, debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiproliferativas, y antiapoptóticas se muestra prometedora como un agente natural para tratar y prevenir complicaciones de la diabetes (ALTamimi *et al.*, 2021). Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente sus mecanismos. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con fisetina en el estado redox del glutatión de músculo cardíaco de ratas con diabetes experimental.

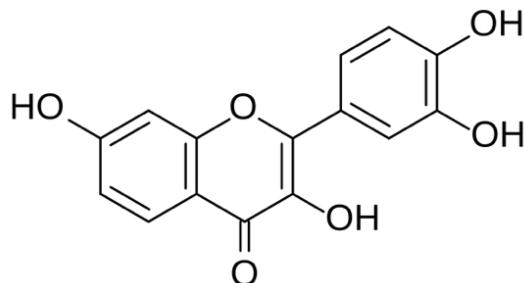


Figura 2. Estructura química de la fisetina, compuesta por dos anillos aromáticos unidos por un anillo heterocíclico que contiene oxígeno. Además, posee cuatro grupos hidroxilo (-OH).

Metodología

Modelo animal

El estudio se realizó en ratas macho de la cepa Wistar (180-200 g), las cuales fueron divididas aleatoriamente en 3 grupos ($n=5$): control sano (CS), control diabetes (CD) y diabetes tratadas con Fisetina (FIS). Todos los procedimientos de manejo de animales y su mantenimiento en el bioriego se realizaron de acuerdo con la norma oficial mexicana para el cuidado y uso de animales de experimentación NOM-062-ZOO-1999. Los animales fueron mantenidos en el bioriego del Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo de la Universidad de Guanajuato. Las condiciones de confinamiento de los roedores fueron: temperatura controlada (24 °C) con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, y se les proporcionó alimento estándar para roedores (Nutricubos, PURINA) y agua purificada a libre demanda.

Inducción de diabetes

La diabetes se indujo por medio de la administración intraperitoneal del fármaco estreptozotocina (STZ) (Sigma Aldrich, S030, Saint Luis, MO, USA) a una dosis única de 65 mg/kg de peso corporal (Ghasemi & Jeddi, 2023). Para su preparación, el fármaco se diluyó en buffer fosfatos salino (PBS, Dulbecco [Sigma Aldrich, D1408, Saint Luis, MO, EUA]) ajustando el pH a 4.5 con ácido cítrico 0.5 M. 48 horas posteriores a la inducción, se midió la glucosa para verificar la condición diabética, considerando valores ≥ 300 mg/dL para su inclusión en el estudio.

Tratamiento

Durante 8 semanas, en el grupo de ratas FIS, se administró la fisetina (Tocris Biosciences) a una dosis de 2.5 mg/kg por vía oral mediante una cánula (ALTamimi *et al.*, 2021).

Determinación de la glucemia y el peso corporal

Se determinó la concentración de glucosa en sangre en ayuno y postprandial a través del método enzimático de la glucosa oxidasa, empleando un glucómetro de marca comercial (Accu-Chek Active, Roche), a través de una punción en el extremo de la cola. La medición de la glucosa en sangre se realizó al inicio y al finalizar la administración del tratamiento. El peso de los animales fue registrado durante las 8 semanas.

Aislamiento de las muestras

Al concluir el tratamiento, los animales fueron eutanizados, con el objetivo de aislar muestras de tejido cardíaco para las determinaciones bioquímicas. Las muestras se almacenaron en solución Krebs-Ringer (NaCl 118 mM, KCl 4.75 mM, MgSO₄ 1.18 mM, NaHCO₃ 24.8 mM, KH₂PO₄ 1.18 mM) y fueron congeladas inmediatamente en nitrógeno líquido y almacenadas a -84°C hasta su uso. El contenido de proteína total en cada muestra se determinó rutinariamente mediante el método Bradford con albúmina de suero bovino como proteína estándar.

Determinación del estado de glutatión en el tejido cardíaco

La cuantificación de los niveles de glutatión oxidado (GSSG), glutatión reducido (GSH) y glutatión total se realizó mediante análisis espectrofotométrico por un método enzimático con base en lo reportado por Rahman *et al.*, (2006). Las mediciones se realizaron en 0.5 mg de proteína de homogeneizado de tejido cardíaco, las muestras fueron suspendidas en una solución liberadora (0.1 % de Tritón-X, 0.6 % de ácido sulfosalicílico, 5 mM de Na₂EDTA y buffer fosfato de potasio 50 mM). Posteriormente, las muestras fueron centrifugadas a 10,000 rpm durante 5 minutos. Para la medición del glutatión total, se mezclaron 90 µL del sobrenadante en 5 mM de Na₂EDTA, 0.1 mM de ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) y 100 mU/mL de glutatión reductasa y buffer de fosfato de potasio 50 mM, y se incubó durante 3 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se inició la reacción al agregar 50 µM de NADPH y se registró el cambio de absorbancia a una longitud de 412 nm durante 5 min en un espectrómetro Shimadzu UV-1900; siendo la tasa de reducción de DTNB directamente proporcional a una concentración de GSH (Akerboom & Sies, 1981). Para la determinación de GSSG, se realizó el procedimiento descrito anteriormente hasta la obtención del sobrenadante, después se agregó a la muestra 4-vinilpiridina al 3% para eliminar el GSH reducido, seguido de una incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, la cantidad de GSH se procesó al restar la cantidad de GSSG del glutatión total. Con base en estos datos, se calculó la relación entre GSH y GSSG como indicador del estado redox del glutatión (GSH/GSSG). Los datos se expresan como µM/mg de proteína.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se presentan como la media ± error estándar de la media (EEM), y fueron analizados mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba post hoc de Tukey. Las diferencias entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas con valores de $P < 0.05$. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa GraphPad Prism versión 7 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

Resultados

En la tabla 1, se muestran los valores de las mediciones de los niveles de glucosa basal, glucosa postprandial y la ganancia de peso después de las 8 semanas de tratamiento (tabla 1). El grupo CD mostró valores de glucosa basal significativamente más elevados con respecto al grupo CS ($P = 0.0001$). Por su parte, el grupo FIS registró concentraciones de glucosa basal significativamente más bajos en comparación con el grupo CD ($P = 0.0500$), lo que sugiere un efecto hipoglucemiante del tratamiento con fisetina. En relación con los niveles de glucosa postprandial, tanto el grupo CD como el grupo FIS presentaron concentraciones significativamente superiores respecto al grupo CS ($P = 0.0001$, en ambos grupos). A pesar de que el tratamiento con fisetina logró una reducción parcial en la glucemia postprandial en comparación con el grupo CD, la diferencia no fue significativa. Respecto a la ganancia de peso, en el grupo CD como el grupo FIS fue menor en comparación con el grupo CS ($P = 0.0001$). A pesar de que el grupo FIS presentó una mayor ganancia de peso en relación con el grupo CD, esta diferencia no tuvo significancia estadística.

Tabla 1. Valores de los niveles de glucosa en sangre y peso corporal de los animales en los diferentes grupos experimentales al finalizar la intervención.

Grupo	Glucosa en ayuno (mg/dL)	Glucosa Postprandial (mg/dL)	Ganancia de peso (g)
CS	79 ± 3.01	100.7 ± 4.47	171.5 ± 6.092
CD	489.4 ± 52.73 *#	554.1 ± 33.88 *	55.4 ± 17.52 *
FIS	273 ± 79.22 *#	451.7 ± 73.31 *	92.33 ± 17.52 *

Los datos son presentados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.), n=5 en todos los grupos. Control sano (CS), Control Diabetes (CD), Diabetes con Fisetina (FIS). * $P < 0.05$ comparado con el grupo CS. # $P < 0.05$ comparado con el grupo CD.

En la figura 3 se muestran los niveles de glutatión total (GSH+GSSG) de tejido cardíaco en los 3 grupos experimentales. En el grupo CD se observan los niveles más bajos en comparación con los otros dos grupos.

Sin embargo, el tratamiento con fisetina, que se evidencia en el grupo FIS, provocó un incremento notable en los niveles totales de glutatión ($115.3 \mu\text{mol}/\text{mg}$), en comparación con el grupo CD ($87.02 \mu\text{mol}/\text{mg}$), siendo en este caso la diferencia significativa ($P = 0.0047$). A pesar de que se observa que el grupo FIS tiene niveles más altos que el grupo CS, la diferencia no es significativa ($P = 0.1196$).

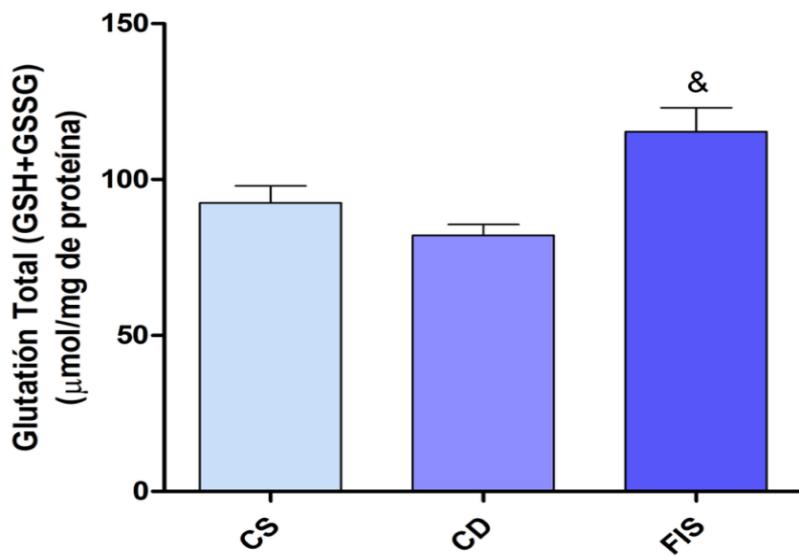


Figura 3. Comparación de los niveles de glutatión total en el tejido cardíaco de los tres grupos experimentales después de 8 semanas de intervención.
& $P < 0.05$ comparado con el grupo CD.

En la figura 4 se muestran los resultados de la proporción GSH/GSSG en el tejido cardíaco de los 3 grupos experimentales. En el grupo CD se encontró una relación GSH/GSSG significativamente más baja en comparación con el grupo CS ($P = 0.0412$). En cambio, el grupo FIS presentó niveles más altos de esta proporción (2.1) a comparación del grupo CD (1.2), con una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0300$). Cabe mencionar que, el grupo CS y el grupo FIS muestran niveles similares en el estado redox del (GSH/GSSG) del tejido cardíaco.

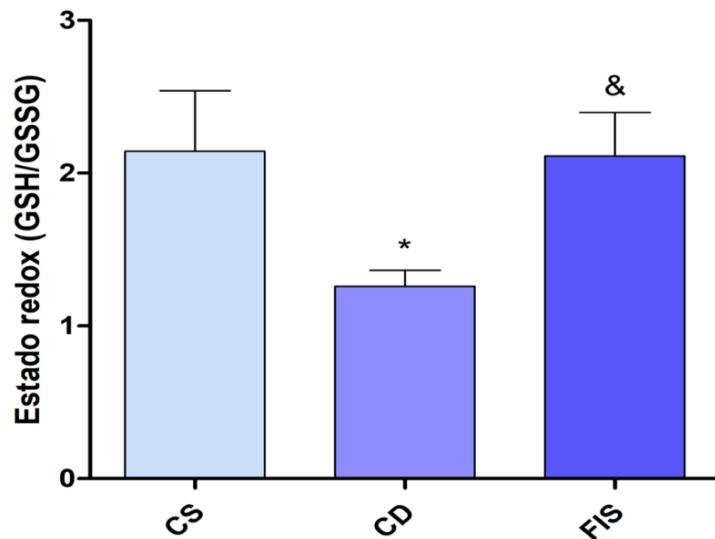


Figura 4. Comparación del estado redox de glutatión (GSH/GSSG) en el tejido cardíaco de los tres grupos experimentales después de 8 semanas de intervención. * $P < 0.05$ comparado con el grupo CS; & $P < 0.05$ comparado con el grupo CD.

Discusión

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, que afecta múltiples órganos y sistemas del cuerpo. En los pacientes con diabetes, la disfunción metabólica altera la homeostasis redox y causa estrés oxidativo debido a un desequilibrio entre la producción y la eliminación de ERO. El EO es un factor clave en la patogénesis y complicaciones de la diabetes (Giacco & Brownlee, 2010; Singh *et al.*, 2023). Por lo tanto, la gestión efectiva de la diabetes, incluyendo el control de la glucosa y la reducción del EO, es crucial para prevenir o retrasar estas complicaciones (Bhatti *et al.*, 2024). La suplementación con flavonoides, una clase de compuestos bioactivos de origen vegetal ha mostrado resultados prometedores en la mejora de los biomarcadores de la diabetes, esto se debe a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, así como a su capacidad para regular el metabolismo de la glucosa (Al-Ishaq *et al.*, 2019; Gandhi *et al.*, 2020; Lv *et al.*, 2025). En el presente estudio llevado a cabo en un modelo de ratas con diabetes, se evaluó el efecto del flavonoide fisetina sobre el estado redox del glutatión en el tejido cardíaco. Diversos estudios sugieren que restablecer el sistema antioxidante del glutatión puede ser una estrategia prometedora para controlar la diabetes y las complicaciones cardiovasculares (Xu *et al.*, 2023; Dawi *et al.*, 2024), no obstante, aún quedan incógnitas al respecto por estudiar.

Una de las principales formas de inducir diabetes de manera experimental es el uso de STZ, este fármaco provoca la destrucción de las células beta-pancreáticas, lo que resulta en una deficiencia de insulina y, por lo tanto, en hiperglucemia (Magalhães *et al.*, 2019; Ghasemi & Jeddi, 2023). La dosis de STZ utilizada en la presente investigación se caracteriza por generar un modelo de diabetes tipo 1 (Furman, 2015; Ghasemi & Jeddi, 2023) lo cual se evidenció por una marcada hiperglucemia tanto en ayuno como postprandial, así como una menor ganancia de peso corporal en las ratas del grupo CD en comparación a las ratas del grupo CS (Tabla 1). Por otro lado, el tratamiento con fisetina a una dosis de 2.5 mg/kg durante 8 semanas contribuyó a una reducción significativa de los niveles de glucosa en ayuno y a una mejora en la ganancia de peso. Estos hallazgos se suman a investigaciones previas que han demostrado efectos positivos de la fisetina en reducir la glucemia en ratas con diabetes (Prasath & Subramanian, 2011; Althunibat *et al.*, 2019; ALTamimi *et al.* 2021). Además, la fisetina también contribuye a la disminución de los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) y aumento de los niveles de insulina en plasma (Prasath *et al.*, 2014; Althunibat *et al.* 2019). Por lo anterior, a la fisetina se le ha adjudicado un efecto antidiabético. Estos efectos se atribuyen a la capacidad de la fisetina para proteger a las células beta del páncreas contra la apoptosis (Prasath *et al.*, 2013), reducir la gluconeogénesis hepática (Prasath *et al.*, 2014), mejorar la sensibilidad a la insulina (ALTamimi *et al.*, 2021) y al mitigar la inflamación y el EO (Zou *et al.*, 2023).

En la diabetes, la hiperglucemia altera el equilibrio redox celular del tejido cardíaco, provocando EO y favoreciendo el surgimiento y la evolución de la MCD y la insuficiencia cardíaca (Peng *et al.*, 2022; Caturano *et al.*, 2025). Con base en lo reportado por ALTamimi *et al.* (2021), las ratas con diabetes inducidas por STZ exhiben las características más destacadas de la MCD, tales como cambios en las funciones sistólica y diastólica, inflamación, hipertrofia, fibrosis, apoptosis y estrés oxidativo en el miocardio. En esta condición, las células cardíacas pueden presentar una capacidad disminuida para contrarrestar las ERO debido a varios factores, tales como la disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes y la menor disponibilidad de antioxidantes como el glutatión (GSH) (Abukhalil *et al.*, 2021; Bravo-Sánchez *et al.*, 2020; ALTamimi *et al.*, 2021). Investigaciones previas han sugerido que la alteración del sistema de GSH es un elemento crítico en la patogénesis del daño miocárdico (Dludla *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2023; Dawi *et al.*, 2024). En el presente estudio, los niveles del glutatión oxidado (GSSG) se incrementaron notablemente en las ratas con diabetes, lo que resultó en una reducción significativa en la proporción entre GSH/GSSG y una disminución concomitante en los niveles de glutatión total (GSH+GSSG) en el tejido cardíaco con respecto a lo observado en ratas sanas (Figuras 3 y 4). La reducción en la proporción GSH/GSSG es un biomarcador importante del EO; indica un cambio hacia un entorno celular más oxidado, lo que sugiere un mayor EO en el corazón (Sekhar *et al.*, 2011), lo cual se ha relacionado con el deterioro de la función cardíaca, mayor susceptibilidad a muerte celular y alteración de la señalización celular (Dawi *et al.*, 2024). Estas alteraciones fueron atenuadas por el flavonoide fisetina; se observó que en el grupo que recibió el tratamiento presentó mayores niveles de glutatión total (GSH+GSSG) y un incremento en la proporción de GSH/GSSG en comparación con el grupo diabetes sin tratamiento, lo que sugiere mayor capacidad antioxidante, menor producción de ERO y, consecuentemente, un mejoramiento del balance redox celular (Giustarini *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2023). Cabe señalar que este es el primer trabajo en demostrar la influencia de la fisetina en mejorar el estado redox del glutatón en el tejido cardíaco.

Otros estudios indican que la fisetina posee propiedades citoprotectoras debido a una actividad antioxidante directa del compuesto, además de incrementar antioxidantes intracelulares (Naeimi & Alizadeh, 2017; Hassan *et al.*, 2022). Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por Althunibat *et al.*, (2019), quienes demostraron que el tratamiento con fisetina durante 6 semanas también contribuyó a un aumento en los niveles de GSH, lo cual atenuó la lesión cardíaca y la peroxidación lipídica en el corazón de ratas con diabetes. Asimismo, Ehren & Maher, (2013) demostraron en células nerviosas del hipocampo que los efectos de la fisetina sobre los niveles de GSH están mediados, en parte, por su capacidad para activar o aumentar los niveles de Nrf2 y ATF4, factores de transcripción que regulan la expresión de enzimas antioxidantes, incluidas las involucradas en la síntesis de GSH. Por lo tanto, nuestros resultados demuestran el potencial de la fisetina para restablecer el equilibrio redox, lo cual puede sugerir nuevas vías de estudio para la prevención y el tratamiento de las complicaciones diabéticas.

Conclusión

Nuestros resultados muestran que el tratamiento con fisetina atenuó significativamente los efectos metabólicos adversos de la diabetes al reducir los niveles de glucosa en sangre y mejorar la ganancia de peso corporal en ratas con diabetes experimental. Además, se observó un aumento en la proporción de GSH/GSSG en el tejido cardíaco, lo que sugiere una mejora del estado redox y una disminución del estrés oxidativo.

A pesar de que las investigaciones indican que la suplementación con fisetina podría representar una alternativa terapéutica en condiciones de diabetes, es crucial subrayar que todavía se requieren más estudios, incluyendo ensayos clínicos en seres humanos, para corroborar estos hallazgos.

Referencias

- Abukhalil, M. H., Althunibat, O. Y., Aladaileh, S. H., Al-Amarat, W., Obeidat, H. M., Al-khawalde, A. A. A., Hussein, O. E., Alfwuaires, M. A., Algefare, A. I., Alanazi, K. M., Al-Swailmi, F. K., Arab, H. H., & Mahmoud, A. M. (2021). Galangin attenuates diabetic cardiomyopathy through modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111410. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111410>
- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- 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*, 29(1), 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.jps.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>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Barteková, M., Adameová, A., Görbe, A., Ferenczyová, K., Pecháňová, O., Lazou, A., Dhalla, N. S., Ferdinand, P., & Giricz, Z. (2021). Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free radical biology & medicine*, 169, 446–477. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045>
- Bhatti, J. S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I. S., Navik, U., Khullar, N., Kumar, S., Bhatti, G. K., & Reddy, P. H. (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free radical biology & medicine*, 184, 114–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>

- Bravo-Sánchez, E., Peña-Montes, D., Sánchez-Duarte, S., Saavedra-Molina, A., Sánchez-Duarte, E., & Montoya-Pérez, R. (2021). Effects of Apocynin on Heart Muscle Oxidative Stress of Rats with Experimental Diabetes: Implications for Mitochondria. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 335. <https://doi.org/10.3390/antiox10030335>
- Caturano, A., Rocco, M., Tagliaferri, G., Piacevole, A., Nilo, D., Di Lorenzo, G., Iadicicco, I., Donnarumma, M., Galiero, R., Acierno, C., Sardu, C., Russo, V., Vetrano, E., Conte, C., Marfella, R., Rinaldi, L., & Sasso, F. C. (2025). Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: From Pathophysiology to Lifestyle Modifications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(1), 72. <https://doi.org/10.3390/antiox14010072>
- Dawi, J., Misakyan, Y., Affa, S., Kades, S., Narasimhan, A., Hajjar, F., Besser, M., Tumanyan, K., & Venketaraman, V. (2024). Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *Biomedicines*, 13(1), 18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010018>
- Delalat, S., Sultana, I., Osman, H., Sieme, M., Zhazykbayeva, S., Herwig, M., Budde, H., Kovács, Á., Kaçmaz, M., Göztepe, E., Borgmann, N., Shahriari, G., Sasko, B., Wintrich, J., Haldenwang, P., Schmidt, W. E., Fenske, W., Khan, M., Jaquet, K., ... Hamdani, N. (2025). Dysregulated inflammation, oxidative stress, and protein quality control in diabetic HFpEF: Unraveling mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovascular Diabetology*, 24(1), 211. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02734-4>
- Dilworth, L., Stennett, D., Facey, A., Omoruyi, F., Mohansingh, S., & Omoruyi, F. O. (2024). Diabetes and the associated complications: The role of antioxidants in diabetes therapy and care. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 181, 117641. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117641>
- DLudla, P. V., Muller, C. J., Louw, J., Joubert, E., Salie, R., Opoku, A. R., & Johnson, R. (2014). The cardioprotective effect of an aqueous extract of fermented rooibos (*Aspalathus linearis*) on cultured cardiomyocytes derived from diabetic rats. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 21(5), 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.10.029>
- Ehren, J. L., & Maher, P. (2013). Concurrent regulation of the transcription factors Nrf2 and ATF4 mediates the enhancement of glutathione levels by the flavonoid fisetin. *Biochemical pharmacology*, 85(12), 1816–1826. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.04.010>
- El-Shafey, M., El-Agawy, M. S. E.-D., Eldosoky, M., Ebrahim, H. A., Elsherbini, D. M. A., El-Sherbiny, M., Asseri, S. M., & Elsherbiny, N. M. (2022). Role of Dapagliflozin and Liraglutide on Diabetes-Induced Cardiomyopathy in Rats: Implication of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 862394. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.862394>
- Federación Internacional de Diabetes. (2025, 3 julio). Datos y cifras sobre la diabetes | Federación Internacional de Diabetes. <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- Furman B. L. (2015). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols in pharmacology*, 70, 5.47.1–5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Gandhi, G. R., Vasconcelos, A. B. S., Wu, D. T., Li, H. B., Antony, P. J., Li, H., Geng, F., Gurgel, R. Q., Narain, N., & Gan, R. Y. (2020). Citrus Flavonoids as Promising Phytochemicals Targeting Diabetes and Related Complications: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*, 12(10), 2907. <https://doi.org/10.3390/nu12102907>
- Georgiou-Siafas, S. K., & Tsiftsoglou, A. S. (2023). The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(11), 1953. <https://doi.org/10.3390/antiox12111953>
- 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>
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Giustarini, D., Colombo, G., Garavaglia, M. L., Astori, E., Portinaro, N. M., Reggiani, F., Badalamenti, S., Aloisi, A. M., Santucci, A., Rossi, R., Milzani, A., & Dalle-Donne, I. (2017). Assessment of glutathione/glutathione disulphide ratio and S-glutathionylated proteins in human blood, solid tissues, and cultured cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 112, 360–375. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.008>

- 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>
- Jia, G., Hill, M. A., & Sowers, J. R. (2018). Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation research*, 122(4), 624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- Lv, S., Zhu, Z., & Xiao, H. (2025). Flavonoids and their metal complexes as potential agents for diabetes mellitus with future perspectives. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–31. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10408398.2025.2461238>
- Magalhães da, D. A., Kume, W. T., Correia, F. S., Queiroz, T. S., Allebrandt Neto, E. W., dos Santos, M. P., Kawashita, N. H., & de França, S. A. (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: A new proposal. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(1), e20180314. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>
- Matuz-Mares, D., Riveros-Rosas, H., Vilchis-Landeros, M. M., & Vázquez-Meza, H. (2021). Glutathione Participation in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1220. <https://doi.org/10.3390/antiox10081220>
- Mohyadini, M., Fahimi, A., Bathaei, S. Z., & Yaghooti, H. (2025). Ranolazine as a therapeutic agent for diabetic cardiomyopathy: reducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in type 2 diabetic rat model. *BMC pharmacology & toxicology*, 26(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00945-9>
- Naeimi, A. F., & Alizadeh, M. (2017). Antioxidant properties of the flavonoid fisetin: An updated review of in vivo and in vitro studies. *Trends in food science & technology*, 70, 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.10.003>
- Peng, H., Yuan, J., Wang, Z., Mo, B., Wang, Y., Wang, Y., & Wang, Q. (2024). NR4A3 prevents diabetes induced atrial cardiomyopathy by maintaining mitochondrial energy metabolism and reducing oxidative stress. *EBioMedicine*, 106, 105268. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105268>
- Peng, M., Fu, Y., Wu, C., Zhang, Y., Ren, H., & Zhou, S. (2022). Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
- Prasath, G. S., & Subramanian, S. P. (2011). Modulatory effects of fisetin, a bioflavonoid, on hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in hepatic and renal tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 668(3), 492–496. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.021>
- 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>
- Prasath, G. S., Sundaram, C. S., & Subramanian, S. P. (2013). Fisetin averts oxidative stress in pancreatic tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrine*, 44(2), 359–368. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9866-x>
- Rahman, I., Kode, A., & Biswas, S. K. (2006). Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature protocols*, 1(6), 3159–3165. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.378>
- Rizza, V., Tondi, L., Patti, A. M., Cecchi, D., Lombardi, M., Perone, F., Ambrosetti, M., Rizzo, M., Cianflone, D., & Maranta, F. (2024). Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, imaging assessment and therapeutical strategies. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, 23, 200338. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200338>
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Lernmark, Å., Metzger, B. E., Nathan, D. M., & Kirkman, M. S. (2023). Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 46(10), e151–e199. <https://doi.org/10.2337/dci23-0036>
- Sekhar, R. V., McKay, S. V., Patel, S. G., Guthikonda, A. P., Reddy, V. T., Balasubramanyam, A., & Jahoor, F. (2011). Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes care*, 34(1), 162–167. <https://doi.org/10.2337/dc10-1006>

- Singh, H., Singh, R., Singh, A., Singh, H., Singh, G., Kaur, S., & Singh, B. (2023). Role of oxidative stress in diabetes-induced complications and their management with antioxidants. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 130(6), 616–641. <https://doi.org/10.1080/13813455.2023.2243651>
- 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., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Sok Yen, F., Shu Qin, C., Tan Shi Xuan, S., Jia Ying, P., Yi Le, H., Damarajan, T., Gunasekaran, B., & Salvamani, S. (2021). Efectos hipoglucémicos de los flavonoides vegetales: una revisión. *Medicina complementaria y alternativa basada en la evidencia: eCAM*, 2021, 2057333. <https://doi.org/10.1155/2021/2057333>
- Song, F., Mao, Y.-J., Hu, Y., Zhao, S.-S., Wang, R., Wu, W.-Y., Li, G.-R., Wang, Y., & Li, G. (2022). Acacetin attenuates diabetes-induced cardiomyopathy by inhibiting oxidative stress and energy metabolism via PPAR- α /AMPK pathway. *European Journal of Pharmacology*, 922, 174916. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174916>
- Tan, M., Yin, Y., Ma, X., Zhang, J., Pan, W., Tan, M., Zhao, Y., Yang, T., Jiang, T., & Li, H. (2023). Glutathione system enhancement for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis. *Cell death & disease*, 14(2), 131. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05645-y>
- Tan, Y., Zhang, Z., Zheng, C., Wintergerst, K. A., Keller, B. B., & Cai, L. (2020). Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: Preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews. Cardiology*, 17(9), 585–607. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2>
- Xu, N., Liu, S., Zhang, Y., Chen, Y., Zuo, Y., Tan, X., Liao B., Li P. & Feng, J. (2023). Oxidative stress signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and the potential therapeutic role of antioxidant naringenin. *Redox Report*, 28(1). <https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2246720>
- Zou, T. F., Liu, Z. G., Cao, P. C., Zheng, S. H., Guo, W. T., Wang, T. X., Chen, Y. L., Duan, Y. J., Li, Q. S., Liao, C. Z., Xie, Z. L., Han, J. H., & Yang, X. X. (2023). Fisetin treatment alleviates kidney injury in mice with diabetes-exacerbated atherosclerosis through inhibiting CD36/fibrosis pathway. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(10), 2065–2074. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01106-6>