

# Nanopartículas de metal como antidiabéticos indirectos: ¿Una nueva solución?

*Metal nanoparticles as indirect antidiabetics: a new solution?*

 Andrea Pinzón MD. MSc.<sup>1,2</sup>  Alicia Morocho MD. MSc.<sup>2</sup>  Cristóbal Espinoza MD. MSc.<sup>2\*</sup>  Ronal Aldaz MD.<sup>2</sup>  María Paula Calderón MD.<sup>2</sup>  Melina Goyes MD. MSc.<sup>2</sup>  Zoila del Cisne Espinoza Inv.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinadora de prácticas preprofesionales, Escuela de Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Católica del Ecuador- Sede Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”. República del Ecuador. Correo electrónico: [crisocristocristobal@hotmail.com](mailto:crisocristocristobal@hotmail.com)

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706579>

## Resumen

La diabetes mellitus (DM) es, probablemente, una de las condiciones que ha recibido más atención en relación a la aplicación de la nanotecnología. Se ha propuesto la posibilidad de utilizar las nanopartículas (NP), no sólo como medio de transporte para fármacos antidiabéticos, sino como un agente terapéutico independiente. Diferentes minerales han sido asociados con la homeostasis de la glucosa, incluyendo al zinc, el vanadio, el selenio, y el litio. Estos metales actúan como cofactores en muchas reacciones enzimáticas y diferentes estudios han señalado su impacto en los trastornos del metabolismo de la glucosa. En este sentido, se ha investigado la posibilidad de agregar los metales antes mencionados en las NP, además de las drogas convencionalmente utilizadas, con la intención de verificar si su impacto en el perfil glucometabólico es lo suficiente bueno como para volver esta práctica algo rutinario. El objetivo de esta revisión es evaluar el papel de las NP con aditivos metálicos en el curso natural de la DM y la mejoría del perfil glicémico.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus, nanotecnología, nanopartículas, metales, fármacos antidiabéticos.

## Abstract

Diabetes mellitus (DM) is probably one of the conditions that has garnered the most attention regarding the application of nanotechnology. The possibility of utilizing nanoparticles (NP), not only as a form of transportation of antidiabetic drugs, but also as independent therapeutic agents, has been proposed. Various minerals have been associated with glucose homeostasis, including zinc, vanadium, selenium, and lithium. These metals act as cofactors in many enzymatic reactions, and several studies have highlighted their impact in the disorders of glucose metabolism. Thus, the possibility of adding these metals to NP along with antidiabetic drugs has been explored, aiming to verify if their impact in the glucometabolic profile is good enough to make this a routine practice. The objective of this review is to evaluate the role of NP with metallic additives in the natural course of DM and improvements of the glycemic profile.

**Keywords:** Diabetes mellitus, nanotechnology, nanoparticles, antidiabetic drugs.

# Introducción

La medicina, como cualquier ciencia, está en constante evolución y adaptación, con la finalidad de ofrecer los mejores resultados posibles. Desde los estudios iniciales sobre nanotecnología en la década de los 90, el gremio médico ha observado con sumo interés los avances en este relativamente joven campo de investigación<sup>1</sup>. La aplicabilidad de la nanotecnología a la medicina creció significativamente con el tiempo, pasando por la tecnología biomédica, procedimientos diagnósticos, la farmacología y la terapéutica, por mencionar algunos<sup>2</sup>. En la última década las investigaciones y el interés por la nanotecnología han crecido significativamente debido a las soluciones que la misma ofrece para condiciones como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), y el cáncer, que en cualquier otro contexto serían virtualmente imposibles<sup>3</sup>.

La DM es, probablemente, una de las condiciones que ha recibido más atención en relación a la aplicación de la nanotecnología. Por ejemplo, la nanotecnología ha permitido desarrollar implantes con función de sensado de glucosa, evitando la necesidad de utilizar los métodos tradicionales que resultan molestos para los pacientes<sup>4</sup>. Asimismo, algunos autores han logrado desarrollar sistemas de administración de insulina sensibles a los niveles de glicemia. Lo anterior permite administrar una dosis proporcional a los requerimientos, mimetizando el funcionalismo pancreático<sup>5</sup>. En otro orden de ideas, también se ha logrado desarrollar nanopartículas (NP) que permiten la administración por vía oral de la insulina y otros antidiabéticos como los análogos del GLP-1, prescindiendo de la administración parenteral, la cual resulta poco apetecible para muchos pacientes<sup>6,7</sup>.

No conforme con lo anterior, algunos autores han propuesto la posibilidad de utilizar las NP no sólo como medio de transporte, sino como un agente terapéutico independiente. Diferentes minerales han sido asociados con la homeostasis de la glucosa, incluyendo al zinc (Zn), el vanadio (Vn), el selenio (Se) y el litio (Lt)<sup>8</sup>. Estos metales actúan como cofactores en muchas reacciones enzimáticas y diferentes estudios han señalado su impacto en los trastornos del metabolismo de la glucosa<sup>8</sup>. En este sentido, se ha investigado la posibilidad de agregar los metales antes mencionados en las NP, además de las drogas convencionalmente utilizadas, con la intención de verificar si su impacto en el perfil glucometabólico es lo suficiente bueno como para volver esta práctica algo rutinario<sup>9</sup>. El objetivo de esta revisión es evaluar el impacto de las NP con aditivos metálicos en el curso natural de la DM y la mejoría del perfil glicémico.

## **Nanomateriales y metales esenciales: una nueva alternativa terapéutica**

Es bien reconocido que ciertos metales son utilizados como cofactores para el correcto funcionamiento de incontables enzimas. Diferentes estudios han señalado que la presencia

de estos metales influye directamente en la homeostasis de vías metabólicas<sup>10</sup>. Además, la disponibilidad de diferentes metales influye en la capacidad de estabilizar radicales libres por parte de los sistemas antioxidantes. Por tal motivo, la disrupción en la homeostasis de los iones metálicos como el hierro (Fe), cobre (Cu), cromo (Cr) y el cobalto (Co) puede conllevar a un estado de estrés oxidativo exacerbado<sup>11</sup>. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) puede conllevar a peroxidación lipídica, modificación de la estructura de proteínas y daño en el ADN<sup>12</sup>. En este sentido, un cuerpo sustancioso de evidencia ha demostrado que el estrés oxidativo está estrechamente relacionado con la aparición de enfermedades crónicas como la DM<sup>13</sup>.

Las investigaciones actuales sugieren que las NPM poseen propiedades antidiabéticas de acuerdo con lo evaluado en modelos animales<sup>14</sup>. Se presume que el potencial antidiabético de las NPM está relacionado con la regulación de la secreción de insulina y modificación del perfil lipídico; asimismo, se ha encontrado que marcadores de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis pancreática tienden a disminuir al implementar este modelo de NP<sup>14</sup>. En este sentido, diferentes autores han buscado evaluar los efectos antidiabéticos de diferentes agentes metálicos en diferentes estados de oxidación, tales como el oro (Au), plata (Ag), Se y Zn<sup>15</sup>.

En ese orden de ideas, Alkaladi y cols.<sup>16</sup> estudiaron el efecto hipoglicemiante de NP de óxido de Zn y NP de Ag en comparación con el tratamiento con insulina en ratones con diabetes inducida por estreptozocina (RDIE). El análisis bioquímico mostró que los dos modelos de NP tuvieron un efecto hipoglicemiante significativo, pero este no era capaz de alcanzar niveles de euglicemia. Se propuso que los mecanismos moleculares estaban probablemente relacionados con un incremento en la secreción de insulina y una mayor actividad de la glucocinasa hepática. Otros autores administraron NP con óxido de Zn a razón de 1,3 y 10 mg/kg y encontraron que todas las dosis eran igualmente efectivas en producir un efecto hipoglicemiante, pero solo la dosis más alta era capaz de incrementar significativamente los niveles plasmáticos de insulina. Además, se reportó una disminución significativa de los niveles plasmáticos de triacilglicéridos (TAG) y ácidos grasos libres<sup>17</sup>.

De la misma manera, otro grupo de investigadores encontró que las NP con óxido de Zn es capaz de restaurar la función y estructura de las células  $\beta$ , así como también era capaz de mejorar otros parámetros de disfunción pancreática que resultan en mejoría de la homeostasis de la glucosa. Además, al combinar las NP con óxido de Zn con inhibidores de la DPP-4, los efectos terapéuticos se potenciaron de forma significativa<sup>18</sup>. De la misma manera, Siddiqui y cols.<sup>19</sup> encontraron que al administrar NP con óxido de Zn en ratones diabéticos los niveles de glucosa tendieron a disminuir un 39,74%, un resultado excelente al compararlo con la reducción del 48% por parte del grupo tratado con insulina. Asimismo, un tercer grupo fue tratado con la mitad de la dosis convencional de insulina y la mitad de NP con óxido

de Zn, en donde se encontró una reducción de los niveles de glucosa del 38,78% y un riesgo significativamente menor de hipoglicemia<sup>19</sup>.

Por otro lado, El-Borady y cols.<sup>20</sup> desarrollaron una NP con Se para evaluar los efectos en los niveles de glicemia e insulina plasmática en RDIE. Se procedió a administrar 0,5 mg/ml de NP de Se por 7 días. Los resultados arrojaron que la administración de NP de Se redujeron significativamente la hiperglicemia, incrementaron los niveles plasmáticos y pancreáticos de insulina y restauraron el daño tisular pancreático. Además, se encontró un incremento en la actividad de la glutatión peroxidasa, así como un incremento en los niveles plasmáticos de glutatión, sugiriendo una posible mejoría en el perfil oxidativo deletéreo inducido por la DM. Asimismo, Al-Quraishy y cols.<sup>21</sup> encontraron que al administrar NP de Se en RDIE el perfil glicémico tendía a mejorar significativamente tras 28 días de tratamiento. En adición, también se encontró una mejoría importante en los marcadores de función renal y hepática, en conjunto con una disminución significativa del colesterol total y TAG circulantes.

Otro grupo de investigadores diseñó una NP estabilizada con quitosán y Se, no sólo para analizar su efecto hipoglicemante sino también un potencial efecto cardioprotector y hepatoprotector<sup>22</sup>. Típicamente, los RDIE tienden a presentar un incremento en los marcadores inflamatorios y oxidativos, lo cual suele inducir cardiomiopatía murina y daño hepático considerable<sup>23,24</sup>. Los autores subdividieron la población a estudiar en 3 grupos que recibieron NP de Se, metformina y una combinación de los dos anteriores. Aunque la mejoría en el perfil glicémico e insulínico fue más significativa en el grupo de terapia dual, el hallazgo más relevante fue que se encontró un retraso importante en la progresión del daño cardíaco y hepático, sugiriendo un fenómeno histoprotector por parte de la terapia combinada<sup>22</sup>.

Por otra parte, BarathManiKanth y cols.<sup>25</sup> buscaron analizar los efectos beneficiosos de las NP modificadas con Au. Los análisis sanguíneos demostraron que el grupo tratado con NP de Au tenía mejor perfil oxidativo en comparación con el grupo control, lo cual resultó en menor peroxidación lipídica y generación de ERO. Concomitantemente, el grupo tratado con NP de Au mostró un mejor control glicémico que los ratones no tratados, señalando que las NP de Au mejoran la homeostasis de la glucosa a través de mecanismos relacionados con el perfil oxidativo. En efecto, un cuerpo importante de evidencia sustenta que el estrés oxidativo participa activamente en la aparición de la DM y que su reversión suele mejorar, hasta cierto punto, las alteraciones metabólicas inherentes a la DM<sup>26</sup>.

De la misma manera, Venkatachalam y cols.<sup>27</sup> sintetizaron una NP de Au en asociación con ácido propanoico, obteniendo NP de Au funcionales entre 12 y 41 nm. Estas NP fueron administradas en ratones albinos con diabetes inducida por alloxan a razón de 0,25, 0,5, 0,75 y 1 mg/kg de peso durante un periodo de 28 días. Los niveles de

glucosa, colesterol y TAG disminuyeron significativamente en los grupos que recibieron una dosis igual o mayor a 0,5 mg/kg de peso; y los niveles plasmáticos de insulina también mejoraron significativamente. Los autores además reportaron que este grupo de NP presentó una capacidad inhibitoria importante de la tirosina fosfatasa 1B, lo cual podría explicar en parte los beneficios obtenidos. Además, Edrees y cols.<sup>28</sup> encontraron que las NP de Au con un tamaño de 10 nm eran capaces de mejorar el perfil glicémico, así como también los niveles de citocinas proinflamatorias. En el mismo estudio se reportó que los niveles de urea y creatinina tendían a mejorar con la administración de NP de Au, señalando un posible efecto renoprotector.

En relación a las NP con Ag, recientemente se publicó un meta-análisis que incluyó 5 estudios en animales diabéticos. Se concluyó que a pesar de que los niveles de glucosa en ayuno tendían a mejorar de forma significativa en los grupos tratados con NP de Ag, los niveles plasmáticos de insulina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratado. Lo anterior sugiere que la implementación de NP de Ag tiende a generar un efecto hipoglicemante sin participar activamente en el perfil de síntesis y secreción de insulina. El meta-análisis concluyó que los efectos antidiabéticos de las NP de Ag podrían ser implementadas en futuros tratamientos, pero que se requieren de más investigaciones para determinar su viabilidad en modelos humanos<sup>29</sup>.

## Conclusión

En la actualidad, la nanotecnología está rediseñando prácticamente todas las áreas de interés en la medicina, pasando por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos hasta la monitorización de los pacientes. La aplicabilidad de la nanotecnología en la DM ha recibido especial atención, logrando alcanzar metas que se creían imposibles, como la administración enteral de insulina. La utilización de NP ha permitido que la terapia contra la DM evolucione en términos farmacocinéticos; sin embargo, corrientes actuales indican que las NP *per se* son capaces de inducir efectos antidiabéticos, sumados a los ofrecidos por los medicamentos transportados. En efecto, se ha demostrado que las NP asociadas a compuestos metálicos como el Zn, Se, Ag y Au tienen, en cierta medida, efectos hipoglicemiantes y antioxidantes beneficiosos para el paciente con DM. Aunque existe un cuerpo importante de evidencia en relación a las NP con metales, se requieren de más investigaciones para determinar cuál metal, o combinación de metales, ofrece el mejor perfil de beneficios para asociarlo con las terapias convencionales y obtener el mejor resultado posible. Hasta entonces, la terapia mediada por NP se queda en el transporte selectivo de medicamentos con la esperanza de evolucionar a formar parte de la terapéutica en sí misma.

# Referencias

1. Mg K, V K, F H. History and Possible Uses of Nanomedicine Based on Nanoparticles and Nanotechnological Progress. *J Nanomedicine Nanotechnol* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 27]; 06(06). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/history-and-possible-uses-of-nanomedicine-based-on-nanoparticles-and-nanotechnological-progress-2157-7439-1000336.php?aid=63383>
2. Owen A, Dufès C, Moscatelli D, Mayes E, Lovell JF, Katti KV, et al. The application of nanotechnology in medicine: treatment and diagnostics. *Nanomed*. 2014 Jul; 9(9):1291–4.
3. Singh AP, Biswas A, Shukla A, Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Aug 30;4:33.
4. Cash KJ, Clark HA. Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. *Trends Mol Med*. 2010 Sep 23; 16(12):584–93.
5. Volpatti LR, Matranga MA, Cortinas AB, Delcassian D, Daniel KB, Langer R, et al. Glucose-Responsive Nanoparticles for Rapid and Extended Self-Regulated Insulin Delivery. *ACS Nano*. 2020 Jan 28; 14(1):488–97.
6. Fonte P, Araújo F, Reis S, Sarmento B. Oral Insulin Delivery: How Far Are We? *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Mar 1; 7(2):520–31.
7. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmento B. Oral Delivery of Glucagon-Like Peptide-1 and Analogs: Alternatives for Diabetes Control? *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Nov 1; 6(6):1486–97.
8. Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr*. 2010 Dec 19;2:70.
9. Simos YV, Spyrou K, Patila M, Karouta N, Stamatis H, Gournis D, et al. Trends of nanotechnology in type 2 diabetes mellitus treatment. *Asian J Pharm Sci*. 2021 Jan; 16(1):62–76.
10. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 Jun 23; 12(6):1864.
11. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011 May 10; 283(2–3):65–87.
12. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 28; 22(9):4642.
13. H K, N K, M M, Ta M. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 29];2010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182627/>
14. Martínez-Esquivias F, Guzmán-Flores JM, Pérez-Larios A, Rico JL, Becerra-Ruiz JS. A Review of the Effects of Gold, Silver, Selenium, and Zinc Nanoparticles on Diabetes Mellitus in Murine Models. *Mini-Rev Med Chem*. 21(14):1798–812.
15. Azlan AYHN, Katas H, Busra MFM, Salleh NAM, Smandri A. Metal nanoparticles and biomaterials: The multipronged approach for potential diabetic wound therapy. *Nanotechnol Rev*. 2021 Jan 1; 10(1):653–70.
16. Alkaladi A, Abdelazim AM, Afifi M. Antidiabetic Activity of Zinc Oxide and Silver Nanoparticles on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci*. 2014 Feb; 15(2):2015–23.
17. Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Type 1 and 2 diabetic rats. *Nanomed*. 2014 Jan; 9(1):89–104.
18. El-Gharbawy RM, Emara AM, Abu-Risha SES. Zinc oxide nanoparticles and a standard antidiabetic drug restore the function and structure of beta cells in Type-2 diabetes. *Biomed Pharmacother*. 2016 Dec 1; 84:810–20.
19. Siddiqui SA, Or Rashid MdM, Uddin MdG, Robel FN, Hossain MS, Haque MdA, et al. Biological efficacy of zinc oxide nanoparticles against diabetes: a preliminary study conducted in mice. *Biosci Rep*. 2020 Apr 7; 40(4):BSR20193972.
20. El-Borady OM, Othman MS, Atallah HH, Moneim AEA. Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *Heliyon* [Internet]. 2020 May [cited 2022 May 31]; 6(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264054/>
21. Al-Quraishy S, Dkhil MA, Abdel Moneim AE. Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Nanomedicine*. 2015 Oct 29; 10:6741–56.
22. De Blasio MJ, Huynh N, Deo M, Dubrana LE, Walsh J, Willis A, et al. Defining the Progression of Diabetic Cardiomyopathy in a Mouse Model of Type 1 Diabetes. *Front Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 31]; 11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00124>
23. Yazdi HB, Hojati V, Shiravi A, Hosseinian S, Vaezi G, Hadjzadeh MAR. Liver Dysfunction and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Protective Role of Artemisia Turanica. *J Pharmacopuncture*. 2019 Jun; 22(2):109–14.
24. Mohamed AAR, Khater SI, Hamed Arisha A, Metwally MMM, Mostafa-Hedeab G, El-Shetry ES. Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL-pathway. *Gene*. 2021 Feb 5; 768:145288.
25. BarathManiKanth S, Kalishwaralal K, Sriram M, Pandian SRK, Youn H seop, Eom S, et al. Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *J Nanobiotechnology*. 2010 Jul 14; 8:16.
26. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
27. Venkatachalam M, Govindaraju K, Mohamed Sadiq A, Tamilselvan S, Ganesh Kumar V, Singaravelu G. Functionalization of gold nanoparticles as antidiabetic nanomaterial. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013 Dec; 116:331–8.
28. Edrees HM, Elbehiry A, Elmosaad YM. Hypoglycemic and Anti-Inflammatory Effect of Gold Nanoparticles in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes in Experimental Rats. *Int J Diabetes Res*. 2017; 6(1):16–23.
29. Torabian F, Akhavan Rezayat A, Ghasemi Nour M, Ghorbanzadeh A, Najafi S, Sahebkar A, et al. Administration of Silver Nanoparticles in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis on Animal Studies. *Biol Trace Elem Res*. 2022 Apr; 200(4):1699–709.