



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE BIOLOGÍA

**EFICACIA DE LA NARINGENINA EN LA REGULACIÓN
DE GLUCOSA Y PERFIL LIPÍDICO EN MODELOS
ANIMALES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIÓLOGA

PRESENTA

Yolanda Ramos Hernández

Directora: Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez

Asesor: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

Asesor: Dr. Edelmiro Santiago Osorio

Sinodal: Dra. Juana Rosado Pérez

Sinodal: Mtro. Armando Cervantes Sandoval

Ciudad de México a noviembre del 2022



FES
ZARAGOZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A la UNAM por la formación recibida y por darme la oportunidad de titularme después de tantos años.

A la Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez por su orientación, dedicación y apoyo incondicional durante todos los pasos para la realización de todo este proyecto.

Al Dr. Edelmiro Santiago Osorio por su apoyo y orientación durante la elaboración de la tesis.

Al Doctor Víctor Manuel Mendoza Núñez por su invaluable asesoría, por su paciencia y tiempo dedicado para la realización y culminación de este proyecto.

Agradezco a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

Dedicatorias

A Dios por todo lo brindado y por esta nueva etapa de mi vida.

A mi esposo por su amor, apoyo incondicional, por los hermosos momentos juntos y esa paciencia.

Te amo.

A mis hijos que son el motor de mi vida, los amo con todo el corazón. Paulina y Sergio.

A mis papitos y hermanos, por la educación recibida en casa y por su gran amor.

A mis suegros por el aprendizaje que llevo a su lado.

A mis primos Sergio, Ángel, Ramiro, Brenda, Meliton por la infancia que tuvimos juntos y porque he aprendido mucho sobre el amor incondicional.

Índice

I. Resumen.....	1
Abstract.....	2
II. Introducción.....	3
III. Marco Teórico	4
III.1. Revisión sistemática	4
III.1.1. Etapas de la revisión sistemática	4
III.1.2. Revisión sistemática en animales	7
III.2. Sesgos.....	8
III.3. Meta-análisis.....	11
III.4. Diabetes Mellitus	14
III.4.1. Definición y clasificación de Diabetes	14
III.4.2. Definición de Diabetes Mellitus tipo 2.....	16
III.4.3. Fisiopatología de Diabetes Mellitus tipo 2.....	17
III.4.4. Perfil lipídico.....	22
III.4.5. Diabetes a nivel mundial.....	26
III.4.5.1. Diabetes Mellitus en México.....	26
III.4.6. Tratamiento farmacológico	28
III.4.7. Tratamiento naturista	29
III.5 Modelos animales.....	31
III.6 Flavonoides	33
III. 6.1 Clasificación de flavonoides.....	34
III.6.2 Naringenina	36
III.7. Revisiones sistemáticas sobre el efecto de la administración de naringenina en el control diabético en modelo de roedores.....	39
IV. Planteamiento del problema.....	41
V. Objetivo.....	42
VI. Material y Métodos.....	43
VI.1. Diseño de investigación.....	43
VI.2. Estrategia de búsqueda.....	43
VI.3. Criterios de elegibilidad	44
VI.3.1. Criterios de inclusión.....	44
VI.3.2. Criterios de exclusión.....	45

VI.4. Selección de los estudios	45
VI.5. Extracción de datos	46
VI.6. Evaluación de la calidad.....	46
VI.7. Análisis estadístico y síntesis de datos	46
VII. Resultados.....	47
VII.1. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)	49
VII.2. Análisis cualitativo	51
VII.2.1. Efecto de naringenina sobre control glucémico	51
VII.2.2. Efecto de naringenina sobre Hb1Ac	51
VII.2.3. Efecto de naringenina sobre Insulina.....	52
VII.2.4. Efecto de naringenina sobre colesterol.....	52
VII.2.5. Efecto de naringenina sobre triglicéridos	52
VII.2.6. Efecto de naringenina sobre HDL	53
VII.2.7. Efecto de naringenina sobre LDL.....	53
VII.2.8. Efecto de naringenina sobre VLDL	53
VII.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis).....	62
VII.3.1. Efecto de naringenina 50 mg/kg sobre concentración sanguínea de glucosa.....	62
VII.3.2. Efecto de naringenina 100 mg/kg sobre concentración sanguínea de glucosa.....	63
VII.3.3. Efecto de naringenina 100 mg/kg sobre concentración de insulina	64
VII.3.4. Efecto de naringenina sobre concentración sanguínea de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, VDL	65
VIII. Discusión	69
VIII.1. Análisis de la evidencia.....	69
VIII.2. Implicaciones en la práctica	72
VIII.3. Implicaciones en la investigación	72
VIII.4. Conflictos de intereses	72
IX. Conclusiones	73
X. Perspectivas	74
XI. Referencias.....	75
XII. Anexos	85

Abreviaturas

Apo B	Apolipoproteína B
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
EA	Efectos Aleatorios
EF	Efectos Fijos
ENSA	Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GLUT2	Transportador de Glucosa 2
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MA	Meta-análisis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRISMA.	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis)
SYRCLE	SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation
RS	Revisión Sistemática
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

I. Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica caracterizado por hiperglucemia crónica la cual se asocia con complicaciones como las micro y macroangiopatías. El tratamiento farmacológico alopático, puede tener efectos secundarios, por lo que se han propuesto tratamientos alternativos de tipo herbolario y naturista que podrían ser inocuos, entre los que destaca la naringenina, flavonoide con efecto antioxidante que se encuentra predominantemente en la toronja (pomelo) y en la naranja. En este sentido, la investigación es escasa y se encuentra en la etapa preclínica, de ahí la importancia de llevar a cabo una revisión sistemática, para justificar ensayos clínicos aleatorizados.

Objetivos: Presentar una síntesis de conocimiento referente a los efectos hipoglucemiantes de Naringenina en roedores con Diabetes Mellitus tipo 2, a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

Método: Se realizó una búsqueda en las plataformas de artículos científicos PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, LILACS, SciELO y TESIUNAM. En este sentido, las palabras clave y estrategias de búsqueda fueron: “*naringenina*” AND “*diabetes mellitus type 2*” AND “*animal*”. Se presenta una síntesis de diferencias significativas e intervalos de confianza al 95% (IC95%), para los estudios incluidos en el meta-análisis, considerando así la significancia estadística cuando “ $p < 0.05$ ”. Los datos fueron analizados con ayuda del software Review Manager 5.4.1. **Resultados:** Se encontraron 187 estudios; 10 en PubMed; 74 en Scopus; 3 en Web of Science; 42 ScienceDirect; 41 en LILACS; 9 en SciELO y 4 en TESIUNAM, de los cuales 17 cumplieron los criterios para el análisis cuantitativo (revisión sistemática) y 9 para el análisis cuantitativo (meta-análisis). De los estudios seleccionados 92 animales fueron tratados con dosis de 50 mg/kg de naringenina y de 25 animales con 100 mg/kg. Al respecto, se encontró una disminución estadísticamente significativa en la concentración de glucosa con la dosis de 100 mg/kg (-18.29 mg/dl [IC95% -27.73, -8.85], $p=0.0001$). Respecto al efecto sobre la concentración sanguínea de insulina encontró disminución significativa límite de (12.28 [IC95% -1.46, 26.02], $p=0.08$). En cuanto al perfil lipídico se observó disminución estadísticamente significativa en colesterol total (13.70 mg/dl [IC95% -20.89, -6.57], $p < 0.05$), LDL (-18.47 mg/dl [IC95% -25.47, -11.71], $p < 0.00001$), VDL (-5.66 mg/dl [IC95% -8.35, -2.98], $p < 0.0001$); triglicéridos (-8.46 mg/dl [IC95% -11.52, -5.40], $p < 0.0001$), aunado a un incremento de HDL (11.51 mg/dl [IC95% 7.46, 15.57], $p < 0.00001$). **Conclusiones:** Los resultados sugieren que la administración de naringenina en roedores tiene un efecto hipoglucemiante e hipolipídico, lo cual justifica la realización de ensayos clínicos.

Palabras clave: naringenina, animales, Diabetes Mellitus tipo 2

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia which is associated with complications such as micro and macroangiopathies. Allopathic drug treatment can have side effects, which is why alternative herbal and naturopathic treatments have been proposed that could be harmless, among which naringenin stands out, a flavonoid with an antioxidant effect that is found predominantly in grapefruit and in the orange. In this sense, the research is scarce and is in the preclinical stage, hence the importance of carrying out a systematic review, to justify randomized clinical trials. **Objective:** To present a synthesis of knowledge regarding the hypoglycemic effects of Naringenin in rodents with type 2 diabetes mellitus, through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** A search was carried out on the scientific article platforms PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, LILACS, SciELO and TESIUNAM. In this sense, the keywords and search strategies were: "naringenin" AND "diabetes mellitus type 2" AND "animal". A summary of significant differences and 95% confidence intervals (95% CI) is presented for the studies included in the meta-analysis, thus considering statistical significance when " $p < 0.05$ ". Data were analyzed with the help of Review Manager 5.4.1 software. **Results:** A total of 187 studies were found, 10 in PubMed; 74 in Scopus; 3 in Web of Science; 42 in ScienceDirect; 41 in LILACS; 9 in SciELO and 4 in TESIUNAM, of which 17 met the criteria for quantitative analysis (systematic review) and 9 for quantitative analysis (meta-analysis). Of the selected studies, 92 animals were treated with 50 mg/kg doses of naringenin and 25 animals with 100 mg/kg. In this regard, a statistically significant decrease in glucose concentration was found with the 100 mg/kg dose (-18.29 mg/dl [95% CI -27.73, -8.85], $p = 0.0001$). Regarding the effect on blood insulin concentration, a borderline significant decrease of 12.28 [CI95% -1.46, 26.02, $p = 0.08$] was found. Regarding the lipid profile, a statistically significant decrease was observed in total cholesterol (13.70, CI95% -20.89, -6.57, $p < 0.05$), LDL (-18.47, CI95% -25.47, -11.71, $p < 0.00001$), VLDL (-5.66, CI95% -8.35, -2.98 $p < 0.0001$); triglycerides (-8.46, CI95% -11.52, -5.40, $p < 0.0001$), together with an increase in HDL (11.51, CI95% 7.46, 15.57, $p < 0.00001$). **Conclusions:** The results suggest that the administration of naringenin in rodents has a hypoglycemic and hypolipidic effect, which justifies conducting clinical trials.

Keywords: naringenin, animals, Diabetes Mellitus type 2.

II. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Diabetes Mellitus como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce la insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, lo que lleva a sufrir hiperglicemia y alteraciones en el metabolismo de lípidos. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, México ocupa el sexto lugar a nivel mundial de personas con diabetes. El tratamiento médico incluye la indicación de hipoglucemiantes orales o insulina. Al respecto, se ha reportado que alrededor del 30% de los diabéticos diagnosticados a quienes se les indica dichos fármacos no logra o mantiene un control glucémico y lipídico, recomendado por las normas internacionales, debido a la falta de adherencia terapéutica y algunas reacciones secundarias. Por tal motivo, se han propuesto tratamientos alternativos de tipo herbolario y naturista. Al respecto, a nivel mundial se utilizan plantas medicinales y frutos para el tratamiento de la Diabetes y pueden proporcionar una alternativa complementaria o sustitutiva a los fármacos alopáticos utilizados, entre los que destaca la naringenina; la cual es un flavonoide abundante en las plantas de los cítricos, tales como la toronja y naranja. En algunos estudios realizados con ratas diabéticas se ha demostrado un efecto hipoglucémico e hipolipídico tras la administración de naringenina a diferentes dosis, por lo cual, dada la vigencia de la Diabetes, es importante tener un conocimiento preciso sobre el efecto de la naringenina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos de los estudios preclínicos, el cual permita sustentar la realización de ensayos clínicos. En este sentido, una de las mejores estrategias metodológicas es la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis, acorde con los lineamientos internacionales PRISMA. Cabe mencionar como antecedente, que en la literatura se encontró una revisión sistemática sobre el efecto hipoglucemiante de naringenina en modelos animales con diabetes mellitus en la cual evalúan únicamente la glucosa, asimismo existe otra revisión sistemática donde evalúan el efecto cardioprotector de la naringenina, por tal motivo, el objetivo de la presente revisión sistemática es presentar una síntesis analítica cualitativa y cuantitativa (meta-análisis) sobre la eficacia de la naringenina en la regulación de glucosa y perfil lipídico en animales con diabetes tipo 2, acorde con la metodología PRISMA.

III. Marco Teórico

Este estudio se llevó a cabo acorde a la metodología internacional PRISMA, para revisiones sistemáticas, por tal motivo se inicia con un primer capítulo sobre los fundamentos y marco conceptual de revisiones sistemáticas y meta-análisis, con el propósito de dar a conocer el marco teórico con dicho enfoque. Posteriormente, se incluyen los capítulos referentes a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), fisiopatología, perfil lipídico, modelos animales, flavonoides, naringenina.

III.1. Revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas (RS) son estudios secundarios que buscan responder una pregunta de investigación para lo cual se realizan búsquedas exhaustivas de la evidencia disponible (estudios que hayan respondido a dicha pregunta de investigación) y sintetizan los resultados encontrados en dichas investigaciones, este procedimiento requiere de una metodología crítica, transparente y reproducible [1-4].

Las RS permiten estar actualizados sobre el conocimiento médico sintetizando la información científica, refuerzan los vínculos entre la investigación médica y la atención óptima a la salud de los pacientes, son necesarias para integrar eficientemente toda la información válida y proporcionar una base para tomar decisiones de manera racional y establecer cuándo pueden aplicarse los resultados de la investigación a los diferentes grupos de población, ámbitos y diferencias en el tratamiento (por ejemplo, en cuanto a dosis), y determinar dónde pueden variar significativamente los efectos [5].

III.1.1. Etapas de la revisión sistemática

1. Pregunta de investigación

Una vez que se logró identificar el tema de investigación, se debe expresar en forma de una pregunta clínica estructurada, la cual tiene que incluir el acrónimo PICO donde cada letra se refiere a un componente: población de pacientes o la enfermedad que se aborda

(P), intervenciones o exposición (I), comparación (C), resultado o criterio de valoración (O). De la pregunta PICO se debe elaborar el título, los objetivos (principal y específicos), las palabras clave, los criterios de inclusión y exclusión [6].

- **P:** Información sobre la población, con definición precisa de un grupo de participantes Edad, sexo, características definitorias de interés (a menudo enfermedad).
- **I:** Intervenciones (exposiciones): Informar dosis, frecuencia y duración.
- **C:** Informar claramente las intervenciones del grupo de comparación (control), atención habitual, el fármaco o el placebo. Informar claramente con qué se compara la intervención.
- **O:** Los resultados de la intervención que se evalúa: Mortalidad, la morbilidad, los síntomas o las mejoras en la calidad de vida, se deben especificar claramente [7].

2. Búsqueda bibliográfica

Se elegirán palabras clave o términos con distintas estrategias de búsqueda que se van a utilizar en los buscadores bibliográficos. La búsqueda se debe realizar en varias bases de datos (inicialmente se recomienda buscar en PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Scopus y WoS, posteriormente, la búsqueda se debe complementar con otras bases de datos —CINAHL, ClinicalTrials, etc.—). Las estrategias de búsqueda, fecha, buscador y resultados deben anotarse [6].

Una herramienta que complementa este método son los terminos MeSH (Medical Subject Headings), vocabulario controlado de la National Library of Medicine de Estados Unidos. Para mejorar la búsqueda se utilizan términos boléanos los cuales son *and* (y) para unir uno o más criterios, *or* (o) que se ocupa para incluir uno u otro término permitiendo lograr la búsqueda más amplia, *not* (no), que se utiliza para hacer una exclusión total del término que le sigue [8].

3. Selección de artículos

La selección de los artículos debe ser de acuerdo a los criterios de inclusión que se hayan establecido (población, tipos de investigación, variables que se recogerán, comparaciones, resultados). Para hacer la selección de los artículos se deben seguir las directrices PRISMA. El diagrama PRISMA (Figura III.1) se elaborará de acuerdo a la selección de artículos con los trabajos seleccionados y los excluidos (indicando el motivo de la exclusión) [6].

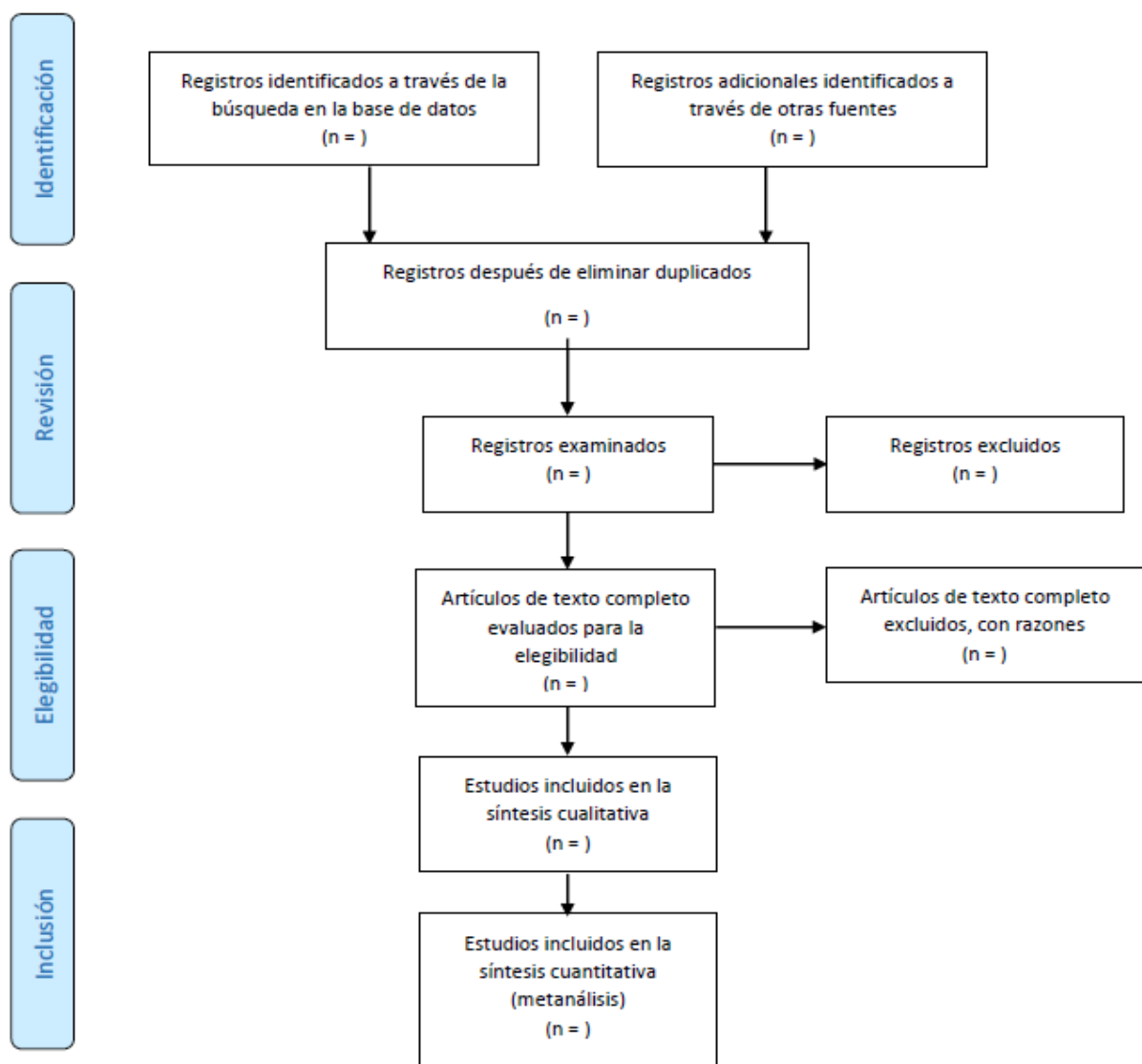


Figura III.1 Diagrama de flujo de PRISMA 2009. Tomado de: Moher *et al.* (2009) [9].

4. Extracción de los datos

Esta fase requiere la máxima fiabilidad de la información que se recoge de cada estudio seleccionado por lo que, es conveniente que la extracción de datos se haga en pares [3]. Se debe utilizar un formulario. Este formulario debe tener los aspectos más importantes de cada estudio, como fecha, procedencia y lugar de realización, y lo correspondiente a población, intervención o exposición y resultados [6].

5. Análisis de los resultados

Se debe centrar en explicar la causa de las diferencias observadas entre los estudios primarios de la RS y analizar las variaciones de diseño, población, intervención o exposición, así como los resultados de cada estudio, tratando de determinar si estas diferencias se deben al azar o si tienen una característica en común. Tras analizar los resultados, los autores realizan una síntesis cualitativa para poder proceder a su interpretación y obtener los resultados de la revisión. Además, en los casos en los que las características de los estudios primarios lo permitan y desde el punto de vista clínico, se debe realizar la síntesis cuantitativa o metaanálisis [6].

Cada día es más popular realizar revisiones sistemáticas en estudios preclínicos.

III.1.2. Revisión sistemática en animales

Antes de diseñar un nuevo experimento en animales, el análisis de los experimentos realizados previamente es primordial desde el punto de vista científico y ético, la cantidad máxima de información disponible puede derivarse de trabajos previos sobre el tema de investigación y sirve para evitar la duplicación innecesaria de experimentos. El método más adecuado para realizar este tipo de análisis es una revisión sistemática (RS) de la literatura [10].

Las RS apoyan la elección basada en evidencia de modelos animales proporcionando un panorama completo de los modelos utilizados hasta ahora, incluyendo sus respectivas ventajas y desventajas. Por lo tanto, proporcionan pruebas de qué modelo puede ser más adecuado para un nuevo experimento con animales, demostrando el alcance de la evidencia en campo y proporcionando información sobre qué preguntas deben ser abordadas [11,12], aunque no estén libres de sesgos, su propósito es reducirlo al estandarizar metas, objetivos y metodología [12].

Las RS de los estudios con animales pueden contribuir a [12.13]:

- 1) Mejorar la calidad metodológica de los experimentos.
- 2) Poder avanzar al modelo clínico en humanos.

Los ensayos clínicos de intervenciones novedosas no deben realizarse sin una evaluación rigurosa de los datos preclínicos [14] porque se investiga la seguridad y / o la eficacia de las intervenciones destinadas a ser utilizadas en seres humanos, además, que ayudan a desarrollar nuevos tratamientos para las enfermedades humanas [15-18, 10], en las RS se puede evaluar la validez interna y externa de cada estudio incluido y evaluar el sesgo de publicación que puede ayudar a predecir el resultado en el entorno clínico [14].

III.2. Sesgos

Los sesgos son errores sistemáticos o desviaciones de la verdad en los resultados que puede llevar a subestimar o sobrestimar el efecto de una intervención. Sin embargo, puede ayudar a explicar la variación de resultados de estudios independientes incluidos en una revisión sistemática [8].

La metodología para realizar RS de estudios sobre intervención animal está evolucionando actualmente, pero aún no está tan avanzado como la clínica. El Centro de Revisión Sistemática para Experimentación en animales de laboratorio (SYRCLE) presenta una herramienta RoB para estudios de animales: herramienta RoB de SYRCLE

(Cuadro III.1). Esta herramienta, basada en la herramienta Cochrane Collaboration RoB, tiene como objetivo evaluar la calidad metodológica y ha adaptado aspectos de los sesgos que son importantes en los experimentos con animales [19], a continuación, se presenta un cuadro con todos los dominios utilizados para la evaluación de riesgo de sesgo en animales.

Cuadro III.1 Herramienta de SYRCLE para evaluar el riesgo de sesgo.

ITEM	TIPO DE SESGO	DOMINIO	DESCRIPCIÓN DEL DOMINIO	PREGUNTA DE LOS AUTORES DE LA REVISIÓN
1	Sesgo de selección	Generación de secuencia	Describe los métodos utilizados, para generar la secuencia de asignación y hacer una evaluación de grupos comparables.	¿Fue la secuencia de asignación adecuada, y aplicada?
2	Sesgo de selección	Características de línea base	Describe todas las características de los animales, para poder comparar y saber si el grupo de intervención y control fueron similares al comienzo del experimento.	¿Fueron los grupos similares en línea de base o fueron ajustados para los factores de confusión en el análisis?
3	Sesgo de selección	Ocultamiento de la asignación	Describe el método utilizado para ocultar la asignación. Secuencia para determinar si podrían haberse previsto asignaciones de intervención antes o durante la división de animales.	¿Fue oculta la asignación?
4	Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Describe todas las medidas utilizadas para albergar a los animales.	¿Fueron los animales alojados al azar durante el experimento?
5	Sesgo de rendimiento	Cegado en los tratamientos	Describe todas las medidas utilizadas, para el ensayo ciego. Cuidadores e investigadores no deben saber sobre la intervención que recibió cada animal. Proporcione cualquier información relativa a si el cegamiento fue eficaz.	¿Fueron los cuidadores y / o investigadores cegados sobre la intervención que recibió cada animal durante el experimento?

Cuadro III.1 Continuación.

ITEM	TIPO DE SESGO	DOMINIO	DESCRIPCIÓN DEL DOMINIO	PREGUNTA DE LOS AUTORES DE LA REVISIÓN
6	Sesgo de deserción	Resultado de evaluación aleatorio	Describe la integridad de los datos para cada resultado principal, incluidas las deserciones y exclusiones del análisis. Indique si las deserciones y exclusiones fueron informadas (en comparación con el total de animales aleatorizados), las razones de deserciones o exclusiones, y cualquier reincorporación en los análisis para la revisión.	¿Fueron resultados incompletos? ¿Los datos se abordan adecuadamente?
7	Sesgo de deserción	Cegador de resultados	Describe todas las medidas utilizadas, para cegar el resultado. Los evaluadores no deben saber qué intervención recibió cada animal. Proporcione cualquier información relacionada para saber si el cegamiento fue efectivo	¿Fue cegado el evaluador de resultados?
8	Sesgo de deserción Desgaste	Datos de resultados incompletos	Describe los resultados principales, incluidas las deserciones y las exclusiones del análisis. Indique si las deserciones y las exclusiones fueron informadas, los números en cada grupo de intervención (en comparación con el total de animales aleatorizados), las razones de deserción o exclusiones, y cualquier reincorporación en los análisis para la revisión.	¿Fueron resultados incompletos? ¿Los datos se abordan adecuadamente?
9	Sesgo de notificación	Informes selectivos de resultados	Indique cómo se examinaron los resultados y lo que se encontró.	¿Son gratuitos los informes del estudio? informes selectivos de resultados
10	Otros	Otras fuentes de sesgo	Indique cualquier inquietud importante sobre este sesgo que no está cubierto por otros dominios en la herramienta.	¿Fue el estudio gratuito? ¿Qué otros problemas podrían resultar en un alto riesgo de sesgo?

Tomado y modificado de Hooijmans *et al.* (2014) [19].

Las preguntas de señalización de la herramienta SYRCLE se incluyen para ayudar al juicio. "Sí" indica bajo riesgo de sesgo (marcado de color verde); "No" indica alto riesgo de sesgo (marcado de color rojo); y "poco claro" indica un riesgo de sesgo poco claro (marcado de color amarillo). Si una de las preguntas de señalización se responde con "no", esto indica un alto riesgo de sesgo para esa entrada específica [1]. Para la evaluación de sesgo, se debe realizar por dos investigadores de manera independiente y ciega [20].

III.3. Meta-análisis

Cuando las RS tienen valores cuantitativos o cualitativos dicotómicos (vivo o muerto) y estos son susceptibles de ser comparados y sumados, a estos análisis se les llama meta-análisis (MA). Es decir, los MA son la parte matemática de las RS [4].

Los objetivos principales de su realización son:

- Combinar mediante modelos estadísticos los resultados obtenidos en diferentes estudios independientes que han pretendido responder a una misma pregunta de investigación, con el fin de estimar mediante intervalos de confianza un resultado que resuma el conjunto de valores de los efectos o asociaciones previamente informados. Los estimadores de efectos más comúnmente evaluados son la razón de disparidad conocida como (odds ratio), el riesgo relativo, la diferencia de riesgos y la diferencia de medias [21].
- Evaluar si existe una homogeneidad estadística entre los diferentes estudios o si por el contrario estos presentan heterogeneidad, con el fin de definir el método más apropiado de integración de los efectos, teniendo en cuenta para ello si estos se presentan en forma de variables discretas o continuas [21].
- Aplicar métodos cuantitativos para estimar el aporte que cada uno de los estudios incluidos tiene sobre el resultado combinado de los efectos, considerando generalmente el tamaño de las muestras y el grado de variación obtenida al valorar dichos efectos [21].

-
- Explorar la robustez del resultado final empleando para ello el análisis de sensibilidad, procedimiento mediante el cual se evalúa que tanto se afecta éste cuando se tienen estudios demasiado pequeños o resultados individuales con valores extremos [21].
 - Identificar y explicar en cuanto sea posible las inconsistencias existentes en los resultados de investigaciones previas [21].

Existen dos modelos utilizados en el MA, el modelo de efecto fijo y el modelo de efectos aleatorios. Los dos hacen diferentes supuestos sobre la naturaleza de los estudios, y estos supuestos conducen a diferentes definiciones del efecto combinado y diferentes mecanismos para asignar ponderaciones [22].

Modelo de efecto fijo: El modelo de (EF) supone que hay un tamaño del efecto real que comparten todos los estudios incluidos. De ello se deduce que el efecto combinado es nuestra estimación de este tamaño de efecto común. Es decir, según el modelo de EF, todos los estudios estiman el mismo tamaño del efecto, por lo que podemos asignar ponderaciones a todos los estudios en función de la cantidad de información capturada por ese estudio. A un estudio grande se le daría la mayor parte del peso, y un estudio pequeño podría ignorarse en gran medida. Según el modelo de EF, la única fuente de error en nuestra estimación del efecto combinado es el error aleatorio dentro de los estudios. Por lo tanto, con un tamaño de muestra suficientemente grande, el error tenderá a cero. Esto es cierto tanto si el gran tamaño de la muestra se limita a un estudio como si se distribuye entre muchos estudios [23, 22].

Modelo de efectos aleatorios: En el modelo de efectos aleatorios (EA) permitimos que el efecto real pueda variar de un estudio a otro. Por ejemplo, el tamaño del efecto podría ser mayor si los sujetos son mayores o más saludables; o si el estudio utilizó una variante ligeramente más intensa o más larga de la intervención; o si el efecto se midió de manera confiable. Se supone que los estudios incluidos en el MA son una muestra aleatoria de la distribución relevante de efectos, y el efecto combinado estima el efecto medio en esta distribución [22-24].

Un estudio primario individual puede verse como una contribución a la acumulación de evidencia en lugar de revelar la respuesta concluyente a un problema científico [25, 26], en muchos casos las síntesis pueden proporcionar una imagen más general y completa de la evidencia que cualquier estudio individual. Con frecuencia, los resultados de los estudios iniciales no son confirmados por estudios posteriores [26].

El gráfico más popular de los metaanálisis es el llamado *forest plot*, que recibe ese nombre por su apariencia similar a la de un bosque. En los forest plots la línea vertical del gráfico señala la ausencia de efecto y se despliega el efecto para favorecer una u otra maniobra. Esta siempre se muestra en los gráficos, en el área de las columnas. El resultado se muestra en el área del gráfico [4]. El *forest plot* es una gráfica que relaciona los hallazgos de cada estudio con la medida de resumen obtenida. En general se presenta información en relación con las variables de comparación, el desenlace, los estudios, la incidencia en el grupo control, el peso relativo, el riesgo relativo o la odds ratio, así como su correspondiente intervalo de confianza (estos 2 últimos tanto escritos como gráficamente), y finalmente una medida de resumen junto a pruebas de heterogeneidad [20].

Heterogeneidad: Si un grupo de estudios evalúan la misma pregunta PICO, se espera que los resultados sean similares entre sí, aunque es de esperar que debido al azar encontremos cierta variabilidad entre sus resultados, la interpretación estadística de la variabilidad entre los efectos de dos o más estudios se denomina heterogeneidad [1].

Se puede cuantificar la heterogeneidad con estadística, por ejemplo, la I^2 , indica la proporción de la variabilidad observada en el efecto de la intervención (entre estudios), se considera que con un 25% hay poca heterogeneidad, 50%, heterogeneidad moderada, y 75% alta heterogeneidad [27]. Cuando hay heterogeneidad entre los estudios primarios se le quita veracidad al resultado final, por lo que, en este caso, se recomienda realizar un análisis de subgrupos, utilizando para ello los artículos que tienen más semejanza entre sí para cada subgrupo en estudio [28].

La mejor estrategia metodológica es la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis, acorde con los lineamientos internacionales (PRISMA, del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [29].

Para el análisis de resultados existen varios programas estadísticos, algunos de ellos son Stata®, Comprehensive Meta-Analysis® (CMA), OpenMetaAnalyst®, Metadistic® y Review Manager (RevMan) de la colaboración Cochrane.

III.4. Diabetes Mellitus

III.4.1. Definición y clasificación de Diabetes

La Organización Mundial de la Salud define a la Diabetes Mellitus (DM) como una enfermedad crónica que aparece cuando las células beta del páncreas no producen la insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, generando trastornos metabólicos caracterizados e identificados por la presencia de hiperglucemia en ausencia de tratamiento [30].

Durante la DM, la glucemia se eleva a valores anormales hasta alcanzar concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla [31].

La hiperglucemia es la característica común en los diferentes tipos de Diabetes, pero la etiología subyacente, los mecanismos patogénicos, la historia natural y el tratamiento de los diferentes tipos son distintos (Cuadro III.2) [30].

Cuadro III.2. Clasificación de la Diabetes

Tipo de Diabetes	Descripción breve
Diabetes tipo 1: A. Inmunomediada B. Idiopática	Destrucción de células β , generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
Diabetes tipo 2	Predomina la resistencia a la insulina. Hay una disminución en la secreción de esta hormona.
Otros tipos específicos	
Defectos genéticos de las células-β: 1. MODY 1 2. MODY 2 3. MODY 3 Formas raras de MODY 4. MODY 4 5. MODY 6 6. MODY 7 7. Diabetes neonatal transitoria 8. Diabetes neonatal permanente ADN mitocondrial Otros	Defectos genéticos en la acción de la insulina: 1. Resistencia a la insulina tipo A 2. Leprechanismo 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabetes lipoatrófica Otras
Enfermedades del páncreas exocrino 1. Pancreatitis 2. Trauma/ pancreatomecía 3. Neoplasia 4. Fibrosis quística 5. Hemocromatosis 6. Pancreatopatía fibrocalculosa 7. Otros	Endocrinopatías: 1. Acromegalia 2. Síndrome de Cushing 3. Glucagonoma 4. Feocromocitoma 5. Hemocromatosis 6. Pancreatopatía fibrocalculosa 7. Otros

Cuadro III.2. Continuación

Otros tipos específicos	
Diabetes inducida por fármacos o Sustancias: 1. Vacor 2. Pentaminida 3. Ácido nicotínico 4. Glucocorticoides 5. Hormona tiroidea 6. Diazóxido 7. Agonistas β -adrenérgicos 8. Tiazidas 9. Dilantin 10. Interferón- γ 11. Otros	Formas infrecuentes de Diabetes mediada por inmunidad: 1. Síndrome de “stiff-man” 2. Anticuerpos antirreceptores de insulina 3. Otros Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a Diabetes: 1. Síndrome de Down 2. Síndrome de Klinefelter 3. Síndrome de Turnet 4. Síndrome de Wolfram 5. Ataxia de Friedreich 6. Corea de Huntington 7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl 8. Distrofia Miotónica 9. Porfiria 10. Síndrome de Prader-Willi 11. Otros

Tomado y modificado de ADA (2015) [32].

III.4.2. Definición de Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica [33], con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas [34] que resulta de la resistencia a las acciones de la insulina en los tejidos periféricos, así como una secreción inadecuada de insulina y una supresión alterada de la secreción de glucagón en respuesta a la glucosa ingerida. La DM2 es la forma predominante de Diabetes y representa al menos el 90% de todos los casos de Diabetes Mellitus [34].

III.4.3. Fisiopatología de Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es un trastorno de etiología multifactorial en el cual se sugiere, entre otros factores, una predisposición genética, la prevalencia de la DM2 es más alta entre personas con familiares diabéticos (10 a 30%), en comparación con personas que no tienen familiares con Diabetes [34], la obesidad también es un factor de riesgo importante junto con factores ambientales (Figura III.2) [35].

La obesidad es una consecuencia de la ingesta continua y desregulada de alimentos ricos en contenido energético que no es utilizado, también de una baja actividad metabólica y/o sedentarismo, por lo tanto, se almacena y acumula en tejido graso. Durante esta situación, el páncreas tiene una hiperactividad por la concentración alta y constante de glucosa en sangre, con una secreción de insulina elevada para conservar la glucemia en niveles normales [31].

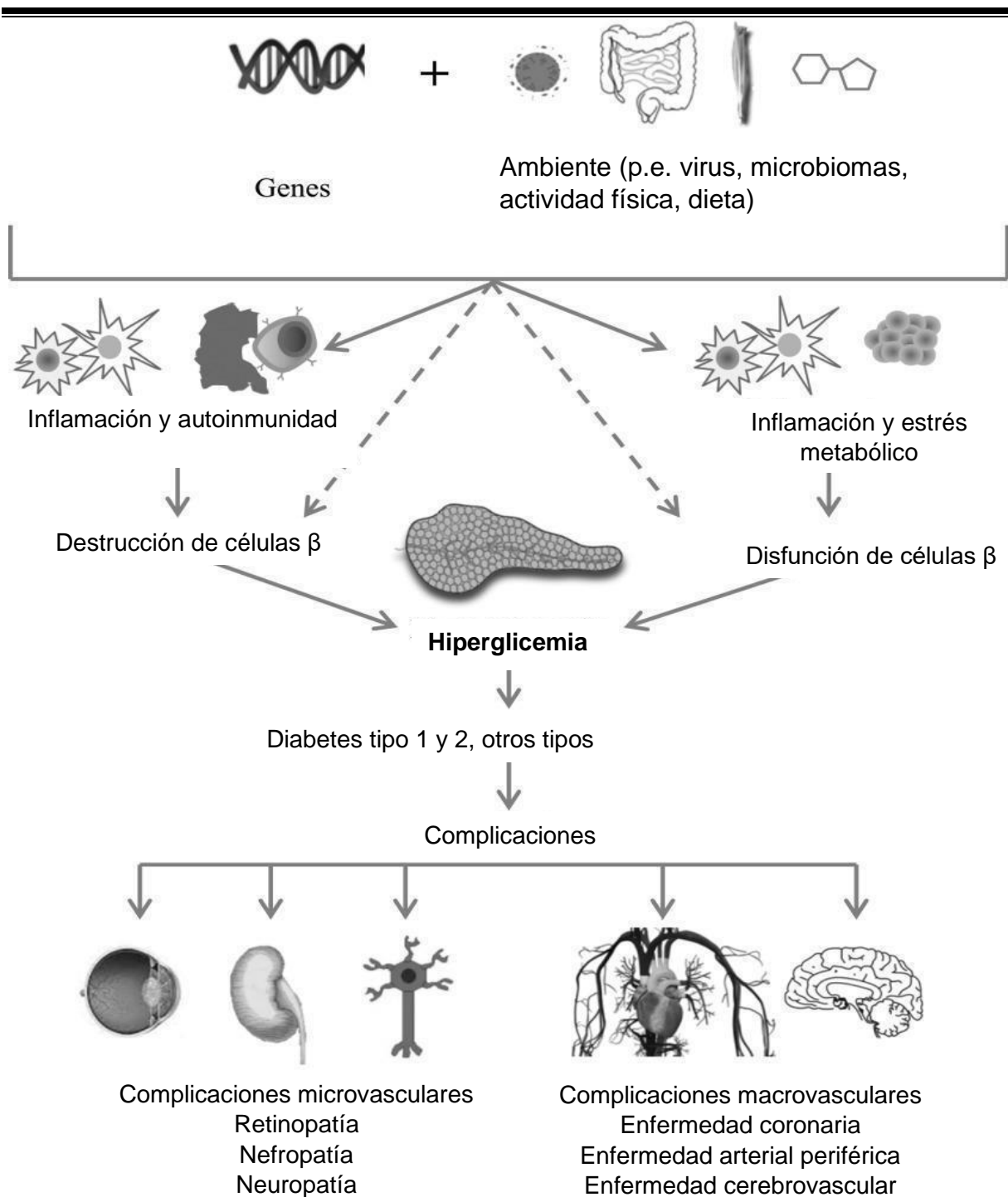


Figura III.2. Los factores de riesgo genéticos y ambientales afectan la inflamación, autoinmunidad y el estrés metabólico. Estos estados afectan la función de las células beta tal que los niveles de insulina finalmente no pueden responder suficientemente a las demandas de insulina, lo que lleva a niveles de hiperglucemia suficientes para diagnosticar Diabetes, los niveles elevados crónicos de glucosa en sangre están asociados con complicaciones microvasculares y microvasculares que aumentan la morbilidad y la mortalidad de las personas con Diabetes. Tomado y modificado de Skyler *et al.* (2017) [35].

La insulina es una hormona indispensable que se produce en el páncreas, permite que la glucosa del torrente circulatorio ingrese en las células del cuerpo, donde se convierte en energía [33], es el principal regulador del metabolismo energético; cuando la glucosa y otros nutrientes son absorbidos del tracto gastrointestinal se induce la liberación de insulina, la cual activa el transporte de glucosa al tejido muscular y adiposo (Figura III.3), promoviendo la síntesis y depósito de glucógeno y triglicéridos, respectivamente, sigue los siguientes pasos [34]:

1. El páncreas secreta insulina de una manera regulada (secreción de insulina).
2. La insulina evita la salida de glucógeno hepático y promueve la disponibilidad de la glucosa (sensibilidad a la insulina).
3. La glucosa sea internalizada en las células en presencia de insulina.

La insulina desempeña un función importante en el almacenaje de combustibles, como el glucógeno y los triglicéridos, e inhibe la degradación de los mismos, estimula la síntesis e inhibe la degradación de proteínas [34].

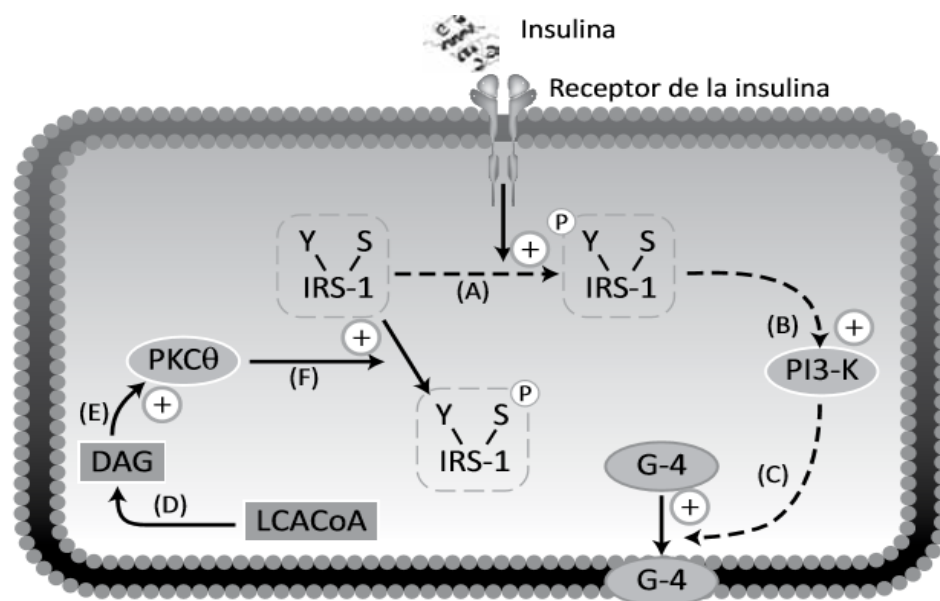


Figura III.3. La unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C; ésta a su vez fosforila el IRS pero ya no

en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando Resistencia a la Insulina. Tomado de Barcias *et al.* (2015) [36].

La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina, al igual que la activación del receptor β 2-adrenérgico y la estimulación del nervio vago, mientras que los receptores α 2-adrenérgicos inhiben la liberación de insulina. La despolarización de la célula β provoca la liberación de insulina; el proceso inicia con el aumento de la concentración plasmática de carbohidratos: la fructosa y la glucosa ingresan en la célula β a través del transporte facilitado mediado por el transportador de glucosa 2. El GLUT2 es un transportador de glucosa con baja afinidad, se expresa en el hígado, riñón, células β del páncreas y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado. El GLUT2 participa en la regulación de la secreción de insulina: sólo permite el transporte de glucosa cuando la concentración plasmática alcanza el umbral de afinidad como sustrato de GLUT2 (>70mg/dL), y en respuesta conduce a la liberación de la cantidad requerida de insulina para mantener la concentración de glucosa. Después de la ingesta de alimento, el hígado, por su parte, es capaz de incorporar la glucosa a través del GLUT2 para convertirla rápidamente en glucógeno (polímero de carbohidratos como almacén de los mismos). De forma inversa, durante el período postprandial tardío (período comprendido entre 6 y 8 horas de ayuno), el glucógeno sufre degradación para generar moléculas de glucosa, que salen de la célula hepática a la circulación sistémica, preservando de esta manera la glucemia en valores fisiológicos; por lo anterior, el GLUT2 es un transportador bidireccional que puede transportar glucosa desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre, según se requiera [31].

Durante el ayuno, la respuesta de la insulina es mitigada por glucagón, glucocorticoides y catecolaminas para prevenir la hipoglucemia inducida por insulina. La proporción de insulina/glucagón desempeña una función importante en esta regulación, ya que determina el grado relativo de fosforilación de enzimas en las vías de señalización reguladoras. Mientras que las catecolaminas promueven la lipólisis y glucogenólisis, los glucocorticoides promueven el catabolismo muscular, la gluconeogénesis y la lipólisis. Por eso, la secreción excesiva de estas hormonas puede ser responsable de la inducción

de la Resistencia a la Insulina. Una acción defectuosa de la insulina en el tejido adiposo a menudo precede al desarrollo de IR sistémica, lo que lleva progresivamente a la DM2 [37].

La resistencia a la insulina es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia [36].

Por tanto, la DM2 implica al menos dos mecanismos patógenos primarios: (a) una disminución progresiva en la función de las células de los islotes pancreáticos que resulta en una reducción de la secreción de insulina y supresión inadecuada de la secreción de glucagón y (b) una resistencia a la insulina periférica que da como resultado una disminución en el metabolismo de la insulina [33].

Existen tres categorías de resistencia a la insulina o condiciones de deficiencia de insulina [37]:

1. Disminución de la secreción de insulina por parte de las células.
2. Antagonistas de la insulina en el plasma, debido a hormonas contrarreguladoras o no hormonales cuerpos que alteran los receptores de insulina o la señalización.
3. Alteración de la respuesta a la insulina en los tejidos DIANA.

Los lípidos séricos se ven fuertemente afectados por la insulina. Las anomalías de los lípidos séricos (dislipidemia) se observan comúnmente en las poblaciones diabéticas independientemente de la deficiencia de insulina o la resistencia a la insulina [38].

III.4.4. Perfil lipídico

El perfil de lípidos es parte importante de los exámenes de química sanguínea, y es la forma más simple de determinar el colesterol, los triglicéridos y los lípidos totales; Las dislipidemias son un grupo de trastornos caracterizados por anomalías tanto cuantitativas como cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas. El patrón más común de la dislipidemia en los pacientes con Diabetes tipo 2 son niveles elevados de triglicéridos y niveles reducidos del colesterol asociado a las HDL [39].

La dislipidemia diabética incluye no sólo anomalías cuantitativas de las lipoproteínas, sino también anomalías cualitativas y cinéticas que, en conjunto, dan como resultado un cambio hacia un perfil lipídico más aterogénico. Las principales anomalías cuantitativas de las lipoproteínas son el aumento de los niveles de triacilglicerol (triglicéridos) y la disminución de los niveles de colesterol HDL. Las anomalías cualitativas de las lipoproteínas incluyen un aumento de la subfracción 1 de lipoproteínas de VLDL y de las LDL pequeñas y densas, así como un aumento del contenido de triacilglicerol de las LDL, la glicación de las apolipoproteínas y una mayor susceptibilidad de las LDL a la oxidación. Las principales anomalías cinéticas son el aumento de la producción de VLDL, la disminución del catabolismo de VLDL y el aumento del catabolismo de HDL. Además, aunque los niveles de colesterol LDL son típicamente normales en pacientes con Diabetes tipo 2, las partículas de LDL muestran un recambio reducido, que es potencialmente aterogénico (Figura III.4) [40,41].

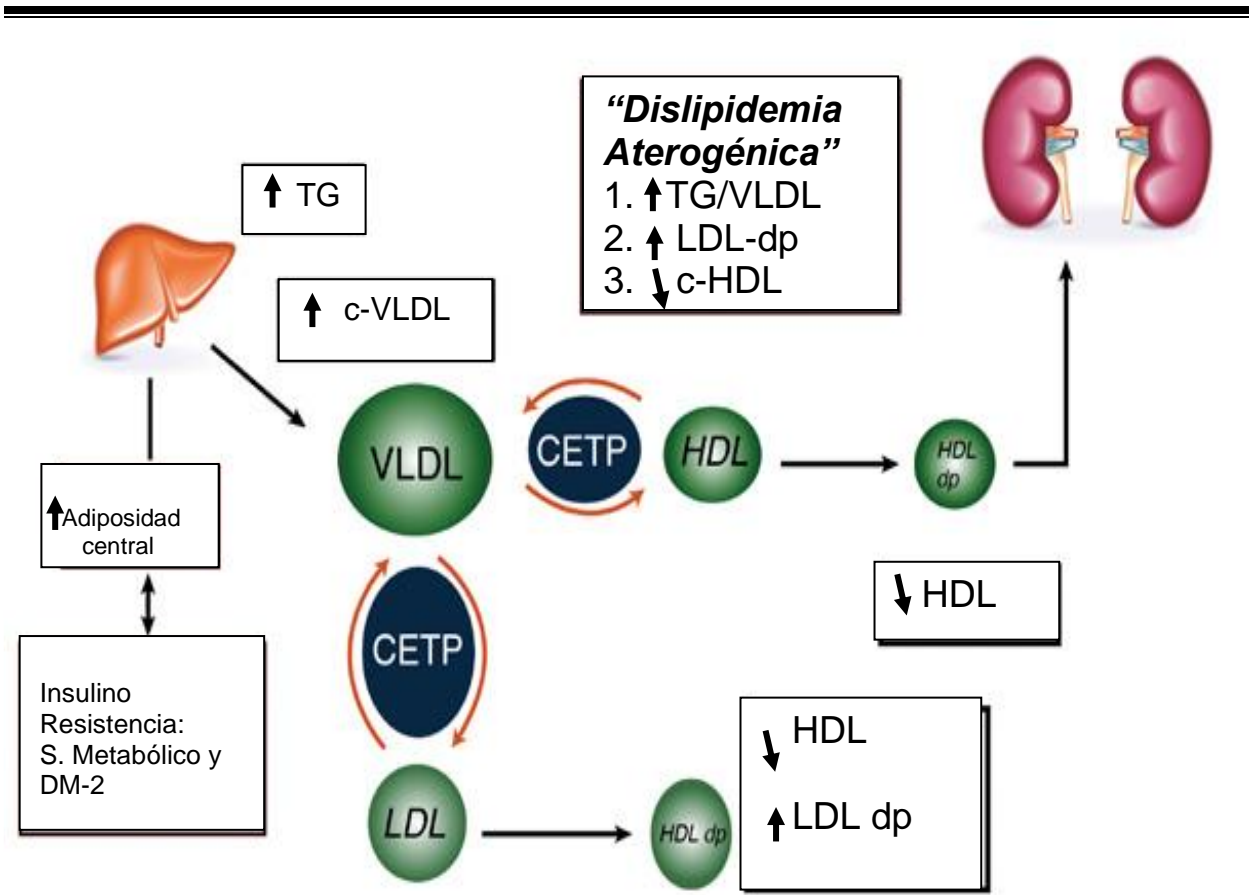


Figura III.4. Dislipidemia diabética. Tomado de Cuevas *et al.* (2016) [42].

El intestino humano absorbe eficientemente la grasa de la dieta predominantemente en forma de triglicéridos. Después de comer, los triglicéridos son hidrolizados por la lipasa para producir ácidos grasos, que luego son absorbidos en los enterocitos y: (1) utilizado para la síntesis de colesterol ésteres o fosfolípidos; (2) oxidado; (3) reesterificado a formar triglicéridos para su incorporación en quilomicrones; o (4) almacenados como triglicéridos en gotitas de lípidos citoplasmáticos [49]. Cuando aumentan los TG hepáticos, se reduce la degradación de la apoB y se facilita la producción de VLDL. Las principales fuentes de TG en ayunas en el hígado son: 1) los ácidos grasos derivados del tejido adiposo y entran en el hígado, 2) los ácidos grasos derivados de los remanentes de quilomicrones y VLDL absorbidos por el hígado, y 3) los ácidos grasos producidos por el hígado por lipogénesis de DNL. Entre ellos, los FFA circulantes son la principal fuente de VLDL-TG [38].

La insulina está involucrada en todas las etapas de la producción y secreción de VLDL. En los tejidos adiposos, la insulina suprime la lipólisis al inhibir la actividad de la lipasa sensible a hormonas, que cataliza la movilización de ácidos grasos libres de los triglicéridos almacenados. Por lo tanto, la insulina regula la cantidad de ácidos grasos libres circulantes, que actúan como sustratos y factores reguladores para el ensamblaje y la secreción de VLDL. En el hígado, la insulina inhibe la transcripción de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, que media la transferencia de triglicéridos a la apolipoproteína B naciente (apoB), la proteína de superficie predominante de las VLDL. La tasa de producción de apoB es relativamente constante, por lo que la cantidad de apoB liberada está determinada en gran medida por su tasa de degradación, que depende de la cantidad de lipídación. En consecuencia, la mayor disponibilidad hepática de ácidos grasos libres conduce a una disminución de la degradación de apoB, lo que provoca una sobreproducción de VLDL en estados de resistencia a la insulina (Cuadro III.3). Curiosamente, la hipoglucemia, una condición común en pacientes diabéticos, puede inducir procesos contrarreguladores que conducen a una elevación aguda de los ácidos grasos libres y atenúan los efectos de la insulina, promoviendo así la producción de VLDL [44].

Cuadro III.3. Metabolismo de lipoproteínas en Diabetes tipo 2

Cambios en el metabolismo de las lipoproteínas en la Diabetes tipo 2			
Lipoproteínas	Cambios cuantitativos	Cambios cualitativos	Cambios cinéticos/metabólicos
VLDL	Aumento de concentración en plasma	Muy pocos datos (disminución del contenido de ApoE en conejos diabéticos) Mayor proporción de partículas más grandes VLDL. Aumento de especies que contienen ácido palmítico y diacilglicerol, esfingomiélin reducida. Glicación	Incrementa producción Disminuye el catabolismo
LDL	Ligeramente aumenta de la concentración en plasma	Mayor proporción de partículas pequeñas y densas (enriquecimiento de triacilglicerol) Aumento de la oxidación de LDL Aumento de especies que contienen ácido palmítico y diacilglicerol, esfingomiélin reducida Glicación	Disminuye el catabolismo
HDL	Disminución de la concentración en plasma	<ul style="list-style-type: none"> • Enriquecimiento de triacilglicerol • Fosfolípidos reducidos, ApoE y ApoM • Glicación 	Incrementa el catabolismo

Tomado y modificado de Vergès (2015) [40].

La dislipidemia en personas con Diabetes tipo 2 es muy común, con una prevalencia del 72 al 85% [40,41]. La enfermedad cardiovascular especialmente coronaria es la principal causa de muerte en los pacientes con Diabetes Mellitus. Hasta el 80% de los diabéticos fallecerá por esta razón (75% de enfermedad coronaria y 25% de enfermedad cerebrovascular o complicaciones vasculares periféricas), y en un porcentaje similar las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en estos pacientes. De forma global, según el United Kingdom Prospective Diabetes Study

(UKPDS), el 50% de los pacientes con Diabetes tipo 2 presenta complicaciones cardiovasculares en el momento del diagnóstico [42].

III.4.5. Diabetes a nivel mundial

En el año 2019 se estimó que 463 millones de adultos de 20 a 79 años en todo el mundo (dentro de este grupo, 9,3% de todos los adultos) tienen Diabetes, el 79,4% viven en países de ingresos bajos y medios. Según los cálculos de 2019, para 2030 se prevé que 578,4 millones de adultos de entre 20 y 79 años tendrán Diabetes; asimismo, para 2045 la cifra aumentaría a 700,2 millones [45].

III.4.5.1. Diabetes Mellitus en México

Desde el inicio del siglo pasado, los cambios ambientales, demográficos, económicos, sociales, culturales, aunados a los avances en el campo de la atención a la salud, han ido transformando las características de la población en México y han influenciado el comportamiento epidemiológico de las enfermedades, así como las características relacionadas con la distribución de la enfermedad y de la mortalidad en nuestra población [46].

Desde 1940, en México, la Diabetes ya se encontraba dentro de las primeras 20 causas de mortalidad, con una tasa de 4.2 por cada 100 000 habitantes. El impacto de la enfermedad progresó a partir de 1970, año en que la Diabetes ocupó el 15º lugar como causa de muerte. Diez años después, en 1980, ocupó el noveno lugar y en 1990 alcanzó la cuarta causa de mortalidad general. Desde 1998 la Diabetes Mellitus ocupa los primeros lugares como causa principal de muerte en México. A partir del 2000 ocupa el primer lugar como causa de muerte general en México ocasionando 10.7% de todas las muertes en ese año [46].

La ENSANUT 2006 y 2012, muestran que la Diabetes Mellitus por diagnóstico médico previo (excluyendo los casos que desconocían su condición) aumentó de 5.8% en la ENSA 2000 a 7.0% en la ENSANUT 2006 y a 9.2% en la ENSANUT 2012. Esta última prevalencia representa a poco más de 6.4 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México en 2012 [47].

La prevalencia de Diabetes diagnosticada según la ENSANUT 2020 fue de 11.1%; no diagnosticada, 4.6%; y total, 15.7%. Es decir, 30% de los adultos que viven con Diabetes en México desconoce su condición. La prevalencia de Diabetes no diagnosticada es mayor en hombres (6.1%) que en mujeres (3.2%). Esto significa que del total de adultos que vive con Diabetes, 39% de los hombres desconoce su diagnóstico, mientras que para las mujeres la proporción es del 20%. La prevalencia de Diabetes aumenta con la edad, de 4.5% en adultos con menos de 40 años a 22.8% en individuos de 40 a 59 años, y 28.8% en individuos con 60 años y más. La proporción de población que desconoce su condición de Diabetes es mayor en adultos jóvenes (49%) que en adultos mayores (17%). En un estudio mexicano se encontró que además de las complicaciones agudas de la Diabetes y las enfermedades renales, las enfermedades asociadas con las proporciones más altas de muertes fueron las enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y otras enfermedades vasculares, y las infecciones [48].

En México la DM2 durante el año 2019 representó 13.78% de los decesos como causa directa (13.29%-14.4%) en las edades de 50 y 69 años [48].

Entre las edades de 35 a 74 años, el exceso de riesgo de muerte asociado con Diabetes previamente diagnosticada o no diagnosticada representó en un estudio poblacional, el 35 % de todas las muertes. Este exceso de riesgo incluía la mitad de las muertes por causa vascular, renal o infecciosa (incluidas las cuatro quintas partes de las muertes renales) y menos de una décima parte de las muertes por la combinación de todas las demás causas además de las complicaciones agudas de la Diabetes [48].

III.4.6. Tratamiento farmacológico

La modificación en la dieta y el ejercicio físico son los dos principales determinantes del balance energético, y se consideran como base en el tratamiento de pacientes con Diabetes. El sueño reparador también es importante para mantener los niveles de energía, bienestar y se debe recomendar a las personas con Diabetes que duerman aproximadamente 7 horas por noche. Aunque las opciones farmacológicas son cada vez más amplias y ofrecen más posibilidades terapéuticas, especialmente en la DM2, el cambio del estilo de vida es fundamental para estos pacientes y es necesario para conseguir los objetivos terapéuticos [49].

Hay diferentes líneas de tratamiento de acuerdo al grado de enfermedad de la Diabetes Mellitus. Los parámetros para la selección del medicamento, son los siguientes: Grado de control glucémico, estado clínico del paciente (estable o con descompensación metabólica) e índice de masa corporal (IMC, kg/m²). En pacientes con un descontrol importante (catabólico, sintomático, pérdida de peso) deberá proporcionarse tratamiento especializado que incluya insulina [50].

A continuación, se presentará una lista de los diferentes tratamientos farmacológicos [51]:

- **Biguanidas:** De las cuales la metformina es la más utilizada en pacientes con sobrepeso y obesos, suprime la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la captación de glucosa al fosforilar el factor potenciador de GLUT, aumenta la oxidación de ácidos grasos y disminuye la absorción de glucosa del tracto gastrointestinal.
- **Sulfonilureas:** Estas generalmente son bien toleradas, pero debido a que estimulan la secreción endógena de insulina, conllevan un riesgo de hipoglucemia. Los pacientes ancianos con DM2 que son tratados con sulfonilureas tienen un riesgo 36% mayor de hipoglucemia en comparación con los pacientes más jóvenes.

-
- **Meglitinidas:** La repaglinida y la nateglinida son secretagogos no sulfonilureas que actúan sobre el canal de K dependiente de ATP en las células beta pancreáticas, estimulando así la liberación de insulina de las células beta, similar a la sulfonilurea, aunque el sitio de unión es diferente.
 - **Tiazolidinedionas:** La tiazolidinediona es un sensibilizador de la insulina, ligandos selectivos del factor de transcripción gamma activado por el proliferador de peroxisomas.

Todavía no existe una estrategia de terapia eficaz para el manejo de la Diabetes Mellitus, debido a las limitaciones farmacológicas de los medicamentos, así como los límites en las vías de administración, las reacciones adversas causadas por la inyección subcutánea a largo plazo y diversos desafíos en la administración oral, como la degradación enzimática, inestabilidad química y mala absorción gastrointestinal [52].

Desafortunadamente, la mayoría de los medicamentos para tratar la Diabetes tienen efectos secundarios y carecen de la capacidad de prevenir el desarrollo de complicaciones diabéticas. En todo el mundo, algunos investigadores han indagado alternativas terapéuticas, principalmente de tipo herbolario y naturista, incluyendo concentrado de frutos comestibles [53].

III.4.7. Tratamiento naturista

La DM2 es una enfermedad que no tiene cura, impacta en la calidad de vida de las personas, sus complicaciones a largo plazo es un factor importante para que los pacientes busquen y utilicen terapias alternativas. Las personas que tienen esta enfermedad representan un número significativo de quienes buscan algún tipo de terapia complementaria o alternativa, se estima en el 60% de la población a nivel mundial [54].

Ciertos grupos étnicos con alta prevalencia de Diabetes (Nativos americanos, hispanos y asiáticos) provienen de culturas donde siempre se ha usado la medicina tradicional (herbolaría) [55].

La medicina tradicional se basa principalmente en plantas y frutos comestibles que se utiliza junto con la medicina convencional, en algunos casos, esta puede ser lo único que esté disponible (Figura III.4) [55].

La primera planta medicinal descrita que mostro efectos antidiabéticos fue *Galega officinalis* L. (Fabaceae), la cual se ha prescrito desde la Edad Media para tratar esta enfermedad. De esta planta, también llamada ruda de cabra, se aisló un derivado de guanidina, galegine, cuya estructura es bastante similar a la metformina, este compuesto es el responsable de disminuir la glucosa en sangre. Diferentes compuestos fenólicos como los flavonoides y las antocianinas tienen efectos positivos sobre la Diabetes. Por ejemplo, diferentes antocianinas de *Ipomoea batatas* (L.) Poir. (Convolvuláceas) y *Pharbitis nil* (L.) Choisy (Convolvulaceae) pueden reducir la glucemia después de comidas ricas en almidón [56].

En la actualidad se han reportado cerca de 1200 plantas con propiedades antidiabéticas, de las cuales solo 460 tienen reportes científicos que confirmen su eficacia y se ha identificado la presencia de compuestos activos como flavonoides, alcaloides, saponinas y taninos, todos ellos con la capacidad de modular y regular la resistencia a la insulina, mejorar la función de las células β y reabsorción de glucosa [57].

Cuadro III.4. Medicamentos convencionales y naturales de uso común para la Diabetes.

Categoría	Tejido y modo de acción	Medicamentos	Medicinas naturales
Agentes hipoglucemiantes	Páncreas (aumentan la secreción de insulina)	Sulfonilurea, miglitinidas	Banana (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Melón amargo (<i>Momordica charantia</i>) Fenogreco (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Ginmena (<i>Gymnema sylvestre</i>)
Sensibilizantes a la insulina	Hígado (Disminución de la producción de glucosa); Tejido adiposo y músculos esqueléticos (Aumenta la captación de glucosa periférica)	metformina, tiazolidinediona	Hongo agaricus (<i>agaricus blazei</i>) Ginseng americano (<i>Panax quinquefolius</i>) Banana (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Canela casia (<i>Cinnamomum aromaticum</i>) Panax ginseng Nopal (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Soja (<i>Glycine max</i>) Vanadio
Carbohidratos inhibidores de la absorción	Intestino (Disminuye la absorción de la glucosa)	Inhibidor de la α -glucosidasa	Vaina de frijol (<i>Phaseolus vulgaris</i>) psilio rubio (<i>Plantago ovata</i>) Fenogreco (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Glucomanano (<i>Amorphophallus konjac</i>) Goma de guar (<i>Cyamopsis tetragonoloba</i>) Salvado de avena (<i>Avena sativa</i>) Nopal (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Soja (<i>glycine max</i>) Morera blanca (<i>Morus alba</i>)
Misceláneas		Exenatida (Byetta) Pramlintida (Symlin), Saxagliptina (Onglyza), Sitagliptina (Januvia)	Ácido alfa lipoico Chia (<i>Savila hispánica</i>) Coenzima Q10 Selenio Estevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)

Tomado y modificado de Prabhakar *et al.* (2011) [58].

III.5. Modelos animales

Un modelo animal para la investigación biomédica es aquel en el que puede estudiarse la biología normativa o el comportamiento, o en el que puede investigarse un proceso patológico espontáneo o inducido, y en el que el fenómeno en uno o más aspectos se

asemeja al mismo fenómeno en humanos u otras especies de animales". Según esta definición del American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging, los modelos animales utilizados en la investigación biomédica se pueden clasificar en cinco grupos: a) modelos espontáneos en los que enfermedades o condiciones ocurren espontáneamente en animales como en humanos, b) experimentalmente y c) modelos modificados genéticamente en los que enfermedades o las condiciones se inducen químicamente/quirúrgicamente o por manipulación genética, respectivamente; d) modelos negativos, que incluyen animales resistentes a una condición o enfermedad en particular y, e) modelos huérfanos, que incluyen modelos animales con enfermedades desconocidas para sus homólogos humanos (Figura III.5) [59].

La existencia de un modelo animal experimental de una enfermedad no solo ayuda a comprender su fisiopatología, sino también el desarrollo de fármacos para su tratamiento. A lo largo de los años, varios modelos animales se han desarrollado para estudiar Diabetes Mellitus o pruebas agentes antidiabéticas. Estos modelos incluyen productos químicos, manipulaciones quirúrgicas (pancreatectomía) y genéticas en varias especies animales para inducir Diabetes Mellitus. Los fármacos diabetogénicos utilizados incluyen: alloxan monohidrato, estreptozotocina con o sin nicotinamida, nitrilotriacetato férrico, ditizona y suero antiinsulínico [84]. La estreptozotocina es un derivado de la nitrosurea aislado de *Streptomyces achromogenes* con actividad antibiótica y antineoplásica de amplio espectro. Es un poderoso agente alquilante que interfiere con el transporte de glucosa y en la función de la glucoquinasa e induce múltiples roturas de cadenas de ADN. Una sola dosis de estreptozotocina puede producir diabetes en roedores, como resultado de efectos tóxicos directos [60].

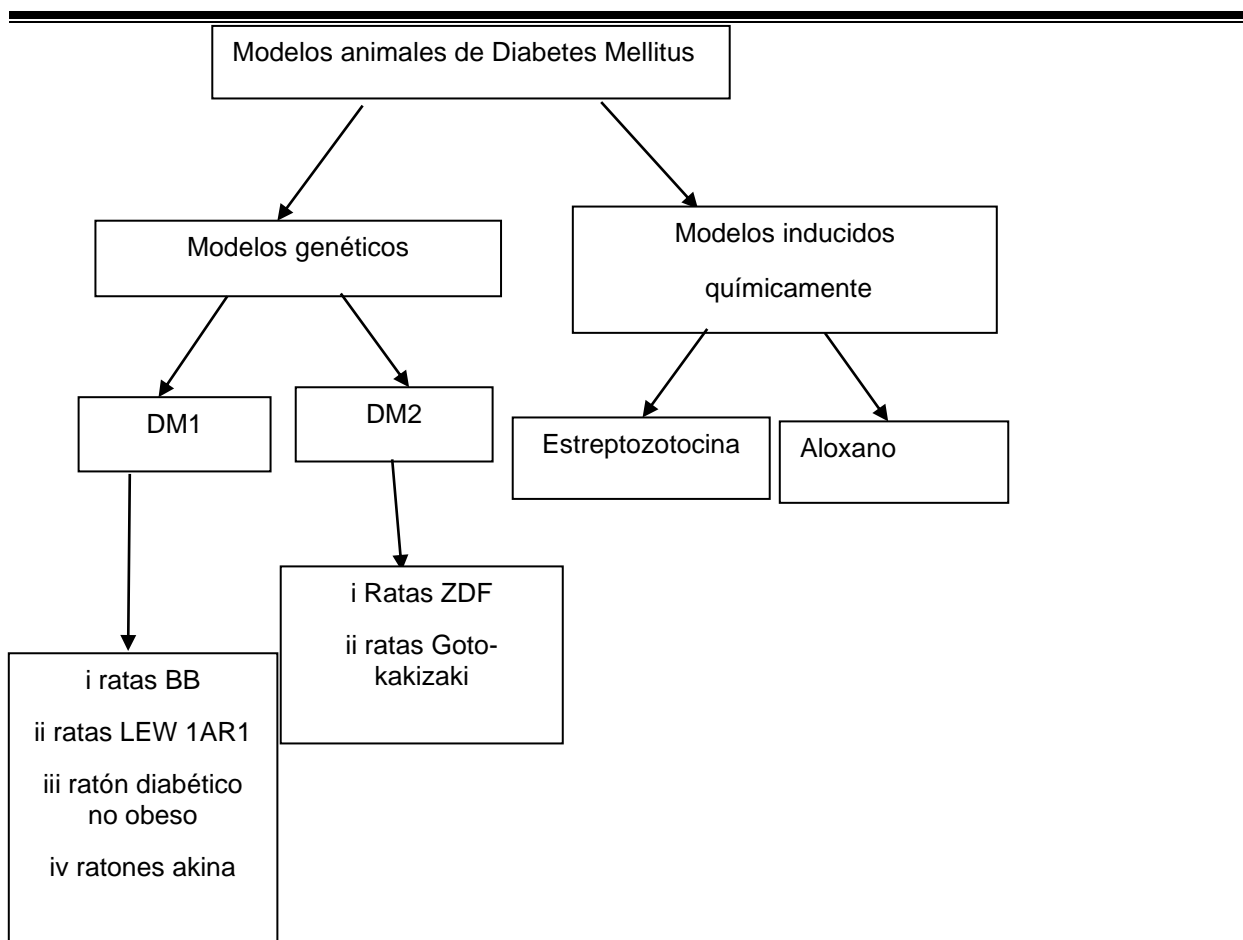


Figura III.5. Resumen de modelos animales de Diabetes Mellitus. Tomado y modificado de Al-Awar (2016) [61].

III.6. Flavonoides

Los flavonoides reciben su nombre de la palabra latina flavus, que significa amarillo, son abundantes en las plantas [68]. Estos compuestos polifenólicos son los pigmentos responsables de producir los colores presentes en flores, frutos y hojas [62].

Los flavonoides son metabolitos secundarios de plantas y hongos, tienen un esqueleto de 15 carbonos que contiene dos anillos de fenilo y un anillo heterocíclico (Figura III.6). Más de 5000 flavonoides se han reportado en varias plantas, muestran muchos efectos positivos en los tratamientos de enfermedades en humanos [63].

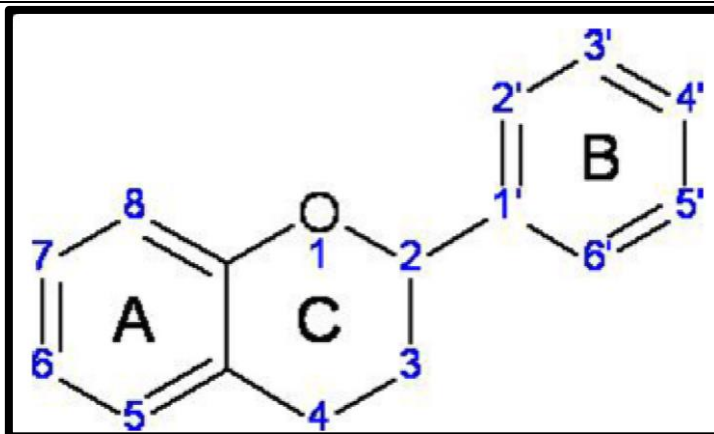


Figura III.6. Estructura básica de los flavonoides. Los flavonoides se dividen en clases basadas en la estructura del anillo C. Estructura básica corresponde a flavan que se denominan flavanoles (catequinas) si está hidroxilado en la posición C3. Las flavanonas tienen un grupo ceto en posición C4. Si el doble enlace C2 = C3 está presente en la estructura los flavanoles y las flavanonas se denominan flavonas y flavanoles respectivamente. Los isoflavonoides tienen un anillo B en la posición C3. Tomado de Bojić *et al.* (2011) [64].

III. 6.1. Clasificación de flavonoides

Como ha sido señalado, los flavonoides están compuestos por un esqueleto de 15 carbonos (C6-C3-C6) y dos anillos de benceno unidos por una cadena lineal de 3 carbonos. Los flavonoides se pueden dividir en varios subgrupos según el patrón de sustitución del anillo C, y los flavonoides dentro de la misma clase se pueden diferenciar por la sustitución de A y B. Hay seis subgrupos principales de flavonoides, incluidos los flavonoles (quercetina, kaempferol y miricetina), flavanonas (eriodictyol, hesperetina y naringenina), isoflavonoides (daidzeína, genisteína y gliciteína), flavonas (apigenina y luteolina), flavanos-3-ol (catequina) y antocianinas (cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina y petunidina) (Figura III.7) [63].

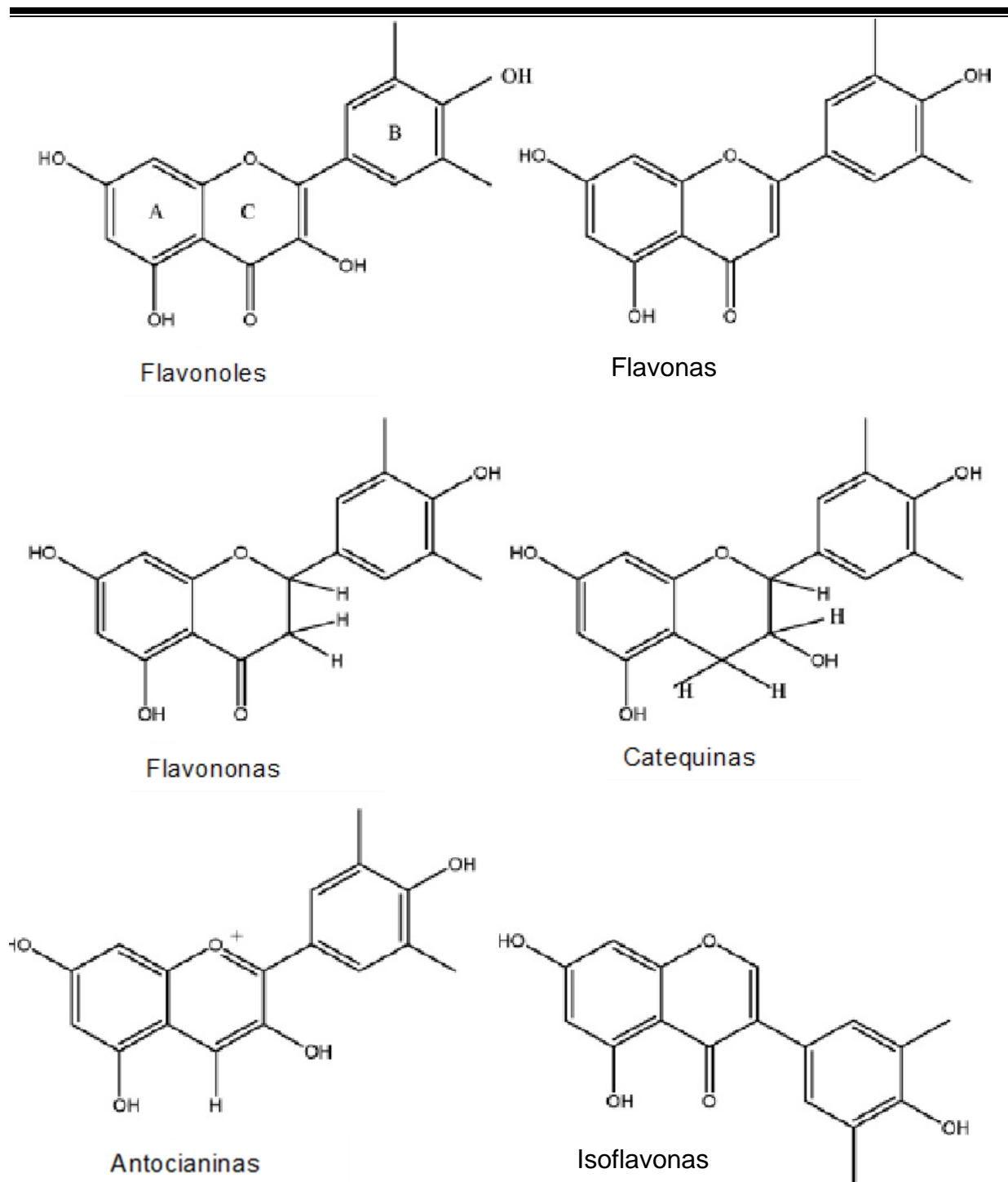


Figura III.7. Estructuras moleculares de los flavonoides. La estructura básica consiste en el anillo A y C fusionados, con el anillo de fenilo B unido a través de su posición 10 a la posición 2 del anillo C (numerado a partir del oxígeno pirano). Tomado de Tripoli *et al.* (2017) [65].

Los flavonoides con actividad biológica a menudo se denominan bioflavonoides. Poseen la capacidad de capturar radicales superóxido, hidroxilo y lípidos. Además, los análogos de flavonoides y sus complejos metálicos desempeñan una función importante en la agricultura, la química industrial y farmacéutica, tienen una larga historia de uso medicinal, principalmente para apoyar la función saludable de los vasos sanguíneos y capilares. Se comercializan como remedios antiinflamatorios y antiespasmódicos [66].

III.6.2. Naringenina

Las flavanonas están ampliamente distribuidas en alrededor de 42 familias de plantas, especialmente en *Compositae*, *Leguminosae* y *Rutaceae*. Dependiendo del tipo de plantas, las flavanonas se pueden encontrar en todas las partes de las plantas, desde la parte vegetativa hasta los órganos generativos: ramas, corteza, tallo, hojas, raíces, flores, frutos, semillas, rizomas, cáscaras, etc. [66].

La naringenina es el flavonoide primario, presente en la toronja, naranja, cáscara de limón y limas, su estudio es importante para la comunidad científica debido a la variedad de sus propiedades farmacológicas y su abundancia en la dieta [67].

La Naringenina, 5-7 dihidroxil-2-(4-hidroxipenil)-2,3 dihidroxicromen 4-1- es la aglicona de la naringenina (Figura III.8), su peso molecular es de 272.256 g/mol (C₁₅H₁₂O₅). Tiene la capacidad de donar y aceptar hidrogeno. Es solido en la naturaleza con un punto de fusión de 208-251 °C. Es muy soluble en disolventes orgánicos como el etanol, dimetilformamida y el dimetilsulfoxido. En medios acuosos es poco soluble, su solubilidad acuosa se encontró que es de 475 mg/l, mostró dos valores de pKa 7.05 y 8.84 que muestra su naturaleza básica débil. [68]. Muchos frutos comestibles contienen altas concentraciones de naringenina (Cuadro III.5).

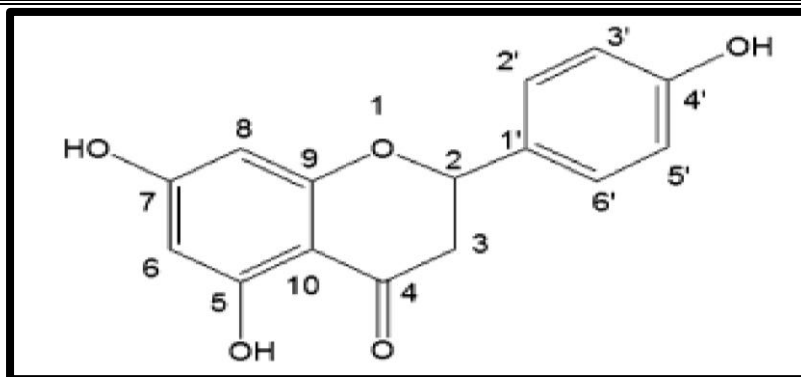


Figura III.8. Estructura química de la naringenina. Tomado de Li *et al.* (2013) [69].

Cuadro III. 5. Concentración de naringenina en distintos frutos

Nombre científico	Nombre Común	Concentración (mg/100 g)	Tejido de la cascara (mg/100 g)	Zumo (mg/100 ml)	Cita
<i>Citrus latifolia</i>	Lima	5	10.3	4	[70]
<i>Citrus bergamia</i>	Bergamota	438	456	523	[70]
<i>Citrus montana</i>	Biroro	6	8	5.4	[70]
<i>Citrus limetta</i>	Limón dulce	1.9	7.9	0	[70]
<i>Citrus grandis</i>	Limonsón	617	976	78.5	[70]
<i>Citrus paridisi</i>	Toronja	1360	2100	1270	[70]
<i>Citrus aurantium</i>	Naranja agria	979	1470	693	[70]
<i>Citrus sinensis</i>	Naranja dulce	1.4	7	0	[70]
<i>Citrus nobilis</i>	Tangor	1.1	3.2	6.50 [18]	[70]
<i>Citrus madurensis</i>	Naranja miniatura	30.6	16.8	41.2	[70]
<i>Fortunella crassifolia</i>	Naranja china	3.1	2.3	0	[70]
<i>Poncirus trifoliata</i>	Narajo espinoso	379	690	93.7	[70]

Cuadro III. 5. Continuación

Nombre científico	Nombre Común	Concentración (mg/100 g)	Tejido de la cascara (mg/100 g)	Zumo (mg/100 ml)	Cita
<i>Origanum vulgare</i>	Orégano mexicano o seco	372			[71]
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romero fresco	24.86			[71]
<i>Citrus x tangelo</i>	Tangelo			42.51	[71]
<i>Citrus reticulata</i>	Tangerina	10.02		1.37	[71]
<i>Fortunella spp.</i>	Naranja enana	57.39			[71]
<i>Citrus máxima</i>	Pomelo chino	24.72			[71]
<i>Fragaria X ananassa)</i>	Fresa	0.26			[71]
<i>Citrus ichangensis x Citrus reticulata var. austera</i>	Yucha (coreano) Yuzu (japones)	24.82			[71]
<i>Cynara scolymus</i>	Alcachofa	12.50			[71]
<i>Brassica Oleracea</i>	Coliflor	3.29			[71]
<i>Solanum lycopersicum var. Cerasiforme</i>	Tomate cherry	3.19			[71]
<i>Lycopersicon esculentum</i>	Tomate redondo	0.68			[71]
<i>Prunus dulcis</i>	Almendras	0.43			[71]
	Vino rojo	1.77			[71]
	Vino blanco	0.38			[71]
	Mermelada de naranja	4.56			[71]
<i>Sorghum</i>	Sorgo	1.67			[71]

Cuadro III. 5. Continuación

Nombre científico	Nombre Común	Concentración (mg/100 g)	Tejido de la cascara (mg/100 g)	Zumo (mg/100 ml)	Cita
<i>Pistacia vera L</i>	Pistache		114		[72]
<i>Vitis vinifera</i>	Uva			32	[73]
<i>Solanum lycopersicum</i>	Tomate	0.08	0.182		[74]

Tomado y modificado de Nagata *et al.* (2006) [70]; Bhagwat *et al.* (2015) [71], Tomaino *et al.* (2010); Erlund *et al.* (2004) [73], Slimestad *et al.* (2008) [74].

Ahmed *et al.* (2017) encontró que los niveles elevados de triglicéridos séricos, colesterol, LDL, VDL y bajos de HDL en ratas diabéticas inducidas por NA / STZ mejoraron después del tratamiento de naringenina. La mejora de los niveles de lípidos séricos en ratas diabéticas tratadas se puede deber a la sensibilización insulino-trófica. La insulina secretada y una mejora en su acción disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta el colesterol HDL a través de activación de la lipoproteína lipasa. Además, la disfunción de la LPL en un estado deficiente de insulina contribuye a hipertrigliceridemia debido a un metabolismo alterado de triglicéridos [75].

III.7. Revisiones sistemáticas sobre el efecto de la administración de naringenina en el control diabético en modelo de roedores

Se encontraron dos revisiones sistemáticas sobre el efecto de naringenina en animales con DM2 (Cuadro III.6), en una se evaluó glucosa en la cual se observó una reducción, en la otra revisión se evaluaron los valores triglicéridos, colesterol, LDL en los cuales se muestra una reducción y un aumento en HDL. Ante la escasez de estudios al respecto, es necesario llevar a cabo más estudios de revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA), sobre el uso de naringenina como agente hipoglucemiante donde podría evaluarse su efectividad en humanos a través de la metodología establecida en PRISMA [9].

Cuadro III.5 Revisiones sistemáticas sobre el efecto de naringenina en DM2.

Autor/año	Objetivo	Palabras clave	Bases de datos consultadas y estudios incluidos en la revisión	Outcome (desenlace)	Limitaciones metodológicas generales
Wu <i>et al.</i> 2022 [76]	Evaluar el efecto hipoglucemiante de 5 flavonoides que se encuentran en hierbas chinas (naringenina, kaempferol, puerarina, baicaleína y luteolina) en ratas diabéticas.	animal, roedor, rata, Diabetes, insulina, glucosa, obesidad y síndrome metabólico	Total: 3464 PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane library Estudios incluidos: Revisión Sistemática: 13 Meta-análisis: 13	La naringenina kaempferol, puerarina, baicaleína y luteolina administrada por vía oral, disminuyen los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas	El número de estudios elegibles fue limitado. Sólo se evaluó el efecto de la naringenina en los niveles de glucosa en sangre
Viswanatha <i>et al.</i> 2022 [77]	Conocer los beneficios terapéuticos de la naringenina en varios trastornos cardiovasculares usando evidencia preclínica.	Naringina, cardioprotección, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, estrés, antioxidante, y trastornos cardiovasculares	Total: 485 PubMed: 146 ScienceDirect: 132 Scopus: Google Scholar: 90 Otras fuentes: 28 Estudios incluidos: Revisión Sistemática: 34 (en los que se incluye glucosa son 2) Meta-análisis: 10	Disminuyen los valores de, LDL, colesterol, triglicéridos, y aumenta HDL	No se evaluó el efecto del nivel de glucosa en sangre. Se evalúa el efecto cardioprotector de la naringenina por lo que se evaluaron muchos artículos con temas generales y muy poco específico. Sobre el efecto de animales naringenina en animales hiperglucémicos solo son dos artículos incluidos en esta revisión.

IV. Planteamiento del problema

En México hay 12.8 millones de personas con Diabetes, esto representa un problema de salud pública, un desafío para la sociedad y el sistema de salud debido al costo económico que representa y la pérdida de calidad de vida que para quienes padecen de esta enfermedad. A pesar de los tratamientos alopáticos disponibles un alto porcentaje de pacientes diabéticos bajo tratamiento médico no logran el control glucémico y lipídico recomendado, por lo que aún sigue vigente la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas eficientes para el control glucémico y perfil lipídico. Por tal motivo, la medicina herbolaria y naturista es una alternativa. Al respecto, La naringenina es una sustancia que ha mostrado tener efectos positivos en la reducción de la glucosa y los niveles de triglicéridos, colesterol, VLDL, LDL en animales con Diabetes Mellitus tipo 2, sin embargo, los hallazgos encontrado no son concluyentes por lo que se plantea realizar una revisión sistemática y metaanálisis para identificar si la naringenina tiene la capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre y el perfil lipídico en animales con Diabetes Mellitus tipo 2.

En este contexto acorde con el acrónimo PICO, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

P: Modelos animales de Diabetes tipo 2

I: Administración de naringenina

C: Control (sin tratamiento)

O: Niveles de glucosa, insulina. Hb1Ac y perfil lipídico.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es el efecto de la administración de naringenina en la regulación de la glucosa y perfil lipídico en modelos animales con Diabetes Mellitus tipo 2?

V. Objetivo

Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto de la naringenina, en la regulación de glucosa y perfil lipídico en modelos animales con Diabetes Mellitus tipo 2, a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

VI. Material y Métodos

VI.1. Diseño de investigación

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las pautas para la presentación de sistemas revisiones sistemáticas y meta-análisis PRISMA (2009) [78].

VI.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes plataformas de artículos científicos: PubMed; Scopus; Web of Science; ScienceDirect; LILACS; SciELO y como literatura gris TESIUNAM. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Naringenin) AND (Diabetes Mellitus type 2) AND (animal) NOT (human) NOT (review AND systematic review). También se llevó a cabo una búsqueda de tesis para identificar estudios no publicados que podrían incluirse en la revisión. Una vez seleccionados los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de selección, se recuperaron los textos completos de los artículos potencialmente relevantes para la revisión y se realizó una revisión exhaustiva para seleccionar los estudios definitivos (Cuadro VI.1).

Cuadro VI.1. Palabras clave utilizadas en la estrategia de búsqueda.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	FECHA DE BUSQUEDA	LIMITACIONES
PubMed	Naringenin, Diabetes Mellitus type 2, animal. (naringenin) AND (diabetes mellitus type 2) AND (animal) NOT (human) NOT (review AND systemic review).	23/08/2021	Humanos. Revisiones Revisiones sistemáticas.
Scopus	(((naringenin) AND (Diabetes AND Mellitus) AND (animal))) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh")) AND (EXCLUDE (SUBJAREA , "CHEM") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "AGRI")) AND (EXCLUDE (SUBJAREA , "NURS") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENVI") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ARTS") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ECON") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "ENER"))	23/08/2021	Revisiones. Capítulos de libro. Áreas de estudio: Ciencias agrícolas y biológicas Enfermería Química Ciencias ambientales Artes y humanidades Economía y finanzas Energía

Cuadro VI.1. Continuación

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	FECHA DE BUSQUEDA	LIMITACIONES
LILACS	N(naringenin) AND (Diabetes) AND (Mellitus) AND (animal) AND NOT (human) AND NOT (review) naringenin, Diabetes, Mellitus, animal	23/08/2021	Revisiones. Humanos.
SciELO	Expresión: naringenina Filtros aplicados: (Tipo de literatura: Artículo) (SciELO Áreas Temáticas: Ciencias de la Salud) (SciELO Áreas Temáticas: Ciencias Biológicas) (SciELO Áreas Temáticas: Multidisciplinaria)	12/09/2021	Ciencias agrícolas Ciencias de la tierra
Web of Science	(naringenin) AND (Diabetes Mellitus type 2) AND (animal) NOT (human) NOT (review AND systemic review).	12/09/2021	HUMANOS REVISIONES SISTEMATICAS
ScienceDirect	(naringenin) AND (Diabetes Mellitus type 2) AND (animal) NOT (human) NOT (review AND systemic review).	12/09/2021	HUMANOS REVISIONES SISTEMATICAS CAPITULOS DE LIBRO ERRATA
Tesiunam	Naringenina	12/09/2021	

VI.3. Criterios de elegibilidad

VI.3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ensayos en modelos animales.
- Administración de naringenina vía oral.
- Comparación con control.
- La evaluación de al menos uno de los siguientes marcadores bioquímicos: niveles séricos de glucosa, HbA1c, insulina, HDL, VDL, LDL, colesterol, Triglicéridos.

VI.3.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios en humanos.
- Estudios en los que se combinó naringenina con otros compuestos.
- Estudios que administraron compuestos derivados de naringenina.
- Estudios en los que se ocupó extracto de planta.
- Estudios sin un grupo de control.
- Estudios donde se administró naringenina vía intraperitoneal.

VI.4. Selección de los estudios

Los títulos y resúmenes, de las búsquedas fueron seleccionados por dos investigadores de manera independiente (IAS y YRH), las disconformidades fueron resueltas por el investigador (VMMN). Esta búsqueda se llevó a cabo en el periodo 23 de agosto del 2021 al 12 de septiembre del 2021, respetando los criterios de elegibilidad.

En primer lugar, aquellos estudios que cumplieron los criterios y fueron identificados en más de una base de datos fueron removidos para evitar la duplicidad, esto con ayuda del programa Excel, posteriormente los estudios no descartados fueron recuperados en texto completo, para poder verificar que cumplieran con los criterios de inclusión. Todo el proceso de selección fue reportado en el diagrama de PRISMA, donde se incluyen los estudios identificados en cada fase. Se elaboró un cuadro de evidencia de los estudios incluidos, así como de los estudios excluidos, en los anexos se especifica el motivo de exclusión.

VI.5. Extracción de datos

Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron el apellido del primer autor, año de publicación, inductor de Diabetes, especie, cepa, número de animales, dosis de naringenina utilizada, duración del tratamiento, parámetros evaluados y principales resultados de cada estudio. Para el meta-análisis, se extrajeron los siguientes datos: las medias y desviaciones estándar del grupo control y del grupo tratado, las mediciones de los niveles de glucosa, insulina, HbA1c, y perfil lipídico.

VI.6. Evaluación de la calidad

Dos revisores evaluaron el riesgo de sesgo o la calidad metodológica de cada uno de los estudios en modelos animales incluidos en la revisión utilizando la escala SYRCLE de Cochrane, con la cual cada estudio se juzga en diez ítems, categorizados en cinco grupos: la selección de los estudios, el rendimiento, la deserción, notificación y otro tipo de sesgo.

VI.7. Análisis estadístico y síntesis de datos

Para estimar el efecto general del tratamiento de naringenina sobre la glucosa, los niveles de HbA1c, insulina y perfil lipídico, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Este modelo considera la heterogeneidad intra e inter-estudios. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de I^2 , considerando la existencia de heterogeneidad significativa si $I^2 > 50\%$. Se realizaron análisis de estudios donde se utilizó la dosis de 50 mg/kg por 4, 5, 6 y 8 semanas de tratamiento y dosis de 100 mg/kg por 6 y 8 semanas de tratamiento.

VII. Resultados

Se identificaron un total de 187 estudios con la estrategia de búsqueda en las plataformas de artículos científicos consultadas. Después de la eliminación de duplicados quedaron 131, posteriormente tras revisar título y resumen se seleccionaron 53 artículos de texto completo, de los cuales 17 cumplieron los criterios de elegibilidad para el análisis cualitativo y 9 para el análisis cuantitativo (Figura VII.1).

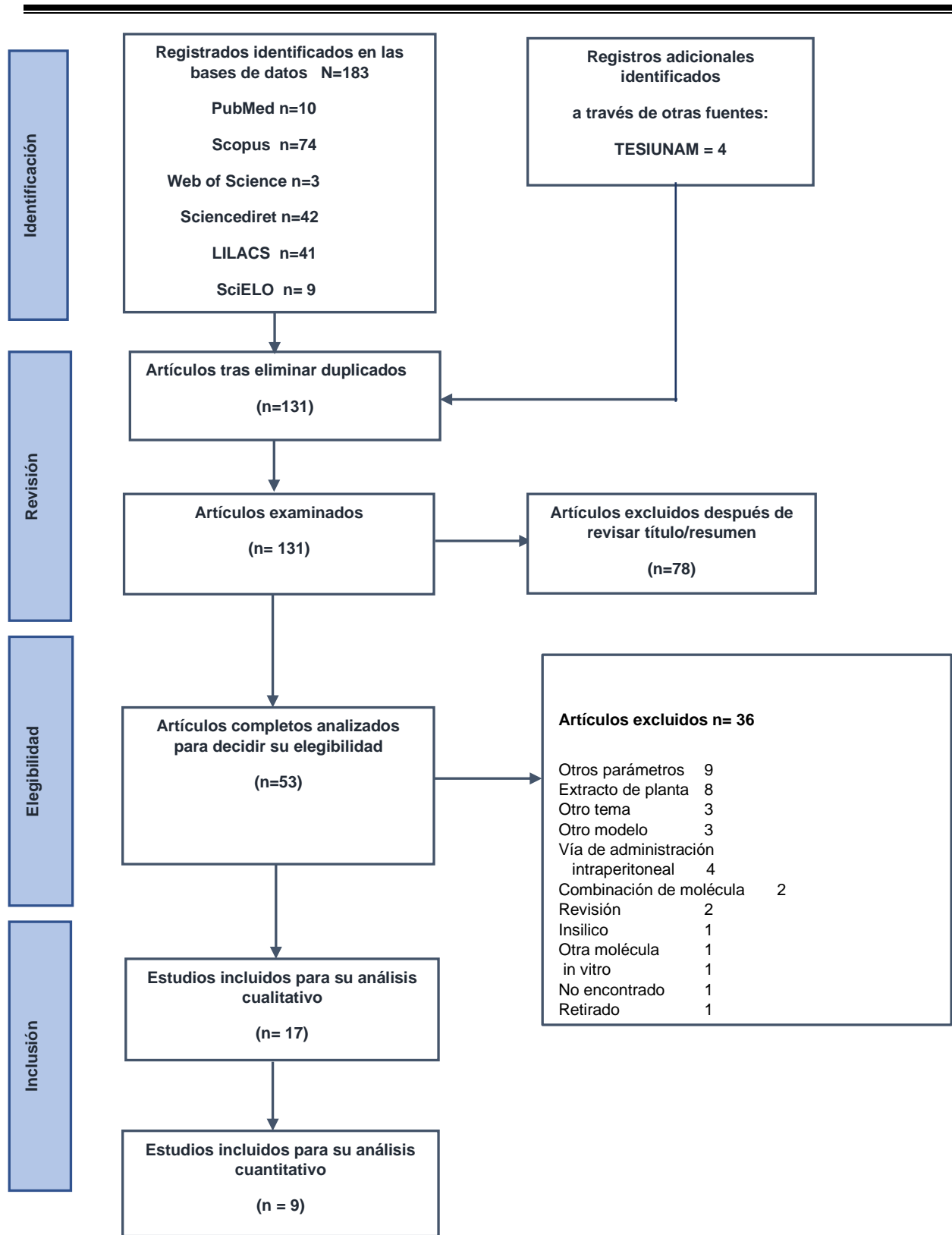


Figura VII.1. Diagrama de PRISMA para la revisión sistemática y meta-análisis

VII.1. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)

De los estudios revisados todos cumplieron con los dominios; criterio de generación de secuencia aleatoria, característica de línea base, vivienda aleatoria e informe selectivo de resultados (Figura VII.2 y VII.3). Todos los estudios muestran alto riesgo de sesgo en cegado en los tratamientos. Resultados aleatorios, ocultamiento de la asignación y en sesgo de deserción muestran riesgo intermedio, mientras que las demás variables no muestran riesgo.

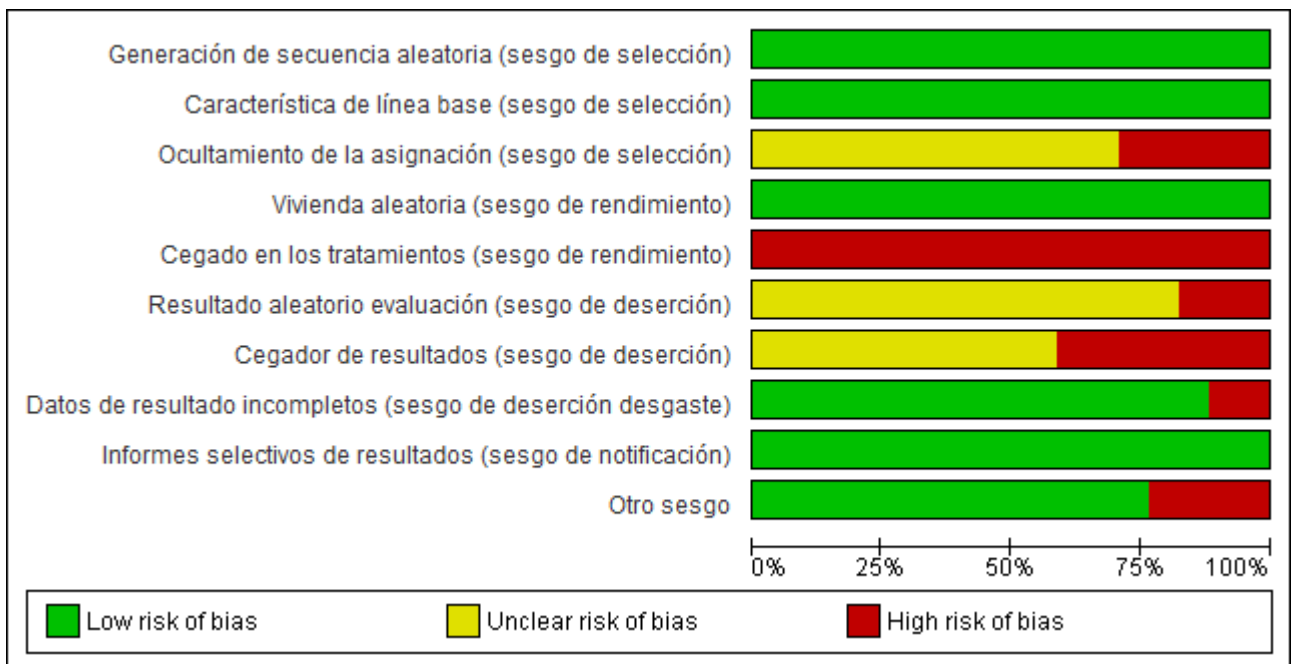


Figura VII.2. Gráfico de riesgo de sesgo. Se presentan como porcentajes todos los estudios incluidos

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Característica de línea base (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Vivienda aleatoria (sesgo de rendimiento)	Cegado en los tratamientos (sesgo de rendimiento)	Resultado aleatorio evaluación (sesgo de deserción)	Cegador de resultados (sesgo de deserción)	Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción desgaste)	Informes selectivos de resultados (sesgo de notificación)	Otro sesgo
Ahmed et al. 2017	+	+	?	+	-	?	?	+	+	+
Al-Dosari et al. 2017	+	+	?	+	-	-	-	-	+	+
Annadurai et al. 2012	+	+	?	+	-	?	-	+	+	+
Ding et al. 2019	+	+	-	+	-	?	?	+	+	-
Hasanein et al. 2014	+	+	-	+	-	?	?	+	+	+
Maity et al. 2017	+	+	?	+	-	?	?	+	+	-
Najafian et al. 2010	+	+	?	+	-	?	-	+	+	+
Ortiz-Andrade et al. 2008	+	+	-	+	-	-	?	+	+	+
Rahigude et al. 2012	+	+	?	+	-	?	?	+	+	-
Rajappa et al. 2019	+	+	?	+	-	?	?	+	+	+
Ren et al. 2016	+	+	?	+	-	?	-	+	+	-
Roy et al. 2016	+	+	?	+	-	?	-	+	+	+
Sandeep et al. 2017	+	+	-	+	-	?	-	+	+	+
Singh et al. 2018	+	+	?	+	-	-	?	+	+	+
Singh et al. 2020	+	+	?	+	-	?	-	+	+	+
Yan et al. 2016	+	+	?	+	-	?	?	-	+	+
Zaidun et al. 2019	+	+	-	+	-	?	?	+	+	+

Figura VII.3. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de estudios en animales.

VII.2. Análisis cualitativo

De los 17 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, el tamaño de la muestra fue desde $n=5$ hasta $n=10$. En todos los estudios se midió el efecto de naringenina sobre los niveles de la glucosa en animales con Diabetes Mellitus tipo 2 en diferentes dosis (2 mg hasta 100 mg) y duración de tratamiento (5 días a 10 semanas) en comparación con grupo control diabético. En nueve estudios se midió colesterol y triglicéridos, en siete se midió LDL, en ocho HDL y en cinco VDL. También se midió el valor de insulina en cinco artículos y Hb1Ac en dos artículos (Cuadro VII.1).

VII.2.1. Efecto de naringenina sobre control glucémico

De los 17 estudios incluidos en el análisis cualitativo, en todos se evaluó la glucosa. La dosis de naringenina que se ocupó en la mayoría de los estudios fue de 50 mg/kg [84,82,85,89,86,87,83,88,93,90,94,92], el tiempo de tratamiento varía de 5 días [82] hasta 10 semanas [80].

En 16 de los estudios revisados se observó una reducción consistente de glucosa, siendo la menor disminución en el realizado por Hasenein *et al.* (2014) con un decremento de 15.8 mg/dl (8 semanas de tratamiento y dosis de 20 mg/kg) [94], en contraste con el estudio realizado por Roy *et al.* (2016), donde la disminución de glucosa fue de 460 mg/dl (tratamiento de 10 semanas, dosis de 10 mg/kg) ($p<0.05$) en comparación con grupo control diabético [80].

VII.2.2. Efecto de naringenina sobre Hb1Ac

Se evaluaron los niveles de Hb1Ac en sangre en dos estudios [85, 93], en los cuales se observó que los grupos de ratas diabéticas tratadas con naringenina, 3 semanas, dosis de 50 mg/kg [85] para el primero y tratamiento de 8 semanas, dosis de 100 mg/kg para

el segundo [93], mostraron un porcentaje significativamente menor de HbA1c en comparación con los grupos sin tratamiento.

VII.2.3. Efecto de naringenina sobre Insulina

Se evaluaron los niveles de insulina en sangre en cinco estudios [85, 79, 87, 75, 92]. En cuatro se observó un aumento consistente en los valores de insulina, en el estudio realizado por Ahmed *et al.* (2017) se observó un aumento de 1 pmol/ml (6 semanas de tratamiento, dosis de 100 mg/kg) [75], en contraste con el estudio realizado por Rajappa *et al.* (2019) donde el aumento de insulina fue de 47.98 pmol/l (tratamiento de 6 semanas, dosis de 100 mg/kg), en comparación con grupo control diabético [92].

VII.2.4. Efecto de naringenina sobre colesterol

Se evaluaron los niveles de colesterol en sangre en los nueve estudios [84, 82, 89, 79, 86, 83, 80, 75, 92]. En todos se observó una reducción consistente de colesterol, siendo la menor disminución en el realizado por Ortiz-Andrade *et al.* (2019) con un decremento de 3 mg/dl (5 días de tratamiento, dosis de 50 mg/kg) [86], en contraste con el estudio realizado por Roy *et al.* (2016) donde la disminución de colesterol fue de 290 mg/dl (tratamiento de 10 semanas, dosis de 10 mg/kg) en comparación con grupo control diabético [80].

VII.2.5. Efecto de naringenina sobre triglicéridos

Se evaluaron los niveles de triglicéridos en sangre en los nueve estudios [84, 82, 89, 79, 86, 83, 80, 75, 92]. En ocho se observó una reducción consistente de triglicéridos, siendo la menor disminución en el realizado por Zaidun *et al.* (2019) con un decremento de 2 mg/dl (5 semanas de tratamiento, dosis de 50 mg/kg) [86], en contraste con el estudio realizado por Roy *et al.* (2016) donde la disminución de triglicéridos fue de 190 mg/dl (tratamiento de 10 semanas, dosis de 10 mg/kg) en comparación con grupo control diabético [90].

VII.2.6. Efecto de naringenina sobre HDL

Se evaluaron los niveles de HDL en sangre en ocho estudios [82, 89, 79, 86, 83, 80, 75, 92]. En siete se observó un aumento consistente en los valores de HDL, en el estudio realizado por Zaidun *et al.* (2019) se observó un aumento de 5 mg/dl (5 semanas de tratamiento, dosis de 50 mg/kg) [86], en contraste con el estudio realizado por Sing *et al.* (2018) donde el aumento fue de 53 mg/dl (tratamiento de 2 semanas, dosis de 100 mg/kg) en comparación con grupo control diabético [83].

VII.2.7. Efecto de naringenina sobre LDL

Se evaluaron los niveles de LDL en sangre en siete estudios [89, 79, 86, 83, 80, 75, 92]. En seis se observó una disminución consistente en los valores de LDL, siendo la menor disminución en el realizado por Zaidun *et al.* (2019) con un decremento de 1 mg/dl (5 semanas de tratamiento, dosis de 50 mg/kg) [86], en contraste con el estudio realizado por Ren *et al.* (2016) donde la disminución de LDL fue de 109 mg/dl (tratamiento de 6 semanas, dosis de 100 mg/kg) en comparación con grupo control diabético [89].

VII.2.8. Efecto de naringenina sobre VLDL

Se evaluaron los niveles de VLDL en sangre en cinco estudios [89, 93, 90, 82, 92]. En cuatro se observó una disminución consistente en los valores de VLDL, en los estudios realizados por Najafian *et al.* (2010) y Ahmed 2017 *et al.* (2017) se observó una disminución de 6 mg/dl (3 semanas de tratamiento, dosis de 2 mg/kg y 6 semanas de tratamiento, dosis de 100 mg) [79][85], en contraste con el estudio realizado por Roy *et al.* (2016) donde la disminución de VLDL fue de 25 mg/dl (tratamiento de 10 semanas, dosis de 10 mg/kg) en comparación con grupo control diabético [80]

Cuadro VII.1. Estudios incluidos sobre el efecto de naringenina en el control glucémico y perfil lipídico en ratas con Diabetes Mellitus tipo 2.

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados			
Najafian <i>et al.</i> (2010) [79],	STZ	Rata wistar 6	2 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg 32 mg/kg	3 semanas	Glucosa Colesterol Triglicéridos HDL VLDL Insulina	Dosis: 2 mg Glucosa mg/dl GC:400.43±76.5 GN:342.34±46.6	Dosis: 8 mg Glucosa mg/dl GC:400.43±76.5 GN:300.45±35.2 P<0.05	Dosis: 16 mg Glucosa mg/dl GC:400.43±76.5 GN:290.56±24.9 P<0.05	Dosis: 32 mg Glucosa mg/dl GC:400.43±76.5 GN:280.67±43.8 P<0.05
						Colesterol mg/dl GC: 125.5 ± 17.2 GN: 103.8 ± 14.9	Colesterol mg/dl GC: 125.5 ± 17.2 GN: 95.5 ± 15.1 P<0.05	Colesterol mg/dl GC: 125.5 ± 17.2 GN: 93.3 ± 17.3 P<0.05	Colesterol mg/dl GC: 125.5 ± 17.1 GN: 95.1 ± 15.6 P<0.05
						Triglicéridos mg/dl GC: 119.6 ± 18.9 GN: 89.5 ± 14.2	Triglicéridos mg/dl GC: 119.6 ± 18.9 GN: 76.6 ± 10.7 P<0.05	Triglicéridos mg/dl GC: 119.6 ± 18.9 GN: 78.3 ± 12.6 P<0.05	Triglicéridos mg/dl GC: 119.6 ± 18.9 GN: 275.5 ± 34.4 P<0.05
						HDL mg/dl GC: 23.3 ± 5.8 GN: 34.5 ± 7.3	HDL mg/dl GC: 23.3 ± 5.8 GN: 38 ± 7.8 P<0.05	HDL mg/dl GC: 23.3 ± 5.8 GN: 41.6 ± 8.2 P<0.05	HDL mg/dl GC: 23.3 ± 5.8 GN: 40.1 ± 8.4 P<0.05
						LDL mg/dl GC: 41.6 ± 9.2 GN: 27.6 ± 4.6	LDL mg/dl GC: 41.6 ± 9.2 GN: 22.3 ± 5.4	LDL mg/dl GC: 41.6 ± 9.2 GN: 25.6 ± 6	LDL mg/dl GC: 41.6 ± 9.2 GN: 25.5 ± 5.7
						VLDL mg/dl GC: 23.9 ± 3.8 GN: 17.9 ± 2.8	VLDL mg/dl GC: 23.9 ± 3.8 GN: 15.3 ± 2.1 P<0.05	VLDL mg/dl GC: 23.9 ± 3.8 GN: 15.6 ± 2.5 P<0.05	VLDL mg/dl GC: 23.9 ± 3.9 GN: 55.1 ± 6.9 P<0.05
						Insulina pmol/L GC: 5.39 ± 0.67 GN: 3.75 ± 0.26 P<0.01	Insulina pmol/L GC: 5.39 ± 0.67 GN: 3.30 ± 0.44 P<0.01	Insulina pmol/L GC: 5.39 ± 0.67 GN: 2.92 ± 0.022	Insulina pmol/L GC: 5.39 ± 0.67 GN: 2.69 ± 0.47

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados	
Roy et al. (2016) [80]	STZ	Rata wistar 9	5 mg/kg 10 mg/kg	10 semanas	Glucosa, Colesterol Triglicéridos HDL LDL VLDL	<p>Dosis: 5 mg</p> <p>Glucosa mg/dl GC: 560.34 ± 35.7 GN: 112.25 ± 34.21 P<0.05</p> <p>Colesterol mg/dl GC: 355.8 ± 18.1 GN: 96.5 ± 2.91 P<0.05</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 274.1 ± 3.75 GN: 85.94 ± 4.02 P<0.05</p> <p>HDL mg/dl GC: 13.9 ± 1.21 GN: 43.6 ± 1.35 P<0.05</p> <p>LDL mg/dl GC: 50.6 ± 0.98 GN: 20.43 ± 0.91 P<0.05</p> <p>VLDL mg/dl GC: 29.14 ± 1.56 GN: 6.17 ± 0.08 P<0.05</p>	<p>Dosis: 10 mg</p> <p>Glucosa mg/dl GC: 560.34 ± 35.7 GN: 110.87 ± 25.8 P<0.05</p> <p>Colesterol mg/dl GC: 355.8 ± 18.1 GN: 57.87 ± 1.54 P<0.05</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 274.1 ± 3.75 GN: 83.37 ± 3.75 P<0.05</p> <p>HDL mg/dl GC: 13.9 ± 1.21 GN: 39.4 ± 1.29 P<0.05</p> <p>LDL mg/dl GC: 50.6 ± 0.98 GN: 12.46 ± 0.5 P<0.05</p> <p>VLDL mg/dl GC: 29.14 ± 1.56 GN: 4.03 ± 0.13 P<0.05</p>
Sandeep et al. (2017) [81]	STZ	Ratas wistar 8	0.50%	2 meses	Glucosa	<p>Glucosa mg/dl GC: 359.9 ± 52 GN: 255.3 ± 24.9 P<0.001</p>	

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados			
Ortiz-Andrade <i>et al.</i> (2008) [82]	STZ-Nicotinamida	Rata/wistar/5	50 mg/kg	5 días	Glucosa Colesterol Triglicéridos HDL	Glucosa mg/dl GC: 145±2 GN: 90.3±15 P<0.001	Colesterol mg/dl GC: 73 ± 3 GN: 70 ± 6.8	Triglicéridos mg/dl GC: 65 ± 3 GN: 42 ± 4 P<0.001	HDL mg/dl GC: 67 ± 3 GN: 64 ± 5
Singh <i>et al.</i> (2018) [83]	STZ	Ratas albino macho 6	SA1 50 mg/kg SA1 100 mg/kg SA2 50 mg/kg SA2 100 mg/kg	2 semanas	Glucosa Colesterol triglicéridos HDL LDL VLDL	Dosis: SA1 50 mg Glucosa mg/dl GC: 340.3±45.6 GN:100.34±34.2 P<0.001 Colesterol mg/dl GC:140.15±24.6 GN: 95.23 ± 6.7 P<0.001 Triglicéridos mg/dl GC:120.67±13.4 GN: 90.17 ± 16.7 P<0.001 HDL mg/dl GC: 20.56 ± 54.8 GN: 68.23 ± 4.5 P<0.001 LDL mg/dl GC: 90.23 ± 23.5 GN: 15.09 ± 1.2 P<0.001 VLDL mg/dl GC: 30.56 ± 2.45 GN: 18.34 ± 2.3 P<0.001	Dosis: SA1 100 mg Glucosa mg/dl GC: 340.3±45.6 GN:100.76±28.4 P<0.001 Colesterol mg/dl GC: 40.15 ± 24.6 GN: 70.54 ± 8.9 P<0.001 Triglicéridos mg/dl GC:120.67±13.4 GN: 82.56 ± 23.1 P<0.001 HDL mg/dl GC: 20.56 ± 54.8 GN: 73.45 ± 4.7 P<0.001 LDL mg/dl GC: 90.23 ± 23.5 GN: 12 ± 0.98 P<0.001 VLDL mg/dl GC: 30.56 ± 2.45 GN: 17.4 ± 3.2 P<0.001	Dosis: SA2 50 mg Glucosa mg/dl GC: 340.3±45.6 GN: 180±45.6 P<0.001 Colesterol mg/dl GC:140.15±24.6 GN: 100.43 ± 2.7 P<0.001 Triglicéridos mg/dl GC:120.67±13.4 GN: 75.67 ± 23.1 P<0.001 HDL mg/dl GC: 20.56 ± 54.8 GN: 65.87 ± 13.9 P<0.001 LDL mg/dl GC: 90.23 ± 23.5 GN: 20 ± 0.56 P<0.001 VLDL mg/dl GC: 30.56 ± 2.45 GN: 17.56 ± 1.2 P<0.001	Dosis: SA2 100 mg Glucosa mg/dl GC: 340.3±45.6 GN:100.76±45.8 P<0.001 Colesterol mg/dl GC:140.15±24.6 GN: 80.23 ±15.6 P<0.001 Triglicéridos mg/dl GC:120.67±13.4 GN: 73.56 ± 42.3 P<0.001 HDL mg/dl GC: 20.56 ± 54.8 GN: 68.32 ± 10.6 P<0.001 LDL mg/dl GC: 90.23 ± 23.5 GN: 18± 3.3 P<0.001 VLDL mg/dl GC: 30.56 ± 2.45 GN: 14.65 ± 0.23 P<0.001

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados
Maity <i>et al.</i> (2017) [84]	STZ	Rata /wistar/6	50 mg/kg	4 semanas	Glucosa Colesterol Triglicéridos	<p>Glucosa mg/dl GC: 310.53 ± 40.12 GN: 140 ± 23.12 P<0.001</p> <p>Colesterol mg/dl GC: 158.3 ± 9.1 GN: 130.9 ± 8.9 P<0.001</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 170.3 ± 10.3 GN: 128.8 ± 9.9 P<0.001</p>
Annadurai <i>et al.</i> (2012) [85]	STZ- Nicotinamida	Rata albino wistar macho/6	50 mg/kg	3 semanas	Glucosa Hb1Ac Insulina	<p>Glucosa mg/dl GC: 325.38±8.63 GN: 118.26 ± 5.74 P<0.05</p> <p>Hb1Ac % GC: 11.38 ± 0.61 GN: 7.8 ± 0.47 P<0.05</p> <p>Insulina pmol/L GC: 48.40 ± 5.90 GN:84.44 ± 2.77 p<0.05</p>
Zaidun <i>et al.</i> (2019) [86]	STZ	Rata Sprague -Dawley 6	50 mg/kg	5 semanas	Glucosa Colesterol Triglicéridos HDL LDL	<p>Glucosa mg/dl GC: 405.5 ±21.6 GN: 250.5±19.5</p> <p>Colesterol mg/dl GC:102.08 ±5.42 GN: 107.1 ± 7.73</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 107.08 ± 3.54 GN: 105.31 ± 0.29</p> <p>HDL mg/dl GC: 32.43 ± 12.36 GN: 37.45 ± 6.95</p> <p>LDL mg/dl GC: 49.10 ± 11.98 GN:48.33 ±3.86</p> <p>*No hay cambios estadísticamente significativos en ninguno de los valores</p>

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados	
Al-Dosari <i>et al.</i> (2017) [87]	STZ	Rata albino wistar 10	50 mg/kg	5 semanas	Glucosa Insulina	Glucosa mg/dl GC: 359.9 ± 0.52 GN: 255.3 ± 24.9 P<0.05	Insulina pmol/L GC: 47.86 ± 6.06 GN: 35.3 ± 3.4 P<0.05
Yan <i>et al.</i> (2016) [88]	STZ	Rata Sprague-Dawley (control 8 y tratado con naringenina n 10)	50 mg/kg	6 semanas	Glucosa	Glucosa mg/dl GC: 630.35 ± 69.56 GN: 504.28 ± 89.58 P<0.05	
Ahmed <i>et al.</i> (2017) [75]	STZ	Rata albino 6	100 mg/kg	6 semanas	Glucosa Colesterol Triglicéridos HDL LDL VLDL Insulina	Glucosa mg/dl GC: 250.76 ± 7.3 GN: 100.45 ± 6.8 P<0.001 Colesterol mg/dl GC: 109.6 ± 2.77 GN: 71.16 ± 3.7 P<0.001 Triglicéridos mg/dl GC: 89.8 ± 3.59 GN: 56.3 ± 2.28 P<0.001	HDL mg/dl GC: 22.83 ± 0.7 GN: 32.33 ± 0.76 P<0.001 LDL mg/dl GC: 68.79 ± 0.99 GN: 27.57 ± 2.08 P<0.001 VLDL mg/dl GC: 17.96 ± 1.73 GN: 11.26 ± 0.77 P<0.001 Insulina pmol/ml GC: 2.29 ± 0.06 GN: 3.3 ± 0.21 P<0.001

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados		
Ren et al. (2016) [89]	STZ	Rata Sprague-Dawley/ 8 (control) 9 (tratamiento)	50 mg/kg 100 mg/kg	6 semanas	Glucosa, Colesterol, Triglicéridos HDL LDL	Dosis: 50 mg Glucosa mg/dl GC: 478.73±142.70 GN: 257.29±123.78 P<0.05 Colesterol mg/dl GC: 256.37 ± 58 GN: 74.24 ± 25.48 P<0.01 Triglicéridos mg/dl GC: 232.95 ±76.17 GN: 61.11 ± 36.31 P<0.01 HDL mg/dl GC: 32.09 ± 9.27 GN: 55.67 ± 13.53 P<0.01 LDL mg/dl GC: 132.81 ± 30.88 GN: 24.71 ± 10.42 P<0.01		Dosis: 100 mg Glucosa mg/dl GC: 478.73± 142.70 GN: 291 ± 122.16 P<0.05 Colesterol mg/dl GC: 256.37 ± 58 GN: 76.06 ± 20.84 P<0.01 Triglicéridos mg/dl GC: 232.95 ± 76.17 GN: 68.2 ± 33.65 P<0.01 HDL mg/dl GC: 32.09 ± 9.27 GN: 64.18 ± 19.33 P<0.01 LDL mg/dl GC: 132.81 ± 30.81 GN: 23.55 ± 10.03 P<0.01
Rahigude et al. (2012) [90]	STZ	Rata Sprague-Dawley 6	25 mg/kg 50 mg/kg Peroral (dos veces al día)	4 semanas 8 semanas (dosis de 50 mg)	Glucosa	Dosis: 25 mg Glucosa mg/dl GC: 300 ± 22.4 GN: 200 ± 13.4 P<0.001	Dosis: 50 mg (30 días) Glucosa mg/dl GC: 300 ± 22.4 GN: 146.2 ± 15.3 P<0.001	Dosis: 50 mg (58 días) Glucosa mg/dl GC: 300 ± 22.4 GN: 156 ± 19.3 P<0.001
Ding et al. (2019) [91]	STZ	Ratón/ <i>Mus musculus cantaneus</i> /10	25 mg/kg 75 mg/kg	4 semanas	Glucosa	Dosis: 25 mg Glucosa mg/dl GC: 454.1±18.1 GN: 387.4 ± 57.65 P<0.05		Dosis: 75 mg Glucosa mg/dl GC: 454.1 ± 18.1 GN: 346 ± 45.1 P<0.01

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados	
Rajappa <i>et al.</i> (2019) [92]	STZ	Ratones albinos/6	50 mg/kg 100 mg/kg	6 semanas	Glucosa Colesterol Triglicéridos HDL LDL VLDL Insulina	<p>Dosis: 50 mg</p> <p>Glucosa mg/dl GC: 357 ± 13.6 GN: 200 ± 13.4 P<0.05</p> <p>Colesterol mg/dl GC: 181 ± 2 GN: 138.4 ± 1.8 P<0.05</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 135.3 ± 6.5 GN: 111.6 ± 6.1 P<0.05</p> <p>HDL mg/dl GC: 26.7 ± 1.24 GN: 37.33 ± 3.9 P<0.05</p> <p>LDL mg/dl GC: 127.2 ± 2.2 GN: 78.76 ± 2.7 P<0.05</p> <p>VLDL mg/dl GC: 27.06 ± 1.3 GN: 22.33 ± 1.2 P<0.05</p> <p>Insulina pmol/L GC: 28.47 ± 1.39 GN: 61.11 ± 0.13 p<0.05</p>	<p>Dosis: 100 mg</p> <p>Glucosa mg/dl GC: 357 ± 13.6 GN: 141.25 ± 10.6 P<0.05</p> <p>Colesterol mg/dl GC: 181 ± 2 GN: 106.6 ± 4.9 P<0.05</p> <p>Triglicéridos mg/dl GC: 135.3 ± 6.5 GN: 86.66 ± 5.5 P<0.05</p> <p>HDL mg/dl GC: 26.7 ± 1.24 GN: 41.36 ± 1.2 P<0.05</p> <p>LDL mg/dl GC: 127.2 ± 2.2 GN: 47.56 ± 6.1 P<0.05</p> <p>VDL mg/dl GC: 27.06 ± 1.3 GN: 17.33 ± 1.1 P<0.05</p> <p>Insulina pmol/L GC: 28.47 ± 1.39 GN: 76.45 ± 2.78 p<0.05</p>

Cuadro VII.1. Continuación

Autor (año)	Inductor	Especie /cepa/ número	Dosis de naringenina	Duración de tratamiento	Parámetros evaluados	Principales resultados		
Singh et al. (2020) [93]	STZ	Rata wistar 6	25 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg	8 semanas	Glucosa Hb1Ac	Dosis: 25 mg Glucosa mg/dl GC: 556.28 ±13.6 GN: 500.56 ± 23.4 P<0.05 Hb1Ac % GC: 15.98 ± 0.2 GN: 12.4 ± 1.2 P<0.05	Dosis: 50 mg Glucosa mg/dl GC: 556.28 ± 13.6 GN: 380.45 ± 12.8 P<0.05 Hb1Ac % GC: 15.98 ± 0.2 GN: 9.14 ± 3.7 P<0.05	Dosis: 100 mg Glucosa mg/dl GC: 556.28 ± 13.6 GN: 300.67 ± 35.9 P<0.05 Hb1Ac % GC: 15.98 ± 0.2 GN: 8. ± 0.47 P<0.05
Hasanein et al. (2014) [94]	STZ	Rata Wistar 7	20 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg Son	8 semanas	Glucosa	Dosis: 20 mg Glucosa mg/dl GC: 385.6 ± 8.7 GN: 401.4 ± 1.5	Dosis: 50 mg Glucosa mg/dl GC: 385.6 ± 8.7 GN: 105.7 ± 3.2 P<0.05	Dosis: 100 mg Glucosa mg/dl GC: 385.6 ± 8.7 GN: 100.4 ± 5.1 P<0.05

Abreviaturas: GC: Grupo control; GN: Grupo naringenina STZ: Estreptozotocina

VII.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis)

Como se puede observar en la revisión sistemática (análisis cualitativo), existe una alta heterogeneidad en tiempo de tratamiento y dosis de naringenina usada en los diferentes estudios. En este sentido, de 17 solo fue posible incluir nueve estudios en el meta-análisis que cumplieron con los requisitos de administrar un tratamiento similar. Dichos estudios fueron los de Maity *et al.* (2017) [84] y Rahigude *et al.* (2012) [90] tratamiento de 4 semanas; Al-Dosari *et al.* (2017) [87] y Zaidun *et al.* (2019) [86], tratamiento 5 semanas; Rajappa *et al.* (2019) [92] y Yan *et al.* (2016) [86] tratamiento de 6 semanas; Sing *et al.* (2020) [93] y Rahigude *et al.* (2012) [90] y Hasanein *et al.* (2014) [94] tratamiento de 8 semanas con dosis de 50 mg/kg, Ahmed *et al.* (2017) [75] y Rajappa *et al.* (2019) [92] tratamiento de 6 semanas, Hasanein *et al.* (2014) [94] y Sing *et al.* (2020) [93], tratamiento de 8 semanas con dosis de 100 mg/kg, En los cuales se realizó un *forest plot* para la glucosa en los que se evaluó el efecto del tratamiento de naringenina en animales diabéticos.

Para los valores de insulina, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, VLDL se utilizaron los estudios Ahmed *et al.* (2017) [75] y Rajappa *et al.* (2019) [92] en dosis de 100 mg/kg y tratamiento de 6 semanas. En los cuales se realizó un *forest plot* para evaluar el efecto del tratamiento de naringenina en animales diabéticos.

VII.3.1. Efecto de naringenina 50 mg/kg sobre concentración sanguínea de glucosa

El tamaño de la muestra global de los nueve estudios incluidos es de 133 animales, 63 recibieron el tratamiento de naringenina y 61 no recibieron tratamiento, para poder determinar el tamaño del efecto sobre la concentración de glucosa. La heterogeneidad es de $I^2=87\%$ ($p<0.00001$) y el efecto sobre la concentración de

glucosa en sangre es de -7.32 mg/dl [IC95% -10.19, -4.45, $p < 0.0001$] lo que nos indica que es estadísticamente significativo (Figura VII.3).

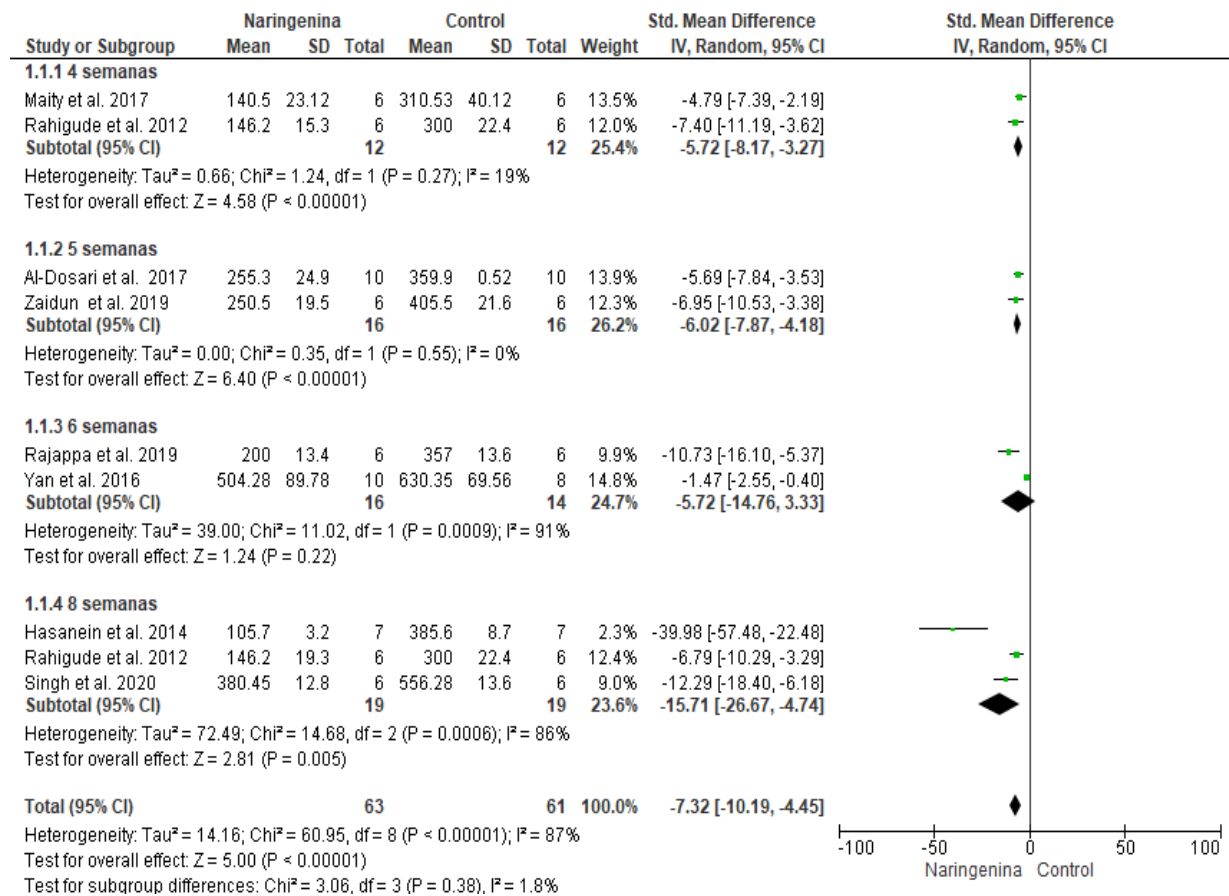


Figura VII.3. Efecto de la naringenina (50 mg/kg) durante 4, 5, 6 y 8 semanas sobre la glucosa en animales diabéticos.

VII.3.2. Efecto de naringenina 100 mg/kg sobre concentración sanguínea de glucosa

El tamaño de la muestra global de los siete estudios incluidos es de 25 animales, 25 recibieron el tratamiento de naringenina y 25 no recibieron tratamiento, para poder determinar el tamaño del efecto sobre la concentración de glucosa. La heterogeneidad es de $I^2 = 80\%$ ($p = 0.002$) y el efecto sobre la concentración de

glucosa en sangre es de -18.29 mg/dl [IC95% -27.73, -8.85, $p < 0.05$] (VII.4) lo que nos indica que es estadísticamente significativo.

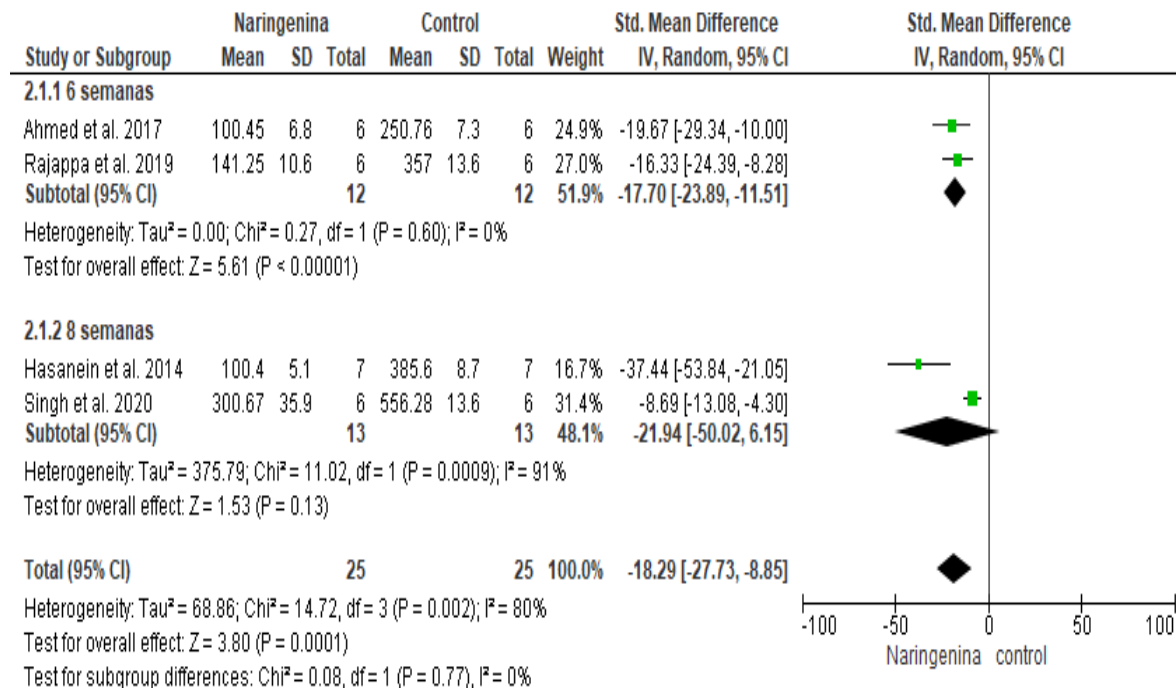


Figura VII.4. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 y 8 semanas sobre la glucosa en animales diabéticos.

VII.3.3. Efecto de naringenina 100 mg/kg sobre concentración de insulina

Con la administración de una dosis de 100 mg/kg se encontró un incremento en la concentración de insulina con una significancia estadística limítrofe 12.28 pmol/L [IC95% -1.46, 26.02, $p = 0.08$] (Figura VII.5).

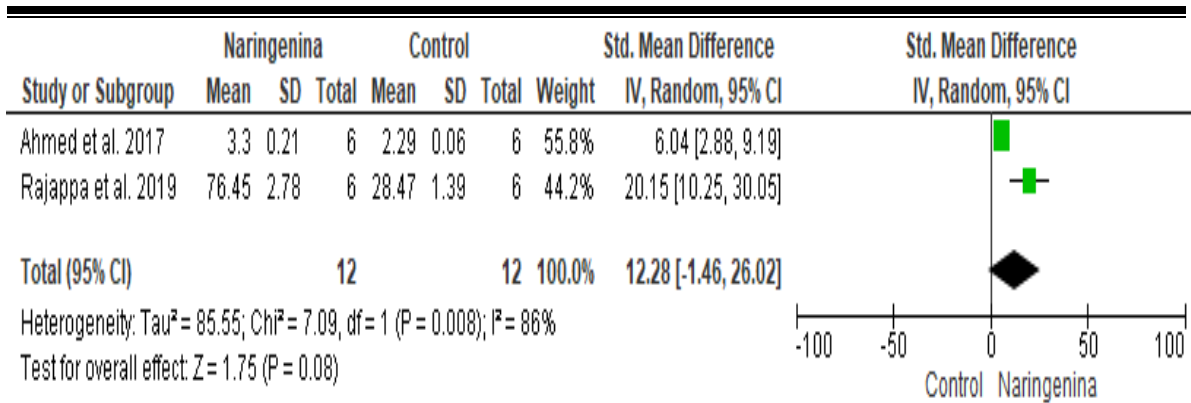


Figura VII.5. Efecto de naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas, sobre la concentración de insulina en animales diabéticos.

VII.3.4. Efecto de naringenina sobre concentración sanguínea de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, VDL

Respecto al efecto de la administración de naringenina sobre la concentración sanguínea de los marcadores del perfil lipídico, los valores colesterol mostraron una disminución estadísticamente significativa (-13.70 mg/dl, [IC95% -20.89 a -6.57], $p < 0.05$) (Figura VII.6), triglicéridos (-8.46 mg/dl, [IC95% -11.52 a -5.40], $p < 0.0001$) (Figura VII.7), LDL (-18.47 mg/dl, [IC95% -25.47 a -11.71], $p < 0.00001$) (Figura VII.8), VLDL (-5.66 mg/dl [IC95% -8.35 a -2.98] $p < 0.0001$) (Figura VII.9) y un aumento estadísticamente significativo de los valores de HDL (11.51 mg/dl [IC95% 7.46 a 15.57], $p < 0.00001$) (Figura VII.10).

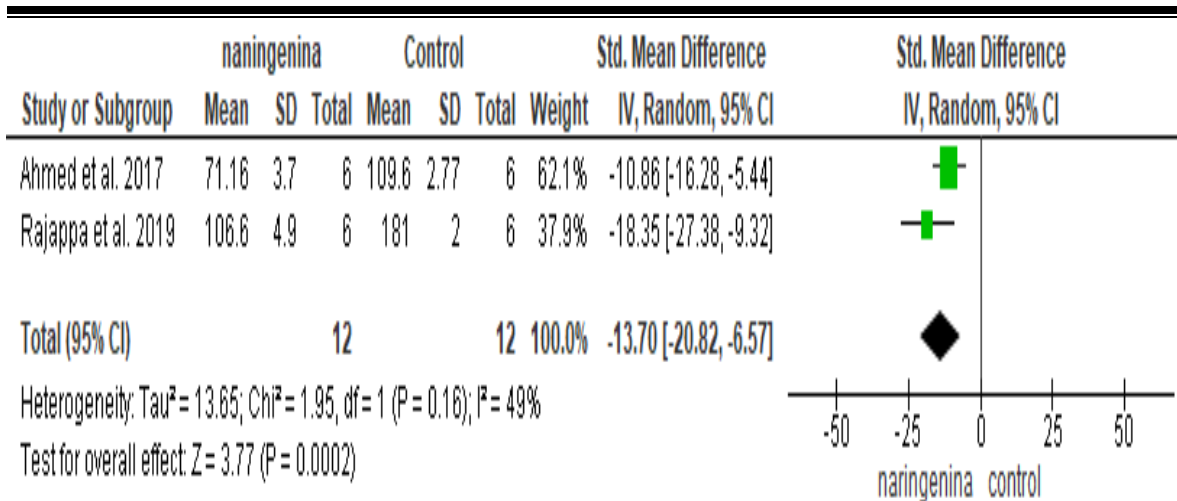


Figura VII.6. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas sobre el valor de colesterol en animales diabéticos.

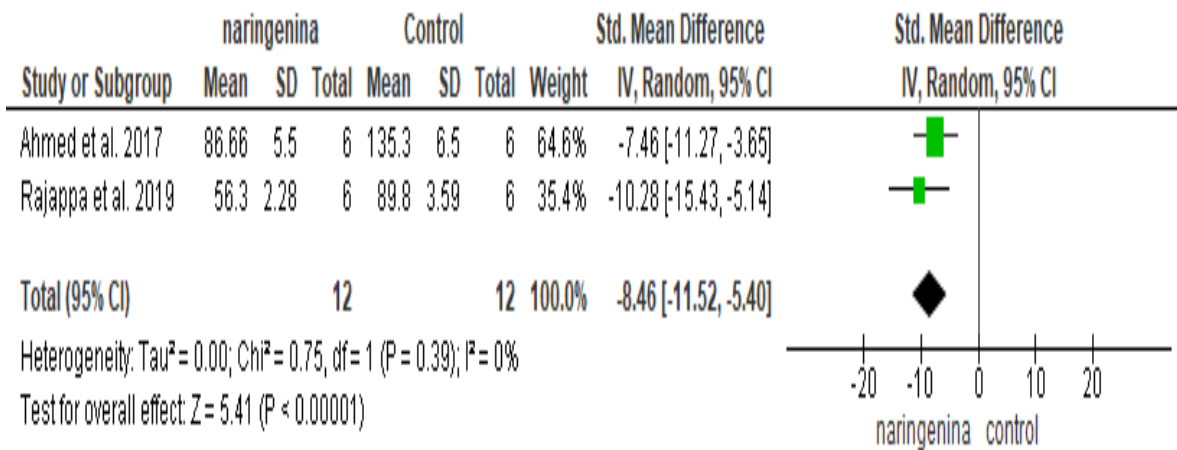


Figura VII.7. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas sobre el valor de triglicéridos en animales diabéticos.

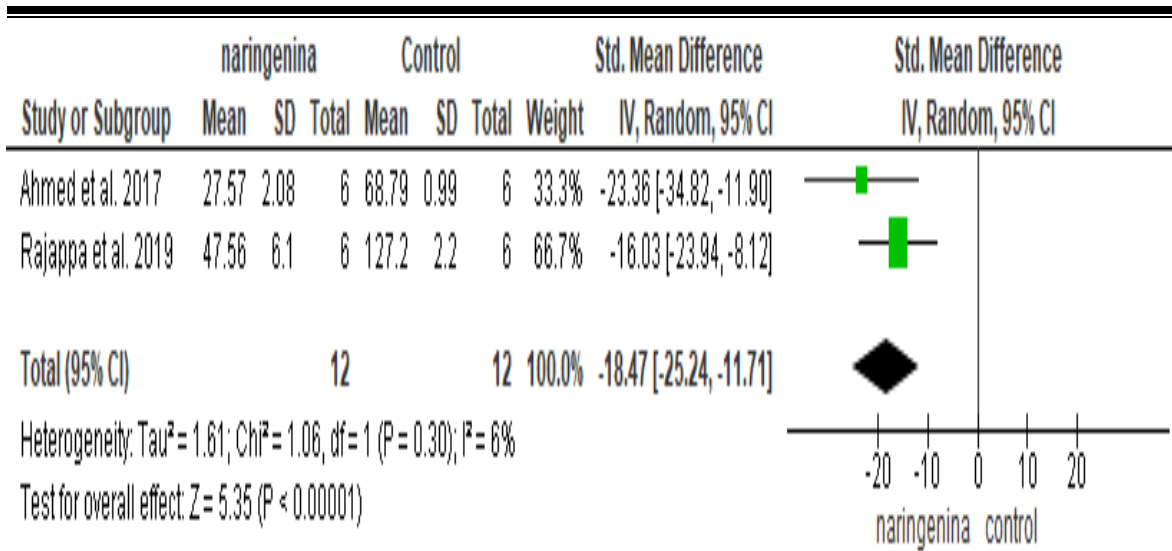


Figura VII.8. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas sobre el valor de LDL en animales diabéticos.

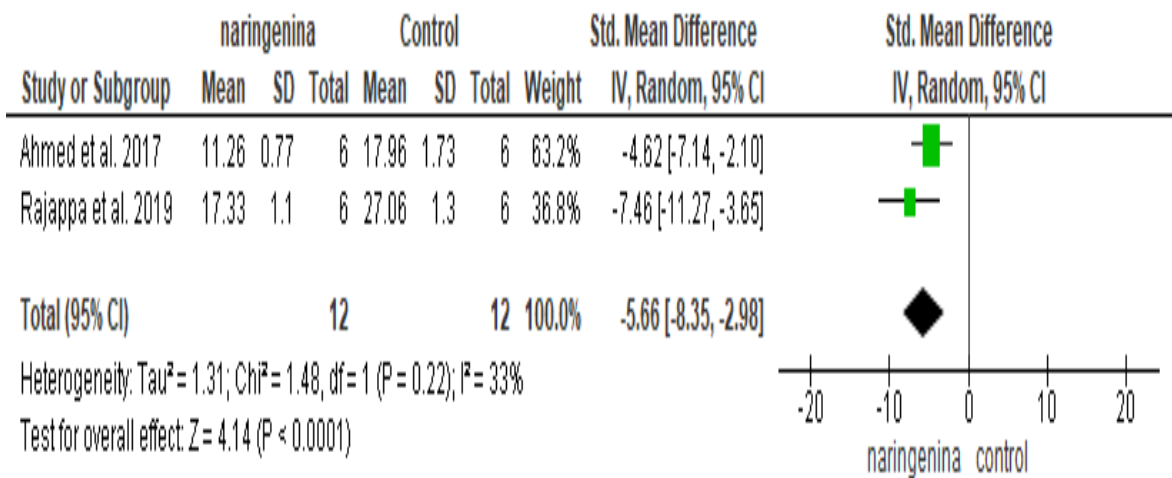


Figura VII.9. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas sobre el valor de VLDL en animales diabéticos.

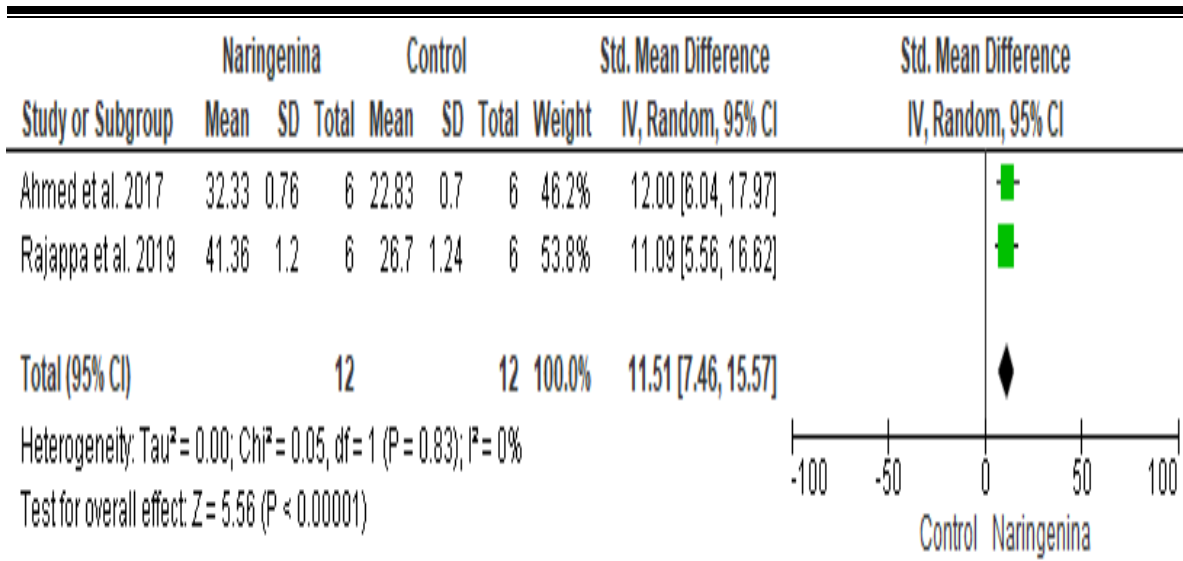


Figura VII.10. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) durante 6 semanas sobre el valor de HDL en animales diabéticos.

VIII. Discusión

VIII.1. Análisis de la evidencia

La Diabetes Mellitus, a pesar de todas las recomendaciones y tratamientos alopáticos, va en aumento y la tasa de muerte relacionada con esta enfermedad sigue incrementándose, tanto a nivel mundial como en México, en el año 2020 fue la tercera causa de muerte con 151,019 decesos [95].

A nivel mundial la población se inclina por usar plantas o productos naturales como complemento de su tratamiento en diferentes patologías, entre las que se encuentra la naringenina [63]. En este sentido, este compuesto es un metabolito secundario presente en algunas plantas y frutos como la toronja, la naranja y el limón, reporta efectos antidiabéticos en estudios preclínicos de DM2, en esta revisión sistemática y meta-análisis se analiza el impacto que tiene la administración de naringenina para controlar los niveles de glucosa, HbA1c y perfil lipídico en animales con dicha enfermedad, también se evaluó la calidad de los artículos con la aplicación de la herramienta SYRCLE.

La herramienta SYRCLE para la evaluación de riesgo de sesgo se basa en la herramienta Rob de Cochrane, la cual evalúa ensayos clínicos en humanos. Todos los estudios revisados son parecidos entre sí, sin embargo, al evaluarlos con SYRCLE se detecta que tienen alto riesgo de sesgo, pero esto se debe a que la herramienta tiene dominios basados en ensayos en humanos [19] e indica cegamientos que no se utilizan en los estudios preclínicos, por lo que, basados en la experiencia, se recomienda crear una herramienta especialmente para estudios preclínicos.

Respecto a los hallazgos, podemos destacar las aportaciones de nuestra revisión en la cual se encontró una reducción de glucosa debido a la administración de naringenina lo cual concuerda con lo reportado en la revisión sistemática realizada por Wu et al. (2022), quien analiza el impacto del consumo de naringenina sobre los niveles de glucosa [76].

Nuestros hallazgos también revelan que existe disminución de los niveles de triglicéridos, colesterol, LDL, así como un aumento de HDL, estos resultados coinciden con lo reportado por Viswanatha et al (2022), que analiza el impacto del consumo de naringenina en los niveles de estos parámetros [77].

En la revisión de Wu et al. (2022) [76] y Viswanatha et al. (2022) [77], ambos incluyen cuatro bases de datos e incluyen 13 y dos artículos en el análisis respectivamente, mientras que en nuestro estudio se incluyen siete plataformas de documentos científicos y 17 artículos, lo que nos permitió sumar estudios que analizan hemoglobina glucosilada, VLDL e insulina, de esta manera, esta revisión resulta además de actual más completa y permite un análisis más sólido.

La revisión sistemática realizada contribuye al conocimiento sobre el efecto hipoglucemiante e hipolipídico de la naringenina, los estudios incluidos son consistentes respecto al efecto de la naringenina en cuanto a la disminución de glucosa, también se muestra la evaluación de otros parámetros que son importantes en la Diabetes, por ejemplo, los valores de HbA1c, la insulina y los lípidos, parámetros importantes en la evaluación del grado de control en el paciente diabético, de ahí lo valioso de la presente revisión.

Debido a las diferentes dosis y concentraciones encontradas en la revisión sistemática solo nueve artículos pudieron incluirse para realizar el metaanálisis: ocho para el análisis en la dosis de 50 mg/kg y cuatro en la dosis de 100 mg/kg, de

los resultados obtenidos la dosis de 100 mg/kg es más efectiva para reducir los niveles de glucosa y se recomienda usar para futuros estudios.

Para los valores de insulina, triglicéridos, colesterol, LDL, HDL y VLDL, se logró incluir dos estudios para el metaanálisis, lo cual no se había reportado en otras revisiones sistemáticas, en todos estos valores se demostró de manera consistente la eficacia de la naringenina, ya que se observó un aumento en los valores de insulina y HDL, aunado a una disminución de los valores de triglicéridos, colesterol,

LDL, HDL y VLDL, estos resultados apoyan la propuesta respecto a que la naringenina podría servir no solo para reducir los niveles de glucosa sino también para controlar otros parámetros metabólicos importantes en el desarrollo de las complicaciones, lo cual justifica seguir con esta línea de investigación.

Es importante resaltar los hallazgos reportados, en un ensayo clínico realizado por Nguyen-Ngo et al. (2019) [96], sobre el efecto de la naringenina en Diabetes gestacional en humanos, en el cual se demostró que mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la inflamación y el estrés oxidativo asociados con esta enfermedad, estos datos son importantes ya que concuerdan con lo encontrado por esta revisión, cuyos resultados permiten sugerir que la naringenina podría ser un complemento terapéutico en los diferentes tipos de Diabetes, aunque es necesario llevar a cabo más estudios clínicos en los que se evalúe el efecto de diferentes dosis, para confirmar dichos hallazgos.

Por otro lado, cabe mencionar que entre las limitantes de este estudio podemos señalar la heterogeneidad de los estudios incluidos respecto a las diferencias entre las dosis y tiempo de tratamiento. Asimismo, por cuestiones logísticas el estudio no fue registrado en PROSPERO.

VIII.2. Implicaciones en la práctica

En esta revisión sistemática y metaanálisis revela que la naringenina disminuye la glucosa, triglicéridos, colesterol, LDL y VLDL y aumenta insulina y HDL en DM2 en estudios preclínicos. El único estudio hecho en humanos, sugiere que esta propiedad se conserva, lo que demuestra puede tener gran relevancia clínica contra la DMT2, aunque es necesario llevar a cabo más estudios clínicos.

VIII.3. Implicaciones en la investigación

La revisión sistemática y meta-análisis respalda que la naringenina reduce los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol, LDL y VLDL y aumenta los niveles de insulina y HDL en ratones con DM2, lo que sienta las bases para explorar su uso en pacientes DMT2.

VIII.4. Conflictos de intereses

En esta tesis no hubo conflictos de intereses

IX. Conclusiones

Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis demostraron que la naringenina administrada por vía oral, disminuye los niveles de glucosa, Hb1Ac, triglicéridos, colesterol, LDL Y VLDL y aumenta insulina y HDL en estudios preclínicos, sobre todo con dosis de 100 mg/kg durante 6 semanas, lo que nos da una base para futuros ensayos en humanos.

X. Perspectivas

Esta revisión sistemática y meta-análisis es una base sólida para avanzar en los ensayos clínicos y poder identificar dosis y tiempo de tratamiento de naringenina.

XI. Referencias

1. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Med Peru.* 2019;36(2):157-169. doi: 10.35663/amp.2019.362.818.
2. Meca JS. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta.* 2010;38(2):53-64.
3. González IF, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):688-96.
4. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII: Del juicio clínico a los metaanálisis. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 2014;5(5):558-565.
5. Galviz YTD, Hernández RDM. Revisiones Sistemáticas: Su metodología y aplicaciones. *CES Medicina.* 2000;14(2):57-83.
6. Pardal-Refoyo JL, Pardal-Peláez B. Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Revista ORL* 2020;11(2):155-160.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339: b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
8. Rivas-Ruiz R, Talavera JO. Investigación clínica VII. Búsqueda Sistemática: cómo localizar artículos. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(1):53-58.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
10. Leenaars M, Hooijmans CR, van Veggel N, ter Riet G, Leeflang M, Hooft L, van der Wilt GJ, Tilema A, Ritskes-Hoitinga M. A step-by-step guide to systematically

-
- identify all relevant animal studies. *Lab Anim.* 2012;46(1):24-31. doi: 10.1258/la.2011.011087.
11. Crossley NA, Sena E, Goehler J, Horn J, van der Worp B, Bath PMW, Macleod M, Dirnagl U. Empirical evidence of bias in the design of experimental stroke studies: A metaepidemiologic approach. *Stroke.* 2008;39(3):929-934. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.498725.
 12. Vries RB, de Wever KE, Avey MT, Stephens ML, Sena ES, Leenaars M. The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. *ILAR J.* 2014;55(3):427-437. doi: 10.1093/ilar/ilu043.
 13. Macleod MR, O'Collins T, Howells DW, Donnan GA. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke.* 2004;35(5):1203-1208. doi: 10.1161/01.STR.0000125719.25853.20.
 14. Vesterinen, HM, Sena ES, Egan KJ, Hirst TC, Churolov L, Currie GL, Antonic A, Howells DW, Macleod MR. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. *J Neurosci Methods.* 2014;221:92-102. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.09.010.
 15. Mullane K, Williams M. Animal models of asthma: Reprise or reboot? *Biochem Pharmacol.* 2014;87(1):131-139. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.026.
 16. Ruggeri BA, Camp F, Miknyoczki S. Animal models of disease: Pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(1):150-161. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.020.
 17. Webb DR. Animal models of human disease: Inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(1):121-130. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.014.
 18. Hooijmans CR, Hout Ji, Ritskes-Hoitinga M, Rovers MM. Meta-analyses of animal studies: An introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. *ILAR J.* 2014;55(3):418-426. doi: 10.1093/ilar/ilu042.
 19. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *MC Med Res Methodol.* 2014;14(1):1-9. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
-

-
20. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb.* 2015;24(1):28-34. doi: 10.1016/j.uroco.2015.03.005.
 21. Hernández MRD. El metaanálisis consideraciones sobre su aplicación. *CES Med.* 2002:55-65.
 22. Borenstein, Michael, Larry Hedges, and Hannah Rothstein. Meta-analysis: Fixed effect vs. random effects. *Meta-analysis.com.* 2007:162. doi:10.1002/sim.3060.
 23. Barili F, Parolari A, Kappetein PA, Freemantle N. Statistical primer: Heterogeneity, random- or fixed-effects model analyses? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):317-321. doi:10.1093/icvts/ivy163.
 24. Higgins JPT, Thompson SG, & Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172(1):137-159. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x.
 25. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, Munafò MR. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(5):365-376. doi:10.1038/nrn3475.
 26. Gurevitch, J., Koricheva, J., Nakagawa, S., & Stewart, G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature.* 2018;555(7695):175-182. doi:10.1038/nature25753.
 27. Ferreira GI, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8): 688-696.
 28. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *CIR ESP.* 2013;91(3):149-155.
 29. Urrútia G, Bonfil X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clín.* 2010;135(11):507-11.
 30. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
 31. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013;21(3):99-06.
-

-
32. Standards of American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005.
 33. Boada CC, Martinez-Moreno JM. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit". *Nutri hosp.* 2013;28(2):78-87. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6717.
 34. Islas ASA, Revilla MMC. *Diabetes Mellitus: actualizaciones*. México: Alfil; 2013.
 35. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
 36. Barcias AJ. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). *Revista Médica Endocrino Colombia*. 2015;10(sSuuppl).
 37. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275.
 38. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2018;25(9):771-782. doi. 10.5551/jat.RV17023.
 39. Stunkard AJ, Waddem TA. *Obesity theory and therapy*. South African: Raven Press; 1994.
 40. Vergès, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetol.* 2015;58(5):886-899. doi. 10.1007/s00125-015-3525-8
 41. Ishwarlal J, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: an update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-290. doi. 10.4239/wjd.v10.i5.280.
 42. Cuevas A, Alonso R. Dislipidemia diabética. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27(2):152-159.
 43. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atheroscler.* 2015;239(2):483-495. doi. 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
 44. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-1479. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.010.
 45. Federación internacional de Diabetes. *Atlas de la Diabetes de la FID*. 9.^a ed. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2019.
-

-
46. Secretaria de Salud. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica hospitalaria de diabetes mellitus tipo 2 actualización 2021. Dirección General de Epidemiología. México: Secretaria de Salud; 2021. https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/10_Manual_DT2.pdf
 47. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60:224-232.
 48. Secretaria de Salud. Sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de diabetes mellitus tipo 2. Boletín de cierre anual 2021. Dirección General de Epidemiología. México: Secretaria de Salud; 2021. <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletin-diabetes-tipo-2-cierre-2021>
 49. Marin-Peñalver JJ, Martín-Timon I, Sevillano-Collantes C, del Cañizo-Gomez FG. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016;7(17):354-395. doi.10.4239/wjd.v7.i17.354.
 50. Ramírez-Roca LA, Palencia-Prado J, Castro Martínez MG. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. *Med Int Méx.* 2015;31:733-748.
 51. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J.* 2012;27(4):269-273. doi. 10.5001/omj.2012.68.
 52. Zhao R, Lu Z, Yang J, Zhang L, Li Y, Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
 53. Chen J, Mangelinckx S, Adams A, Wang ZT, Li WL, De Kimpe N. Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Nat Prod Commun.* 2015;10(1):187-200.
 54. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 2002;4(42):217–226. doi: 10.1331/108658002763508515.
 55. Bedekar A, Shah K, Koffas M. Natural products for type II diabetes treatment. *Adv Appl Microbiol.* 2010;71:21-73. doi. 10.1016/S0065-2164(10)71002-9.
-

-
56. Rios JL, Francini f, Schinella GR. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Planta Med.* 2015;81(12-13):975–99. doi: 10.1055/s-0035-1546131.
 57. Chang CL, Lin Y, Bartolome AP, Chen Y, Chiu SC, Yang WC. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:378657. doi: 10.1155/2013/378657.
 58. Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of Diabetes mellitus. *Chin J Integr Med.* (2011);17(8):563-574. doi: 10.1007/s11655-011-0810-3.
 59. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo.* 2009;23(2):245-258.
 60. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22(4):359-370. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.
 61. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, Török S, Pósa A, Varga, C. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res.* 2016;(2016):9051426. doi. 10.1155/2016/9051426.
 62. Perez TG. Los flavonoides: antioxidantes y prooxidantes. *Rev Cub Invest Biomed.* 2003;22(1):48-57.
 63. Hossain MK, Dayem AA, Han J, Yin Y, Kim K, Saha SK, Yang GM, Choi HY, Cho SG. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):569. doi: 10.3390/ijms17040569.
 64. Bojić M, Debeljak Ž, Tomičić M, Medić-Šarić M, Tomić S. Evaluation of antiaggregatory activity of flavonoid aglycone series. *Nutr J.* 2011;10(1):1-8.
 65. Tripoli E, La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Giammanco M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem.* 2007;104(2):466-479. doi.10.1016/j.foodchem.2006.11.054.
 66. Brodowska KM. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *Europ J Biol Res.* 2017;7(2):108-123. doi. 10.5281/zenodo.545778.
-

-
67. Joshi R, Kulkarni YA, Wairkar S. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and formulations aspects of naringenin: An update. *Life Sci.* 2018;215:43-56. doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.066.
 68. Den Hartogh DJ, Tsiani E. Antidiabetic properties of naringenin: a citrus fruit polyphenol. *Biomol.* 2019;9(3):99. doi:10.3390/biom9030099.
 69. Li B, Liu H, Amin M, Wegiel LA, Taylor LS, Edgar KJ. Enhancement of naringenin solution concentration by solid dispersion in cellulose derivative matrices. *Cellulose.* 2013;20(4):2137-2149. doi.org/10.1007/s10570-013-9970-y.
 70. Nogata Y, Sakamoto K, Shiratsuchi H, Ischii T, Yano M, Ohta H. Flavonoid composition of fruit tissue of citrus species. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(1):178-92.
 71. U.S. Department of Agriculture. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. Release 3.2 (November 2015). USA: USDA; 2016. Available from: <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-database-flavonoid-content-selected-foods-release-32-november-2015>
 72. Tomaino A, Martorana M, Arcoraci T, Monteleone D, Giovino C, Saija A. Antioxidant activity and phenolic profile of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seeds and skins. *Biochimie,* 2010;92(9):1115–1122. doi:10.1016/j.biochi.2010.03.027.
 73. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutri Res.* 2004;24(10):851–874. doi. 10.1016/j.nutres.2004.07.005.
 74. Slimestad R, Fossen T, Verheul MJ. The flavonoids of tomatoes. *J Agric Food Chem.* 2008;56(7):2436-2441.
 75. Ahmed OM, Hassan MA, Abdel-Twab SM, Abdel Azeem MN. Navel Orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials type 2 diabetics rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:197-205. doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.094.
 76. You WU, Yuli HU, Wei LIU, Boju SUN, Chengfei ZHANG LW, Tonghua LIU. Flavonoids from traditional Chinese herbs for diabetes in rats: a network Meta-
-

-
- analysis. J Tradit Chin Med. 2022;42(1):1-8. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.20210425.001.
77. Viswanatha GL, Shylaja H, Keni R, Nandakumar K, Rajesh S. A systematic review and meta-analysis on the cardio-protective activity of naringin based on pre-clinical evidences. *Phytother Res.* 2022;36(3):1064-1092. doi. 10.1002/ptr.7368.
78. Hamdan A, Haji Idrus R, Mokhtar MH. Effects of *Nigella Sativa* on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(24):4911. doi: 10.3390/ijerph16244911.
79. Najafian M, Ebrahim-Habibi A, Yaghmaei P, Parivar K, Larijani B. Core structure of flavonoids precursor as an antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent: an in vivo study in rats. *Acta Biochim Pol.* 2010;57(4):553-60.
80. Roy S, Ahmed F, Banerjee S, Saha U. Naringenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment by downregulation of TGF- β 1 and IL-1 via modulation of oxidative stress correlates with decreased apoptotic events. *Pharm Biol.* 2016;54(9):1616-1627. doi.org/10.3109/13880209.2015.1110599.
81. Sandeep MS, Nandini CD. Influence of quercetin, naringenin and berberine on glucose transporters and insulin signalling molecules in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:605-611. doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.142.
82. Ortiz-Andrade RR, Sánchez-Salgado JC, Navarrete-Vázquez G, Webster SP, Binnie M, García-Jiménez S, et al. Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation. *Diabetes Obes Metabol.* 2008;10(11):1097-1104. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00869.x.
83. Singh AK, Raj V, Keshari AK, Rai A, Kumar P, Rawat A, et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR γ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. *Chem Biol Interact.* 2018;280:33-44. doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.007.
-

-
84. Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu PP, Chakraborti AS. Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals—An in vitro and in vivo approach. *Carbohydr Polym.* 2017;170:124-32. doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.04.066.
 85. Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2012;68(3):307-318. doi. 10.1007/s13105-011-0142-y.
 86. Zaidun, NH, Sahema ZCT, Mardiana AA, Santhana RL, Abd Latiff A, Fuad SB. Effects of naringenin on vascular changes in prolonged hyperglycaemia in fructose-STZ diabetic rat model. *Drug Discov Ther.* 2019;13(4):212-221. doi. 10.5582/ddt.2019.01034.
 87. Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS, Ola MS. Flavonoid naringenin attenuates oxidative stress, apoptosis and improves neurotrophic effects in the diabetic rat retina. *Nutrients.* 2017;9(10):1161. doi. 10.3390/nu9101161.
 88. Yan N, Wen L, Peng R, Li H, Liu H, Peng H, et al. Naringenin ameliorated kidney injury through Let-7a/TGFBR1 signaling in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2016;(2016): 8738760. doi. 10.1155/2016/8738760.
 89. Ren B, Qin W, Wu F, Wang S, Pan C, Wang L, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;773:13-23. doi. 10.1016/j.ejphar.2016.01.002.
 90. Rahigude A, Bhutada P, Kaulaskar S, Aswar M, Otari K. Participation of antioxidant and cholinergic system in protective effect of naringenin against type-2 diabetes-induced memory dysfunction in rats. *Neuroscience.* 2012;226:62-72. doi. 10.1016/j.neuroscience.2012.09.026.
 91. Ding S, Qiu H, Huang J, Chen R, Zhang J, Huang B, Jiang Q. Activation of 20-HETE/PPARs involved in reno-therapeutic effect of naringenin on diabetic nephropathy. *Chem Biol Interac.* 2019;307:116-124. doi. 10.1016/j.cbi.2019.05.004.
-

-
92. Rajappa R, Sireesh D, Salai MB, Ramkumar KM, Sarvajayakesavulu S, Madhunapantula SV. Treatment with naringenin elevates the activity of transcription factor Nrf2 to protect pancreatic β -cells from streptozotocin-induced diabetes in vitro and in vivo. *Front Pharmacol.* 2019;9:1562. doi: 10.3389/fphar.2018.01562.
 93. Singh P, Bansal S, Kuhad A, Kumar A, Chopra K. Naringenin ameliorates diabetic neuropathic pain by modulation of oxidative-nitrosative stress, cytokines and MMP-9 levels. *Food Func.* 2020;11(5):4548-4560. doi: 10.1039/C9FO00881K.
 94. Hasanein P, Fazeli F. Role of naringenin in protection against diabetic hyperalgesia and tactile allodynia in male Wistar rats. *J Physiol Biochem.* 2014;70(4):997-1006. doi 10.1007/s13105-014-0369-5.
 95. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (10 de agosto) datos nacionales. México: INEGI; 2021. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf.
 96. Nguyen-Ngo C, Willcox JC, Lappas M. Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory, and Anti-Oxidant Effects of Naringenin in an In Vitro Human Model and an In Vivo Murine Model of Gestational Diabetes Mellitus. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(19):e1900224. doi: 10.1002/mnfr.201900224.

XII. Anexos

Anexo. 1

Cuadro XII.1 Artículos excluidos para la revisión sistemática

Autor	Revista/Año	Motivo por el que se excluyo
1. Zhou et al.	Journal of Diabetes Research 2021	Insilico
2. Annadurai et al.	Free radical research 2013	Mide otros parámetros
3. Onuekwuzu et al.	Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets 2019	Extracto de planta
4. Xiao et al.	Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2019	Extracto de planta
5. Den et al.	BIOMOLECULES 2019	Revisión
6. Wojnar et al.	Biomedicine and Pharmacotherapy	Otro modelo (Diabetes Mellitus tipo 1)
7. Jin-Long et al.	Food Chemistry 2021	Extracto de planta
8. Yimin et al.	2015	Mide otros parámetros
9. Mato et al.	Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 2020	Mide otros parámetros
10. Kulkarni et al.	Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets 2021	Otro modelo
11. Oliveria et al.	Revista de Nutrição 2002	Otro modelo
12. Oliveira et al.	Rev. bras. anal. Clin, 2002	No encontrado
13. Carvalho et al.	Revista chilena de nutrición 2004	Combinación con molécula
14. Kaluvala et al.	International Journal of Pharmaceutical Research 2012	Retirado

Cuadro XII.1. Continuación

Autor	Revista/Año	Motivo por el que se excluyo
15. Kuppusamy et al.	Biochemical Pharmacology 1992	Otro tema
16. Al-Ishaq et al.	Biomolecules 2019	Revisión
17. Rana et al.	Revista Brasileira de Farmacognosia 2015.	Extracto de planta
18. Semaan et al.	J Ethnopharmacol. 2017	In vitro
19. Orhan et al.	Journal of Ethnopharmacology 2013.	Extracto de planta
20. Wang et al.	Phytomedicine 2021	Otros parámetros
21. Li et al.	International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2006	Otros parámetros
22. Oboh et al.	International Journal of Biomedical Science 2014	Extracto de planta
23. Oboh et al.	Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology 2014	Extracto de planta
24. Oboh et al.	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2014	Extracto de planta
25. Sirovina et al.	Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju 2016	Otros parámetros
26. Marlange et al.	Life Sciences 2020	Otro tema
27. Kannappan et al.	Eur J Nutr 2010	Otro tema
28. Zhang et al.	Biochemical and Biophysical Research Communications 2018	Otros parámetros

Cuadro XII.1. Continuación

Autor	Revista/Año	Motivo por el que se excluyo
29. Priscilla et al.	Chemico-Biological Interactions 2014	Otros parámetros
30. Yoshida et al.	J Nat Med 2017	Combinación de molécula
31. Qi et al.	Molecular Medicine Reports 2015	Otros parametros
32. Kong et al.	Journal of Ethnopharmacology 2020	Otra molécula
33. Oršolić et al	European Journal of pharmacology. 2011	Vía intraperitoneal
34. Maity et al	European Polymer Journal.2020	Vía intraperitoneal
35. Fallahi et al	Indian Journal of Pharmacology. 2012	Vía intraperitoneal
36. You et al	The Journal of endocrinology. 2016	Vía Intraperitoneal

Anexo 2. Cuadro XII.2 Lista de verificación prisma

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	37
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	38
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	-
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	40
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	39
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	39
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	41
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	41
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	42
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	42
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	42

Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	42
------------------------	----	--	----

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	42
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	42
Resultados			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	43,44
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	45,46,47
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	56
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	59,60,61,62,63
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	58, 59, 60
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).5	57
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	59
Discusión			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	64
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	-
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	66

Financiamiento			
Financiamiento	27	Describe las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	-

Anexo 3. Herramienta SYRCLE para la evaluación de ensayos preclínicos

VALORACIÓN DE SESGO DE ENSAYOS PRECLINICOS (SYRCLE)

Datos requeridos para el análisis en software RevMan

Número de registro:	
Autor año:	
Título:	

Dominio	RB	RP	RA
1. Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección) ¿Por qué? Indica donde se obtuvieron los animales			
2. Característica de línea base (sesgo de selección) ¿Por qué? Fue al azar (se describe el peso de los animales seleccionados)			
3. Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección) ¿Por qué? Fueron seleccionados al azar para inducirles diabetes (mismo número de animales en todos los grupos)			
4. Vivienda aleatoria (sesgo de rendimiento) ¿Por qué? La vivienda se asignó al azar con las mismas condiciones en todos los grupos			
5. Cegador (sesgo de rendimiento) ¿Por qué? No se puede realizar ya que los cuidadores deben conocer a que animales se le indujo diabetes			
6. Resultado aleatorio evaluación (sesgo de deserción) ¿Por qué? Se ocupo el mismo número de animales en los experimentos			
7. Cegador (sesgo de deserción) ¿Por qué? Los animales se sacrificaron al azar y así fue la evaluación de los parámetros			
8. Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción, desgaste) * ¿Por qué? No se murió ningún animal			
9. Informes selectivos de resultados (sesgo de notificación) ¿Por qué? Se muestran resultados de artículos anteriores			
10. Otro sesgo: ¿Por qué? No se presentan			

En todos los dominios se debe especificar **¿Por qué?** se asignó la calificación del riesgo.

Se recomienda revisar la “herramienta SYRCLE”, para la interpretación y calificación de los dominios:

Disponible : doi.org/10.1186/1471-2288-14-43

*Los datos incompletos se refieren a los estudios en los que consideró un análisis de datos por protocolo (análisis de los datos finales de la intervención sin considerar las pérdidas). Cuando se considerar las pérdidas es un análisis por intención a tratar.

RB, riesgo de sesgo bajo; **RP**, riesgo de sesgo probable; **RA**, riesgo de sesgo alto

