



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Propóleo como alternativa de tratamiento para la Diabetes

TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

PRESENTA:

Alma Rosa Sanjuan Acosta

ASESOR:

Dra. Betsabé Rodríguez Pérez

COASESOR:

Dr. Tonatiuh A. Cruz Sánchez



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.

Dedicatorias:

A mi padre (Francisco Sanjuan), mi madre (Rosa Acosta) y mi hermana (Ana Sanjuan) por ser mi principal fuente de amor, inspiración y motivación. Gracias por enseñarme los valores de la perseverancia, la disciplina y la determinación, ya que con estos he podido terminar esta etapa de mi vida exitosamente. Ustedes son los pilares de mi vida y esta tesis es un homenaje a su amor, apoyo, dedicación y sacrificio.

A la Doctora Betsabé Rodríguez y el Dr. Tonatiuh por la orientación brindada a lo largo de la realización de esta tesis. Por su apoyo y amistad los cuales me permitieron obtener mayores conocimientos de los estudiados en este proyecto.

A mis amigos Edson Martínez, Anaid Lara, Natalie Botello y Diana Pichado, por brindarme su amistad, confianza, apoyo, ánimos y palabras de aliento a lo largo de toda la carrera universitaria, les agradezco también haber hecho de esta esta etapa la mejor de mi vida.

A todas las maravillosas personas que son parte de mi vida, ya que a través de sus abrazos y consejos me han guiado y forman parte de mi persona.

Agradecimientos:

Este trabajo fue apoyado por los proyectos de investigación:

- PAPIIT IN223719: Evaluación de la potencialidad antimicrobiana de propóleos de abeja sin aguijón de México.
- Cátedra de investigación: CI 2237 “Potencialización de la actividad biológica de propóleos con la adición de chalconas para su aplicación en la salud humana”
- PIAPI 2011: Investigación del propóleo de abejas nativas (abejas sin aguijón) para su aplicación en la Medicina veterinaria y Humana.
- Beca otorgada con número de folio 326620.



Este trabajo fue presentado en los siguientes eventos:

- 1er Encuentro Estudiantil de Investigación en los productos de la colmena.
- 1er Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Secretaría General
Departamento de Educación Continua

Otorgan el presente

Reconocimiento

a: **P. DB. ALMA ROSA SANJUAN ACOSTA**

Por su participación como ponente en el *Encuentro Estudiantil de Investigación en los Productos de la colmena*, con la ponencia en: *Propóleo como alternativa para el tratamiento de Diabetes mellitus*, que se llevó a cabo el 09 de abril de 2021.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, abril 2021.

Mtro. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz
Director de la Facultad



1291339 REDEC UNAM



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Otorga la presente:

Constancia

a:

Alma Rosa Sanjuan Acosta

Por haber asistido al **1er Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias** llevado a cabo del 3 al 5 de mayo de 2023, en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 5 de mayo de 2023



Folio: 202300213

Dr. David Quintanar Guerrero
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN, UNAM

Índice general

ÍNDICE DE IMÁGENES	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ABREVIATURAS.....	1
1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVO GENERAL	7
2.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	7
3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN APLICADA	8
3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	9
4. PROPÓLEO.....	10
4.1 DEFINICIÓN DE PROPÓLEO.....	10
4.2 RECOLECCIÓN DE PROPÓLEO	11
4.3 COMPOSICIÓN QUÍMICA	15
4.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA	17
4.4.1 Capacidad antioxidante.....	17
4.4.2 Capacidad antiinflamatoria.....	18
4.4.3 Efectos en tejido adiposo	20
4.4.4 Capacidad antibacteriana	20
4.4.5 Capacidad antifúngica.....	25
4.4.6 Capacidad antiviral	25
4.4.7 Capacidad antiparasitaria	29
4.4.8 Capacidad anestésica.....	30
4.4.9 Capacidad cancerígena.....	31
4.4.10 Capacidad hepatoprotectora.....	34
4.4.11 Capacidad neuroprotectora	34
4.4.12 Capacidad cicatrizante	35
5. DIABETES	37
5.1 DEFINICIÓN.....	37
5.2 PÁNCREAS: GENERALIDADES.....	37

5.3 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II.....	41
5.3.1 <i>Periodo prepatogénico</i>	41
5.3.2 <i>Periodo patogénico</i>	45
5.3.3 <i>Alteraciones metabólicas</i>	48
5.3.4 <i>Complicaciones</i>	51
5.3 DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II	52
5.3.1 <i>Tamizaje</i>	52
5.3.2 <i>Pruebas bioquímicas</i>	52
5.3.3 <i>Pruebas de gabinete</i>	55
5.4 TRATAMIENTOS PARA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II.....	56
5.4.1 <i>Tratamientos farmacológicos usados</i>	56
5.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II.....	61
5.5.1 <i>Prevención y profilaxis</i>	61
5.5.2 <i>Incidencia en México</i>	61
5.5.3 <i>Incidencia Mundial</i>	62
6. EFECTOS DEL PROPÓLEO EN LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO II.....	63
7. CONCLUSIONES	79
8. REFERENCIAS.....	81
ANEXOS	96

Índice de imágenes

Figura 1. Método de recolección de propóleo por el método de raspado	12
Figura 2. Malla de recolección de propóleo.....	12
Figura 3. Composición del propóleo.....	15
Figura 4. Efectos antiinflamatorios del éster feniletílico del ácido cafeico	19
Figura 5. Efectos antibacterianos del propóleo.....	22
Figura 6. Observación de formación de ampollas en <i>porphyromonas gingivalis</i> en relación al tiempo.	24
Figura 7. Efecto inmunomodulador del propóleo en la infección por SARS-COV-2	28
Figura 8. Efecto anestésico ejercido por pinostrobrina y pinocembrina.....	30
Figura 9. Activación de caspasa 3 inducida por el propóleo	32
Figura 10. División funcional del páncreas	38
Figura 11. Composición del jugo pancreático	40
Figura 12. Decremento en la secreción de insulina	43
Figura 13. Resumen de la historia natural de la enfermedad de diabetes <i>mellitus</i> tipo II .	47
Figura 14. Fisiopatología de diabetes mellitus tipo II.....	50
Figura 15. Distribución de prevalencia por edad y sexo.....	62
Figura 16. Activación de la vía AMPK	64
Figura 17. Mecanismo antioxidante de la pinocembrina, componente del propóleo	66
Figura 18. Actividad del propóleo en el hepatocito.....	68
Figura 19. Efecto de los componentes del propóleo sobre el tejido adiposo.....	71
Figura 20. Efecto cicatrizante del propóleo	73

Índice de tablas

Tabla 1. Pruebas cualitativas.....	14
Tabla 2. Pruebas cuantitativas.....	14
Tabla 3. Actividad antiinflamatoria de flavonoides contenidos en el propóleo	20
Tabla 4. Efectos ejercidos por el propóleo en distintos virus	26
Tabla 5. Efectos leishmanicidas del propóleo brasileño.....	29
Tabla 6. Efectos del propóleo en diferentes líneas celulares de cáncer	33
Tabla 7. Efectos del propóleo en líneas celulares	36
Tabla 8. Prevención primaria para personas con alto riesgo de padecer DMTII.....	45
Tabla 9. Pruebas de gabinete usadas para el diagnóstico y monitoreo de las complicaciones DMTII.....	56
Tabla 10. Características de los fármacos utilizados en los esquemas de medicación para DMTII.....	59
Tabla 11. Comparativo de costo a un plazo de 30 días.....	78

Abreviaturas

ACE2: Enzima Convertidor de Angiotensina 2
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AMPK: proteína Quinasa Activada-AMP
ANXA7: Anexina A7
ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes
APC: Artepilina C
APAF-1: Factor activador de proteasa apoptótica 1
APP: Proteína Precursora Beta-amiloide
ARA II: Antagonistas de Receptores de Angiotensina II
ARE: Respuesta Antioxidante
CAT: Catalasa
CAPE: Ester Fenólico del Ácido Cafeico
CCl₄: Tetracloruro de carbono
Cit C: Citocromo C
COVID-19:
COX-2: Ciclooxygenasa 2
Cu²⁺: Ión cobre
DM: Diabetes Mellitus
DMTII: Diabetes Mellitus tipo II
ERO: Especies Reactivas de Oxígeno
Fe²⁺: Ión Hierro
GLP-1: Péptido similar al glucagón 1
GLUT 4: Transportador de glucosa regulado por Insulina tipo 4
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
HSL: Lipasa sensible a hormonas
IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL-4: Interleucina 4
IL-6: Interleucina 6
IL-10: Interleucina 10
IL-13: Interleucina 13
JNK: Quinasa N-terminal
LOX: Lipoxigenasa
MMP: Metaloproteasa de matriz
Mn²⁺: Ión Manganeseo
NF-KB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
Nrf2: Factor Eritroide 2
NO: Óxido nítrico
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PAK1: Proteína quinasa activada 1

PGC-1: Proliferador del Peroxisoma1

POMC: Neuronas del Núcleo Arqueado del Hipotálamo que producen el precursor de propiomelocorticona

RI: Resistencia a la insulina

SHBG: Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales

SNC: Sistema Nervioso Central

SOD: Superóxido Dismutasa

SREBP-1C: Proteína 1C de Unión al Elemento Regulador de Esterol

TGF- β : Factor de Crecimiento Tumoral Beta

TMPRSS2: Proteína Transmembranal de Serina 2

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

UCP1: Proteína de desacoplamiento

VHS: Virus del Herpes Simple

Zn²⁺: Ión Zinc

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico ocasionado por la muerte de las células β pancreáticas por la alta producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) provocando un alto grado de estrés oxidativo y la resistencia del estado hiperglucémico lo que genera un desequilibrio sistémico y un estado de inflamación crónica. La capacidad hipoglucemiante del propóleo es atribuible a su composición química dada principalmente por los fenoles y los flavonoides. Los mecanismos propuestos para esta actividad hipoglucemiante que han sido descritos son la estimulación en la transcripción de moléculas antioxidantes, la activación de la vía AMPK aumentando la expresión del transportador de glucosa (GLUT4) en células de músculo estriado para una mejor captación de glucosa, la activación de la vía de señalización del factor eritroide 2 (Erk1/2-Nrf2) para el aumento de enzimas antioxidantes (hemooxigenasa-1, γ -glutamylcisteína sintetasa, catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD)), la capacidad de inhibir la gluconeogénesis en hepatocitos, la inhibición de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, la disminución de la expresión de LOX (lipooxigenasa) y COX-2 (ciclooxigenasa) con menor producción de moléculas proinflamatorias, el bloqueo de las vías de liberación del ácido araquidónico, la inhibición de la translocación citoplasma-núcleo del NF- κ B, el aumento de las citocinas antiinflamatorias, la supresión de la transcripción del TNF α , la inhibición de la activación de los receptores 4 tipo Toll, la modificación del metabolismo del colágeno en los tejidos al promover la señalización del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) y acelerar el proceso de cicatrización, la modificación en el metabolismo de la fibronectina e inhibición de la desintegración de la fibronectina, la inhibición de acetilcolinesterasa dependiente de dosis, evitando la degradación de la acetilcolina permitiendo la transmisión del impulso nervioso, el incremento de neurotransmisores monoaminas en el cerebro (noradrenalina, acetilcolina e histamina), entre otras. Estas actividades son atribuidas principalmente por flavonoides como pinocembrina, quercetina, kaempferol, galangina, hesperidina, apigenina; compuestos como

artepilina C, ácido cumárico, éster fenetílico del ácido cafeico (CAPE) y otros en menor proporción. Con dicha información se ha demostrado que el propóleo tiene la capacidad de retrasar la progresión de comorbilidades derivadas de la diabetes mellitus tipo II debido a la sinergia de los compuestos presentes que tienen la capacidad de reducir la inflamación y el estrés oxidativo, por lo cual, se puede proponer su utilización como tratamiento complementario en la diabetes mellitus tipo II, sin embargo, es necesario establecer protocolos de investigación en modelos animales.

1. INTRODUCCIÓN

El propóleo, comúnmente llamado “pegamento de abeja”, es una mezcla compleja de fitoquímicos recolectados por las abejas con características únicas y diversas actividades biológicas; hablando en términos de composición química se encuentran resinas y bálsamos (50%), ceras (25%), aceites vegetales (10%), activos vegetales y ácidos (5%), polen (5%) y sustancias orgánicas y minerales (5%) (Ortiz, 2019; Kitamura, 2019). Se han reportado e identificado más de 300 compuestos químicos en propóleos en todo el mundo, que ha apoyado a la investigación y aplicación en los potenciales benéficos para la salud. Las abejas utilizan el propóleo con fines desinfectantes contra bacterias, hongos y parásitos; estabilidad térmica de la colonia y para embalsamar cadáveres de invasores, motivo por el cual médicos romanos identificaron algunas de las actividades biológicas del propóleo imitando a las abejas (Pahlavani, Malekahmadi, Firouzi, Rostami, Sedaghat, Bagheri, Ferns, Navashenaq, Reazvani, Safarian & Ghayour, 2020; Rodríguez, Canales-Martínez, Penieres & Cruz, 2019; Zuhendri, Felitti, Fearnley & Ravalía, 2021).

Grupos de investigadores han determinado la presencia de los compuestos, su naturaleza química y el efecto sinérgico entre ellos; estos son factores importantes para que los propóleos presenten actividad biológica como antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antioxidante, antiparasitaria, anticancerígena, antiinflamatoria, inmunomoduladora, hipoglucémica, hipolipémica, hepatoprotectora, entre otras; y también, se han enfocado en dilucidar los mecanismos moleculares provocados por el propóleo para llevar a cabo dichas funciones (Rodríguez, *et al.*, 2019).

Respecto a los efectos hipoglucémicos del propóleo demostrados en modelos animales y cultivos celulares, esta resina ha empezado a considerarse como un tratamiento prometedor para la diabetes mellitus tipo II (DMII) (Kitamura, 2019). Esta patología es un trastorno metabólico desencadenada por factores genéticos y ambientales, caracterizada por un estado

hiperglucémico e inflamatorio crónico debido a la secreción defectuosa de insulina por las células beta del páncreas y por la incapacidad de los tejidos para responder adecuadamente a la insulina (Galicia, Benito, Jebari, Larrea, Siddiqi, Uribe, Ostolaza & Martín, 2020).

El presente trabajo de investigación tiene como finalidad integrar los reportes más recientes acerca de la actividad biológica del propóleo aplicados a la patología de DMII, teniendo como justificación que el propóleo ha demostrado ser una opción terapéutica, que no solo ayuda a regularizar los niveles de glucosa sérica, sino que también ayuda a restaurar el equilibrio bioquímico perdido por la inflamación crónica y el estrés oxidativo, y la prevención de las complicaciones diabéticas. Por otro lado, es importante mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una de cada once personas padece diabetes y fue la causa directa de 1.6 millones de muertes en 2016 (World Health Organization, 2020), y la Organización Panamericana de Salud (OPS) estima que para el año 2040, 109 millones de personas padecerán diabetes lo que costaría 445.6 mil millones de dólares al sector salud (Organización Panamericana de la Salud, 2020), por consiguiente, el propóleo al ser un producto natural, se ha situado como uno de los mejores tratamientos de soporte y se ha convertido en la actualidad en una opción insuperable para ser empleados en el tratamiento de diversas enfermedades (Londoño, Penieres, García, Carrillo, Luna, Flores, Guarner, Machado, Olivares, & Martínez, 2015).

2. OBJETIVO GENERAL

Realizar una investigación documental de las evidencias del mecanismo de acción del propóleo en la diabetes mellitus tipo II, por medio de una búsqueda exhaustiva de artículos en bases de datos científicas y con dicha información proponer su administración como un tratamiento complementario al tratamiento farmacológico y preventivo para comorbilidades asociadas a la DMII.

2.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- 2.1.1. Realizar una investigación de los últimos descubrimientos encaminados al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II utilizando propóleo.
- 2.1.2. Esclarecer los mecanismos de acción modificados por el propóleo asociados a la diabetes mellitus tipo II.
- 2.1.3. Identificar la posibilidad de obtener un tratamiento complementario y preventivo a base de propóleo.
- 2.1.4. Advertir los vacíos en la literatura existente respecto al propóleo y sus efectos terapéuticos en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II.

3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN APLICADA

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas relacionadas al área de la salud como:

- National Center for Biotechnology Information (NCBI)
- Elsevier
- Pub Med
- ScienceDirect
- Scopus
- Micromedex
- BioOne
- Scielo
- Google Académico

Así como páginas web de sitios formales o dependencias de salud nacionales e internacionales como:

- Diario Oficial de la Federación (DOF)
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Asociación Latinoamérica de Diabetes (ALAD)

Usando palabras clave y las combinaciones entre ellas:

- Propóleo
- Terapéuticos del propóleo
- Estrés oxidativo
- Flavonoides
- Glucosa
- Efectos
- Diabetes *mellitus* Tipo II
- Fisiopatología de la DMTII

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se tomarán en cuenta aquellos artículos de investigación que tengan fecha de publicación no mayor a 5 años atrás.

En caso de no encontrar información acerca de un tema en particular, se ampliará el periodo de búsqueda a 2010.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se rechazarán artículos que carezcan de información útil para los fines de esta investigación y aquellos con fechas que excedan el límite de inclusión, con excepción de aquellos que contengan información valiosa para los fines de esta investigación.

4. PROPÓLEO

4.1 DEFINICIÓN DE PROPÓLEO

El propóleo se define como una mezcla compleja de fitoquímicos como resinas y secreciones vegetales recolectadas por las abejas, que a través de su saliva agregan enzimas, bálsamos vegetales, barro o arcilla, ceras, aceites esenciales y polen, que les confiere características únicas (Ortiz, 2019).

Las abejas que viven en el bosque en estado salvaje emplearon el propóleo con el fin de proteger de cualquier agente externo a la colmena, ya que al barnizar el interior de las celdillas protege las larvas de abeja y el panal de infecciones bacterianas, evita la descomposición de cadáveres de intrusos, asegura la estabilidad térmica (alrededor de 35°C), controla el flujo del aire en el interior del panal y evita vibraciones de la colmena, hecho que justifica sus raíces etimológicas *pro* (en defensa de) y *polis* (la ciudad), lo que se traduce como defensa de la colmena (Rodríguez, *et al*, 2019; Ortiz, 2019; Touzani, Embaslat, Imtara, Kmail, Kadan, Zaid, ElArabi, Badiaa & Saad, 2019; Anjum, Ullah, Khan, Attaullah, Khan, Ali, Bashir, Tahir, Ansari, Ghramh, Adgaba & Dash, 2019).

Se tienen registros del uso del propóleo en la medicina popular desde el año 300 a. C. ya que los primeros descubrimientos de la actividad biológica del propóleo fueron identificados por médicos romanos y griegos, estos últimos lo utilizaban con fines de preservación de cadáveres en descomposición. Más tarde, en la Segunda Guerra Mundial el propóleo tuvo una alta demanda debido a que era el tratamiento más eficiente para lesiones y heridas menores, sin embargo, hasta 1908 se publicó el primer artículo científico acerca de la composición y las actividades biológicas del propóleo.

Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SAG/GAN-2017 Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento establece las propiedades sensoriales ya que tienen importancia en la tipificación del propóleo, entre estos atributos destacan:

- Consistencia: debe ser evaluada a temperatura ambiente, su descripción consiste en dureza o maleabilidad, esto dependerá directamente de su origen botánico.
- Olor: resinoso (olor a madera), y balsámico (olor a cera).
- Sabor: es variable dependiendo de su origen, sin embargo, va una escala de suave balsámico a fuerte picante.
- Color: varía de marrón oscuro a pardo rojizo (con tonos verdosos), éste dependerá directamente del origen, esta propiedad frecuentemente es evaluada por medio de un microscopio estereoscópico y comparada con una escala de colores

El contenido de resinas es el primer criterio de calidad aplicado a las muestras de propóleo bruto, ya que en esta fracción de la mezcla se encuentran los metabolitos biológicamente activos (Norma Oficial Mexicana NOM-003-SAG/GAN-2017, Diario Oficial de la Federación 6 de octubre 2017).

4.2 RECOLECCIÓN DE PROPÓLEO

Hoy en día se conocen dos métodos de recolección de propóleo:

- Raspado: este método (Figura 1) no es el más adecuado debido a que suele tener un contenido de cera más alto en comparación con el método de malla, durante el proceso de recolección, el apicultor debe de cepillar el sitio donde se deposita el propóleo con extremo cuidado, ya que es muy común que la muestra se contamine con restos de las espátulas utilizadas.
- Malla: es el proceso de recolección más limpio (Figura 2), ya que, en comparación con el método de raspado, deja menos impurezas debido a que, para su cosecha, las

rejillas son congeladas (a -10°C o -20°C , por una hora o más) provocando que el propóleo se vuelva quebradizo y se pueda desprender con facilidad. La rejilla de extracción de propóleo se coloca debajo de la entretapa en la parte superior de los cuadros. Las abejas obstruyen con el propóleo los intersticios de la rejilla y éstas se retiran periódicamente para la recolección del propóleo. Teniendo como posible opción de uso la malla mosquitera de plástico o nylon, se prefiere el uso de rejillas de plástico.



Figura 1. Método de recolección de propóleo por el método de raspado

Ortuño & Ferrer, 2023. *Las Mielés del Frío (parte I)*. Guía Hedonista. Revisado el 3 de Enero, 2023, disponible en: <https://valenciaplaza.com/miel-abejas-vida?image=1>



Figura 2. Malla de recolección de propóleo

Valencia, R. (2022). *Especialistas en propóleos*. propoleos.info. Revisado el 3 de Enero, 2023, Disponible en: <https://www.propoleos.info/>

De acuerdo a la normativa mexicana (NOM-003-SAG/GAN-2017) durante el proceso de recolección del propóleo, se debe cuidar de no exponerlo a la luz solar, no mezclarlo con la cera acumulada en las tapas o sobre los bastidores, así como, procurar mantener la temperatura ambiente o por debajo de ella.

Algunas de sus propiedades pueden ser alteradas debido a las condiciones de almacenamiento, por ejemplo, la humedad es un indicador del manejo y ambiente de la producción y cosecha del propóleo, el aumento de este parámetro repercute en la presencia de hongos, afirman que la humedad es mayor cuando se utiliza el método de recolección

de raspado y que el tipo de recolección no altera el contenido de cenizas, la cuantificación de éstas, es importante especialmente para las muestras crudas de propóleo, ya que éstas se relacionan con las propiedades terapéuticas del producto (Viloria, 2012).

Otro parámetro que se establece es la eliminación de las impurezas como restos de abejas, madera, periódico o restos vegetales, conservarse en refrigeración y protegida de la luz solar hasta su análisis. Como segundo paso se evalúan las especificaciones físicas (organolépticas) y químicas (determinación cualitativa y cuantitativa de flavonoides, fenoles totales, propiedades antioxidantes). Para las últimas propiedades, es necesario realizar un extracto del propóleo, en la literatura se reportan diferentes métodos de extracción por disolventes (etanol, metanol, cloroformo, éter y acetona), sin embargo, el etanol es el disolvente más utilizado debido a los factores de toxicidad, polaridad y costo-beneficio (Prieto, Puerto & Pardo, 2022), pero de acuerdo a la normativa mexicana, la extracción debe llevarse a cabo con etanol al 70% en proporción 1:3, macerar por 72 horas con agitación constante, filtrar y concentrar el filtrado en un rotavapor, trasvasar a un frasco ámbar y dejar a sequedad, el concentrado resultante es la muestra que se utilizará para evaluar las propiedades químicas (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1. Pruebas cualitativas		
Propiedad evaluada	Reactivo	Interpretación
Flavonoides	Hidróxido de sodio al 20%	Presencia: Cambio de color de incoloro a amarillo intenso
Fenoles totales	Cloruro férrico hexahidratado al 10 %	Presencia: Cambio de color de amarillo a azul, verde o violeta, en el caso de los pacidos se puede observar un precipitado amarillo
Índice de oxidación	Permanganato de potasio 0.1 M	Máximo 22 segundos

Fuente: Norma Oficial Mexicana NOM-003-SAG/GAN-2017, 2016

Tabla 2. Pruebas cuantitativas		
Propiedad evaluada	Método	Parámetro aceptado
Compuestos fenólicos	Espectrofotometría, Folin-Ciocalteu ($\lambda=760$ nm)	Expresados como equivalentes de ácido gálico: mínimo 5% (peso/peso)
Flavonoides	Colorimetría, cloruro de aluminio ($\lambda=415$ nm)	Expresados como equivalentes de quercetina: mínimo 0.5% (peso/peso)
Actividad antioxidante	Método del 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH •) ($\lambda=515$ nm)	Recomendable un mínimo de 100 μ g/mL mínimo.

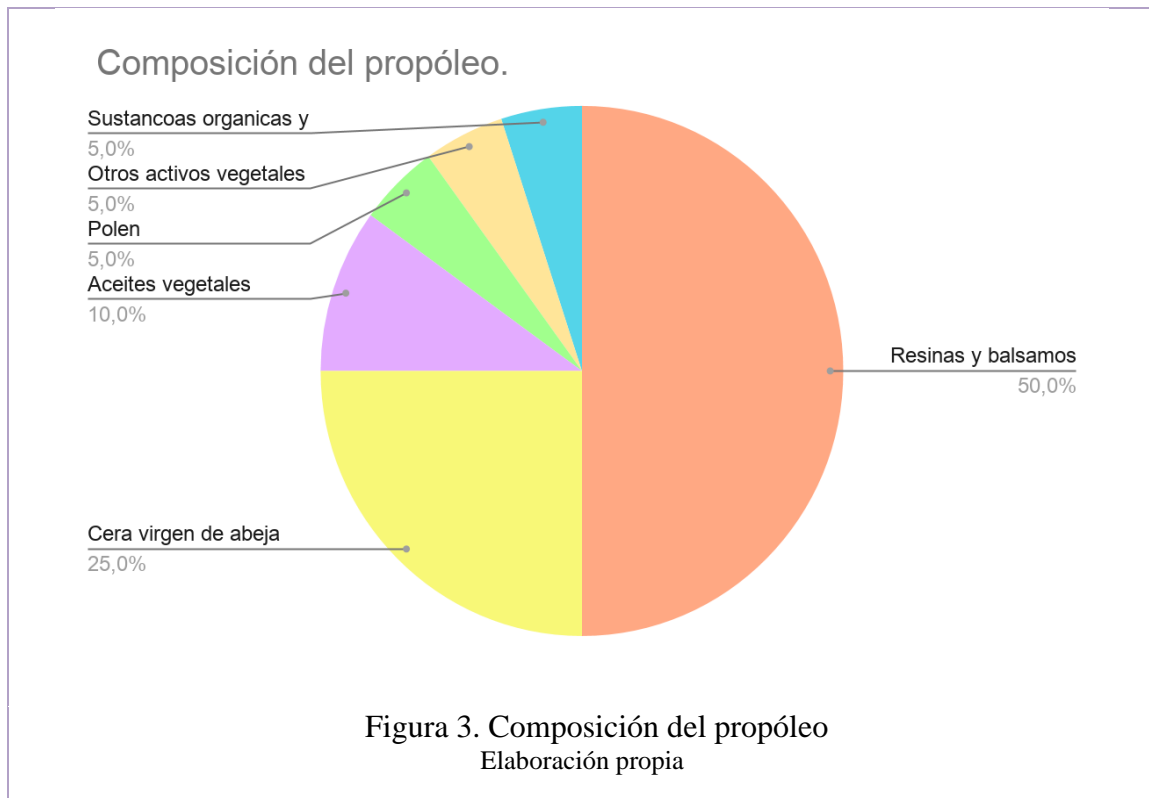
Fuente: Norma Oficial Mexicana NOM-003-SAG/GAN-2017, 2016

La temperatura es un factor muy importante a considerar para preservar la composición química y la actividad biológica, si bien, hay reportes desde temperatura ambiente hasta 100°C, se recomienda que cualquier proceso al que se someta el propóleo no debe rebasar los 70°C, con la finalidad de no afectar estructuralmente los compuestos químicos con actividad biológica contenidos en la muestra.

4.3 COMPOSICIÓN QUÍMICA

La composición química del propóleo está influenciada por factores como: la especie de abeja, *Apis mellifera* o abejas nativas sin aguijón (ANSA); zona geográfica, fuentes de alimento, estación del año y localización geográfica del apiario o meliponario. Se ha observado que los propóleos recolectados de áreas tropicales (tipo álamo) son ricos en derivados prenilados de benzofenonas, ácido *p*-cumárico, lignanos y diterpenos, en contraste los que son recolectados en zonas templadas (Tipo *Baccharis*) tiene un mayor contenido de fenólicos pinocembrina, crisina, ácido ferúlico, ácido cinámico y ácido cafeico (Touzani, 2019; Phalavani, N., 2020).

Para estudiar la composición química del propóleo con más detalle es conveniente agruparlo como se muestra en la Figura 3:



Donde las resinas y bálsamos (50%) le dan la propiedad de dureza, mientras la cera (25%) compuesta principalmente de ácidos grasos, es utilizada para crear los panales de la

colmena (Kitamura, 2019). Se han realizado diversos estudios con la finalidad de identificar los compuestos químicos contenidos en el propóleo, anteriormente se usaba el método de cromatografía de gas acoplada a espectrometría de masas, sin embargo, al tener una baja tasa de reproducibilidad se recomienda el uso de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) (Peña, 2008) o ambas. Como resultado de dichos estudios se han podido aislar más de 500 compuestos químicos e identificar más de 300 compuestos con actividad biológica como:

- Azúcares: D-ribofuranosa, d-fructosa, d-glucitol, d-gulosa, talosa, sacarosa, d-glucosa.
- Vitaminas: B1, B2 (complejo), B6, vitamina C, vitamina E.
- Aminoácidos: Alanina, β -alanina, ácido α -aminobutírico, ácido δ -aminobutírico, arginina, asparagina, ácido aspártico, cistina, cisteína, ácido glutámico, glicina, histidina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, ácido piroglutámico, sarcosina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina.
- Minerales: Sr, Ba, Cd, Sn, Pb, Ti, Ag, Co, Mo, Al, Si, V, Ni, Mn, Mg, Na, Cr, Co, Ca, Zn, Fe, K.
- Enzimas: Glucosa-6-fosfatasa, fosfatasa ácida, adenosina trifosfatasa, deshidrogenasa succínica.
- Flavonoides: kaempferida, ramnazina, ramnetina, alminoltinusinosina, pinocembrina, crisina, apigenina, quercetina, kaempferol, tectocrisina, tectocrisina.
- Derivados del benzaldehído: Vainillina, aldehídos caproicos, *p*-hidroxibenzaldehído de isovanilina, protocatechualdehído.
- Ésteres: 3-metil-2- isoferulado de butenilo, cafeato de 3-metil-3-butenilo, cafeato de 2-metil-2-butenilo, ácido vaccénico.
- Ácidos céreos: Ácido archídico, ácido behénico, ácido cerótico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido lignocérico, ácido montánico.

- Chalconas: Chalcona de alpinetina, chalcona de naringinena, chalconas de pinobanksin, chalcona de pinobanksin-3-acetato, chalcona de pinostrobin, chalcona de pinocembrina, chalcona de sakuranetina, 2', 6', a-trihidroxi-4'-metoxi chalcona, 2', 6, dihidroxi-metoxidihidro chalcona, 2', 4', 6-trihidroxidihidro chalcona.

4.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La actividad biológica se puede definir como el efecto benéfico o perjudicial que ejerce una sustancia en el organismo de un ser vivo. Desde tiempos antiguos los conocimientos sobre las plantas medicinales se adquirían de forma empírica y se transmitían de generación en generación; esta forma de conocimiento se ha modificado con el avance de la tecnología y ahora se habla de conocimientos con un razonamiento científico basado en evidencias. Fue hasta la creación del método científico que se empezaron a reportar los hallazgos encontrados de una manera estructurada y formal. Actualmente la actividad biológica o farmacológica de alguna sustancia o compuesto en cuestión, debe de ser sustentado por proyectos de investigación formales, en el caso del propóleo, se encuentra una extensa literatura que abordan diferentes enfermedades, sin embargo, al ser una sustancia con numerosos compuestos, que además depende de factores no controlables como el clima, la estación del año, la flora y la fauna, aún se desconocen muchos de los usos terapéuticos, así como los mecanismos moleculares involucrados (Zullkiflee, Taha & Usman, 2022).

4.4.1 Capacidad antioxidante

La capacidad antioxidante del propóleo se atribuye a los flavonoides, se conoce que la pinocembrina puede activar la vía de señalización del factor eritroide 2 (Erk1/2-Nrf2) por medio de dos mecanismos diferentes (Figura 17), acción que provoca un aumento de enzimas antioxidantes como hemooxigenasa-1 y γ -glutamylcisteína sintetasa, catalasa

(CAT), superóxido dismutasa (SOD) (Kocot, Kielczykowska, Luchowska-Kocot, Kurzepa, & Musik, 2018).

Es importante mencionar que algunos estudios reportan que la capacidad antioxidante del propóleo brasileño se atribuye a compuestos fenólicos diferentes a los flavonoides, como son el ácido 3,4,5-tricafeoilquínico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido 4,5-dicafeoilquínico y artepilina C, en contraste, la actividad antioxidante del propóleo de álamo se debe a polifenoles y fenoles. Se ha documentado que la actividad antioxidante ejercida por el propóleo es similar a la del hidroxitolueno sintético (Kocot, Kielczykowska, Luchowska-Kocot, Kurzepa, & Musik, 2018).

4.4.2 Capacidad antiinflamatoria

La propiedad antiinflamatoria del propóleo es atribuida al éster feniletílico del ácido cafeico (CAPE) (Figura 4), debido a que se tiene evidencia de seis mecanismos ejercidos por dicho compuesto:

- a) Disminuye notablemente la expresión de LOX (lipooxigenasa) y COX-2 (ciclooxigenasa) que deriva en una menor producción de moléculas proinflamatorias como leucotrienos A4, ácido araquidónico, prostaglandinas H2, tromboxano y prostaciclina.
- b) Bloquea las vías de liberación del ácido araquidónico, el cual es el precursor de algunas de las moléculas proinflamatorias.
- c) Inhibe la translocación citoplasma-núcleo del Factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas (NF- κ B) reprimiendo la replicación de los genes codificantes de enzimas, citocinas y mediadores inflamatorios.
- d) Aumento de las citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-6 e IL-13.
- e) Suprime la transcripción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) el cual estimula la inflamación.

f) Inhibe la activación de los receptores 4 tipo Toll debido a que interrumpe la interacción entre el ligando con el complejo receptor (LPS-TLR4/MD2).



Touzani, *et al* (2019) determinaron que flavonoides contenidos en el propóleo y diferentes a CAPE tienen actividad antiinflamatoria (Tabla 3), por medio de diferentes mecanismos como reducción de citocinas proinflamatorias, aumento de moléculas antiinflamatorias e inhibición de óxido nítrico (NO).

Tabla 3. Actividad antiinflamatoria de flavonoides contenidos en el propóleo	
Flavonoide	Actividad biológica
Neovestitol	Inhibición del NO, reducción de citocinas proinflamatorias
Quercetina	Reducción de ADN, IL-1, IL-12, IL-2 y IL-4
Hesperidina	Favorecen la producción del factor transformante de las células T (TGF- β)
Apigenina	Modulación de proteínas proinflamatorias, disminución de mRNA de IL-1, IL-6 y TNF- α
Galangina	Modulación de proteínas proinflamatorias, inhibición de IL-6 y TNF- α
Pinocembrina	Modulación de proteínas proinflamatorias, aumento de IL-10.
Fuente: Touzani, <i>et al</i> , 2019	

4.4.3 Efectos en tejido adiposo

El tejido adiposo representa del 20 al 25% de peso total en pacientes sanos, compuesto por 2 líneas celulares: los adipocitos beige responsables de almacenar una gran cantidad de lípidos en su citoplasma contenidos en una sola gota de lípidos (distribución unilocular), y adipocitos pardos beige los cuales tienen una gran cantidad de mitocondrias, una menor cantidad de lípidos distribuidos de forma multilocular y tienen la capacidad de producir calor por medio de la combustión de los lípidos como medida de protección (Chait & Den Hartigh, 2020).

La literatura reporta que algunos componentes del propóleo como el CAPE, Artepilina C (APC) y el compuesto 1(8-[1-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil) prop-2-en-1-il-]-crisina), tienen la capacidad de disminuir el tejido graso, debido a que induce una adipogénesis aberrante en adipocitos beige, además de estimular el desarrollo de adipocitos pardos/beige promoviendo la transformación de lípidos en calor (Kitamura, 2019).

4.4.4 Capacidad antibacteriana

La actividad antibacteriana *in vitro* del propóleo se ha dividido en dos niveles, el primero se enfoca al efecto directo sobre el microorganismo y el segundo se centra en el estímulo

sobre el sistema inmune. Dentro del primer nivel, se han realizado estudios en diferentes tipos de cepas Gram positivas y Gram negativas encontrando que hay una mayor actividad bactericida en cepas Gram positivas, este resultado se ha justificado con la estructura de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, así como, la producción de enzimas capaces de hidrolizar los compuestos bioactivos del propóleo (Przybyłek & Karpiński, 2019).

Otros estudios realizados afirman que la actividad antibacteriana es consecuencia del sinergismo de diferentes compuestos, principalmente flavonoides como galangina y pinocembrina, aunque el mecanismo molecular no ha sido determinado, se conocen ocho efectos que inducen la muerte de las bacterias, de los cuales solamente cinco han sido estudiados (Figura 5), algunos de los mecanismos que no se han podido comprobar es la inhibición de síntesis de ácidos nucleicos en bacterias, la reducción de la formación de biopelículas y la reducción de la resistencia bacteriana, razones por las cuales el propóleo ha sido de gran interés en los últimos años (Saad, 2019).

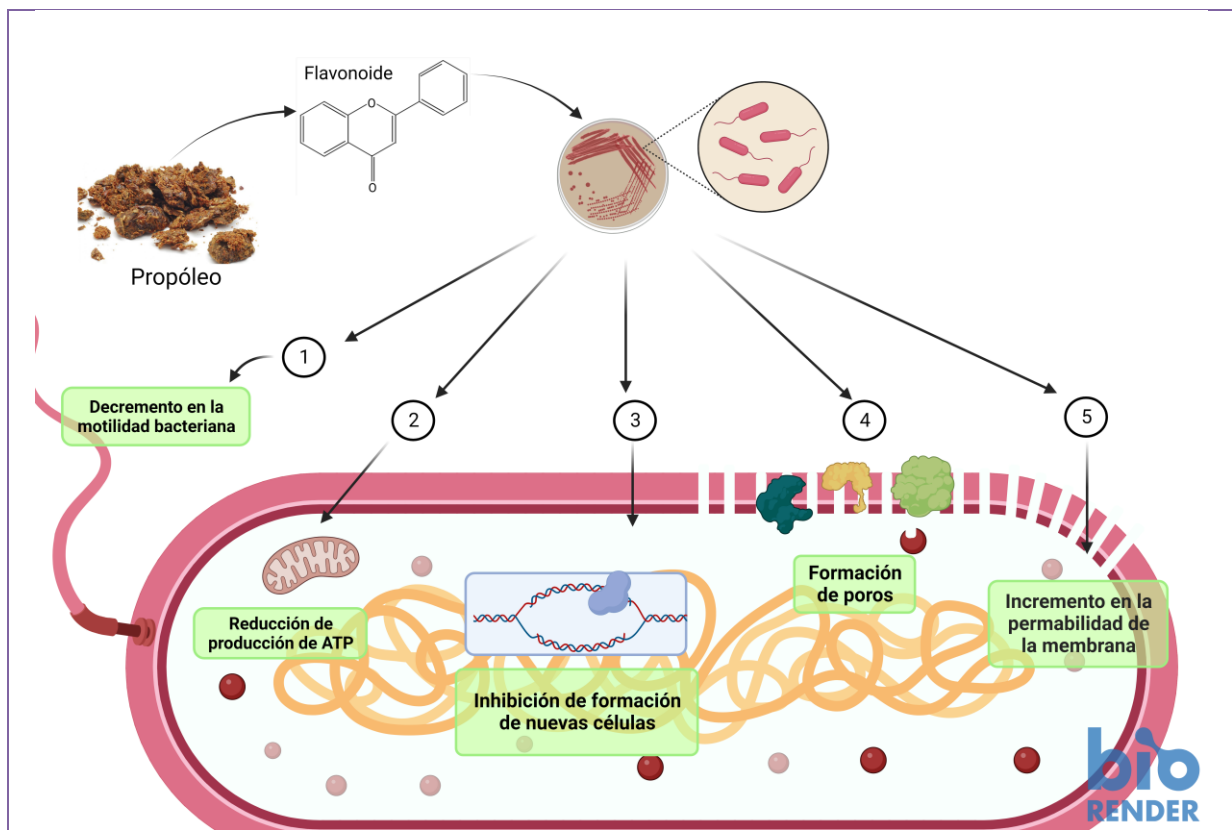
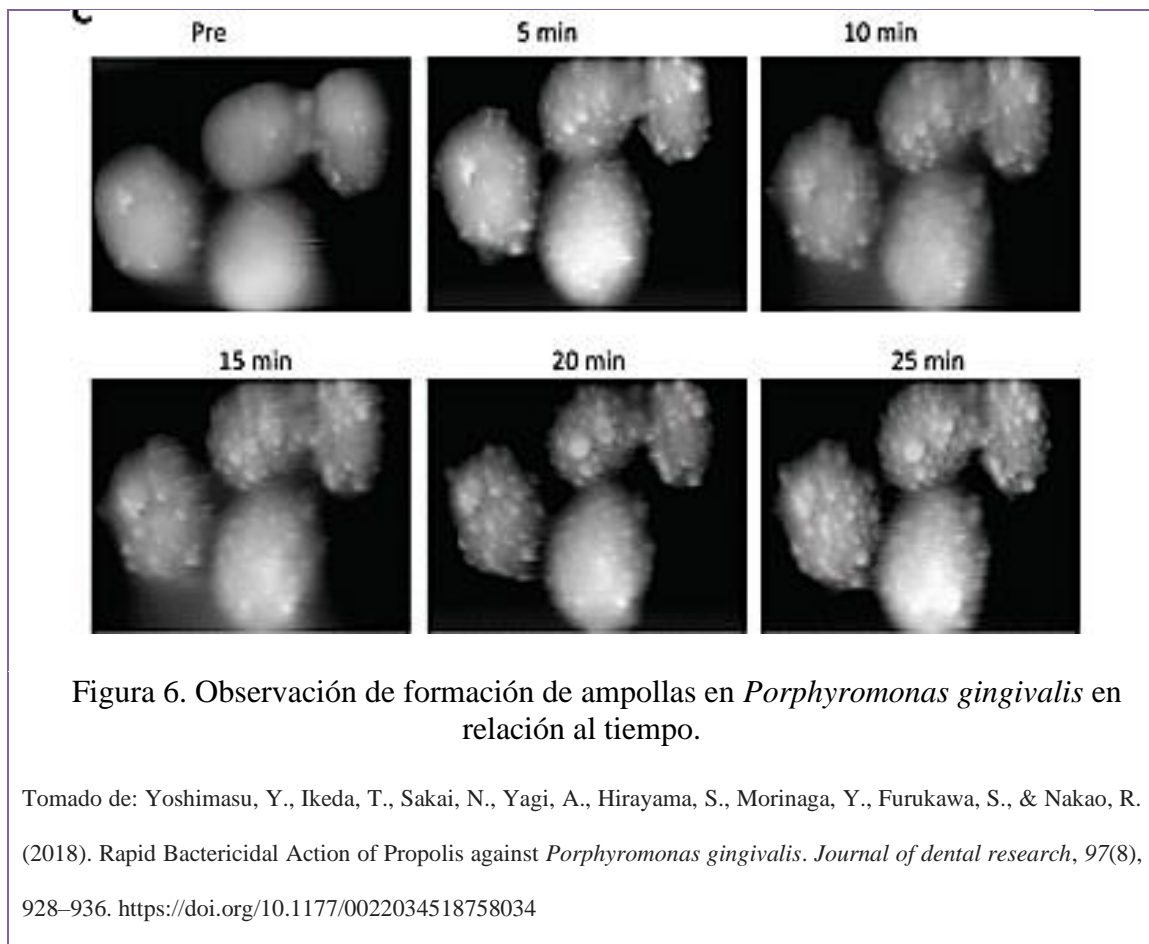


Figura 5. Efectos antibacterianos del propóleo

Elaboración propia

1. Decremento de la motilidad bacteriana, este efecto puede deberse a la inhibición de la expresión de flagelos o al decremento de ATP. 2. Reducción de la producción de ATP, este mecanismo aún no ha sido aclarado, sin embargo, podría deberse a una fuga de protones de la membrana mitocondrial. 3. Inhibición de nuevas células bacterianas deteniendo las actividades dependientes de la topoisomerasa IV. 4. Algunos compuestos bioactivos del propóleo tienen la capacidad de adherirse a la membrana bacteriana dañando su estructura, lo que genera la formación de poros, expulsión del contenido citoplasmático y la muerte de la bacteria. 5. Se basa en el aumento de la permeabilidad de la membrana, la bacteria pierde su equilibrio osmótico y estalla. (Okińczyc, *et al*, 2020)

Yoshimas *et al.*, (2018) en un experimento en donde enfrentaron a *Porphyromonas gingivalis* (principal agente causal de enfermedades periodontales) contra propóleo, observaron la formación de ampollas en la membrana bacteriana (Figura 6) hecho que marca el inicio de la muerte celular, después del aislamiento de compuestos antibacterianos, llegaron a la conclusión que la artepilina C, la bacarina (derivado del ácido cinámico) y el ácido ursólico, eran los responsables del efecto observado. Años después Okińczyc *et al.* (2020) analizaron (por el método de ionización por electropulverización) el propóleo de *Apis mellifera* (con un alto contenido de isoflavonoides, pterocarpanos, neoflavonoides, flavonas y flavononas) con relación a las cepas *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* y *Shigella flexneri*, observando halos de inhibición mayores a 20 mm, lo cual sugiere actividad bactericida.



4.4.5 Capacidad antifúngica

Uno de los efectos que el propóleo ejerce sobre la cepa fúngica es la inducción de estrés oxidativo, Okińczyc *et al.* (2020) informan que al exponer una cepa de *Candida albicans* a un extracto etanólico de propóleo se inhibe la germinación de las levaduras atribuido a una alta concentración de ERO como el ión superóxido. Ngenge *et al.* (2020) establecieron un comparativo de la actividad antifúngica del propóleo y fluconazol, encontrando que la mayoría de los compuestos y extractos de propóleo tenían una actividad entre 10 y 20 veces menor al fluconazol, el compuesto triacontilo *p*-cumarato presentó una actividad mayor en comparación de todos los demás compuestos aislados del propóleo, sin embargo, 2.5 veces menos que el fármaco estándar fluconazol, en cepas ATCC de *Candida krusei* y *Candida glabrata* con una concentración mínima inhibitoria de 125 mg/mL.

4.4.6 Capacidad antiviral

Schnitzler *et al.* (2010) analizaron fitoquímicamente extractos acuosos y etanólicos de propóleo identificando con efecto antiviral ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido benzoico, galangina, pinocembrina y crisina contra el virus del herpes simple. Años después se han dilucidado los mecanismos de acción en diferentes virus (Tabla 4), siendo el virus de herpes simple-1 (VHS-1) el más estudiado. Se sabe que el propóleo presenta una actividad significativa durante la fase de adsorción de la infección viral, promueve la formación una región interfacial de agua capaz de excluir solutos conocida como “zona de exclusión” que se genera por medio de los grupos hidrófilos de superficie e impide el acercamiento del virus a la célula (Kowacz, 2020). Bankova *et al.* (2014) determinaron que el efecto viricida frente al VHS-1 a concentraciones iguales o superiores a 10 mg/mL y con un tiempo de contacto de al menos, 15 min con un mecanismo de acción muy similar al aciclovir, destacando tres mecanismos:

- a) Inhibición competitiva del ADN-polimerasa del VHS
- b) Terminación de la cadena del ADN viral
- c) Inhibición competitiva de la ADN-polimerasa del VHS

Tabla 4. Efectos ejercidos por el propóleo en distintos virus	
Virus	Efecto
Virus del Herpes Simple 1 y 2	Inhibición de la replicación viral Disminución de proteínas virales Inhibición de la entrada del virus a la célula por formación de la zona de exclusión
Virus de Varicela Zoster	Inhibición de la replicación viral Reducción en la infectividad viral Inhibición de la entrada del virus a la célula por formación de la zona de exclusión
Virus de Epstein-Barr	Lisis viral Inhibición de la actividad de las proteínas virales
Virus de Influenza	reducción del título viral circulante
Virus de Inmunodeficiencia Humana	Inhibición de la entrada del virus a la célula por formación de la zona de exclusion Inhibición de transcriptasa reversa
Fuentes: Chang, 2010; Labská, 2018; Shimizu, 2018; Fernádes, 2019; Kowacz, 2020.	
Elaboración propia	

Es importante mencionar que, en el caso del Virus de Inmunodeficiencia Humana, se afirma que el ácido *p*-cumárico, ácido diprenilcinámico, quercetina, naringenina, isorhamnetina 4,2', 4'-trihidroxi-2-metoxichalcona y miricetin-3,3', 4'-trimetil éter, son los

responsables directos del efecto anti-VIH, siendo la isorhamnetina el compuesto con mayor porcentaje de inhibición de la transcriptasa reversa (Fernandes, *et al.*, 2019).

4.4.6.1 Propóleo en la infección por SARS-COV-2

Debido a la crisis sanitaria actual, se han abierto líneas de investigación con la finalidad de obtener un tratamiento no invasivo y efectivo para COVID-19, los primeros análisis demostraron que algunos de los componentes bioactivos de propóleo tienen efectos inhibidores sobre las líneas de señalización: ACE2, TMPRSS2 y PAK1 (moléculas necesarias para la entrada del virus SARS-COV-2 a la célula), actualmente se sabe cuáles son los componentes del propóleo que intervienen durante el proceso de infección por SARS-COV-2 (Figura 7) (Bachevski, 2020).

El kaempferol, miricetina, CAPE, hesperetina, pinocembrina y quercetina tienen la capacidad de inhibir la unión SARS-COV-2/ACE2, así mismo el kaempferol regula a la baja los receptores de andrógenos TMPRSS2, por otra parte, la artepilina C y CAPE inhiben a PAK-1, bloqueando la infección por coronavirus, esto se suma a la inmunomodulación de monocitos/macrófagos (reduciendo la producción y eliminando IL-1 beta e IL-6), reducción de los factores de transcripción NF-KB y JAK2/STAT3 y bloqueo de PAK1, que determinan la actividad inflamatoria y la fibrosis causada por COVID-19 (Berretta, 2020).

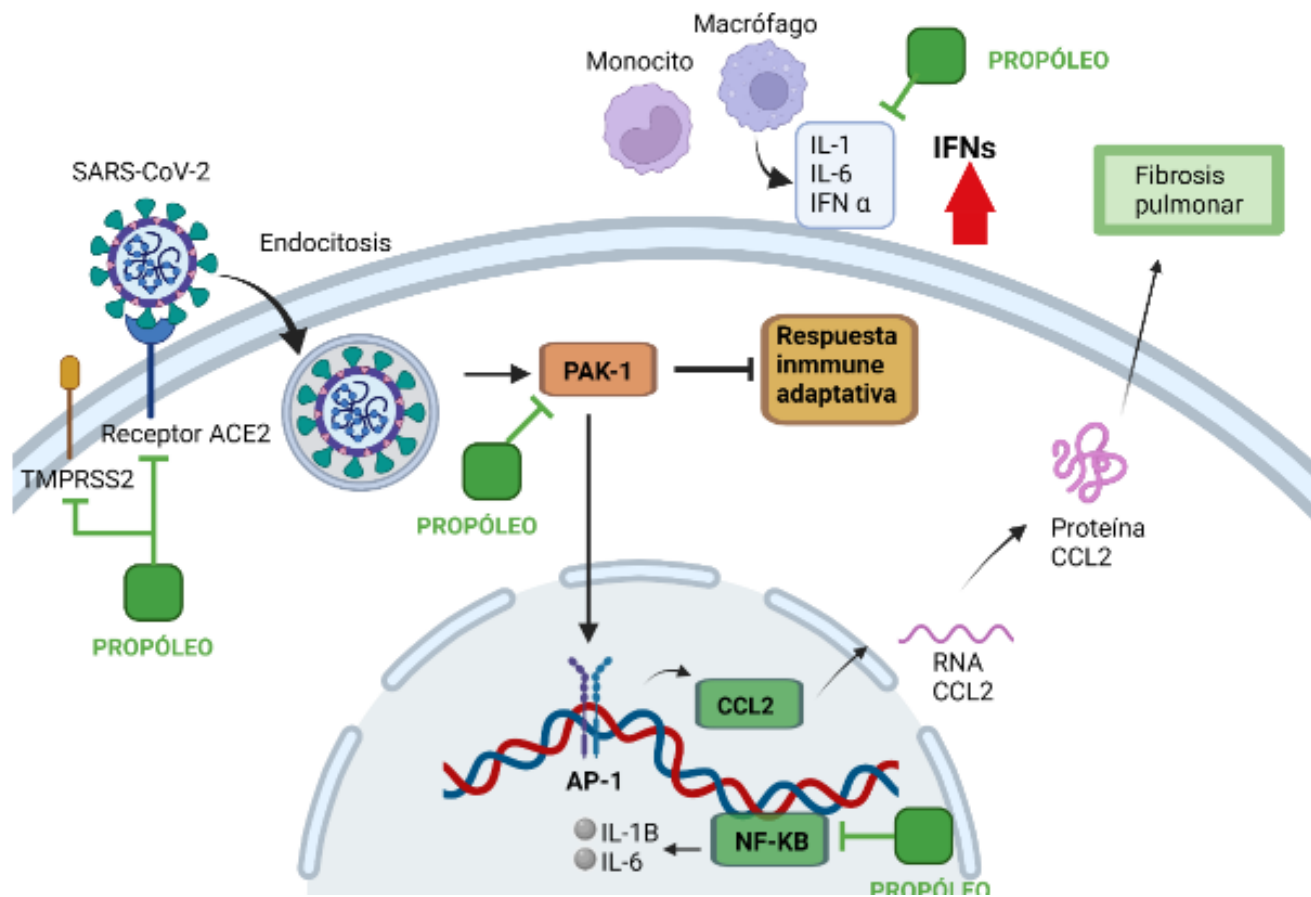


Figura 7. Efecto inmunomodulador del propóleo en la infección por SARS-COV-2

Tomado de: López (2022) Análisis documental del potencial de propóleo como posible coadyuvante al tratamiento farmacológico para la infección por SARS-CoV-2. UNAM.

4.4.7 Capacidad antiparasitaria

Santos *et al.* (2013) exhibieron la actividad leishmanicida de una muestra de propóleo brasileño con alto contenido de compuestos fenólicos (flavonoides, ácidos aromáticos y benzopirenos) en ratones macho BALB/c, este efecto se obtiene por acción directa en el parásito y por efectos inmunomoduladores (*Tabla 5*).

Tabla 5. Efectos leishmanicidas del propóleo brasileño	
Efectos directos en el parásito	Prevención de proliferación de promastigotes.
	Alteraciones morfológicas de los promastigotes.
Efectos inmunomoduladores	Aumento en la interiorización de los parásitos por parte de los macrófagos.
	Interrupción de mecanismos de defensa del parásito como la inhibición de síntesis de IL-12.
	Aumento de receptores tipo TOLL (TLR-2 y TLR-4)
Fuente: Santos, <i>et al.</i> , 2013 Elaboración propia	

En 2018, el propóleo brasileño fue considerado como un prometedor tratamiento tópico para la tricomoniasis debido a un estudio realizado por Sena *et al* (2018) quienes describen la inhibición del crecimiento de *Trichomonas vaginalis* (en forma de trofozoítos) al 100% cuando se expone al aceite esencial de propóleo a una concentración de 500 µg/mL.

4.4.8 Capacidad anestésica

El propóleo tiene un alto contenido de pinocembrina y pinostrobina, ambos son considerados anestésicos locales debido a que tienen la capacidad de bloquear los canales de calcio, sodio y potasio, lo cual evita la despolarización de la membrana neuronal y como consecuencia se detiene el impulso nervioso codificante de dolor. (Figura 8) (Patel, 2016).

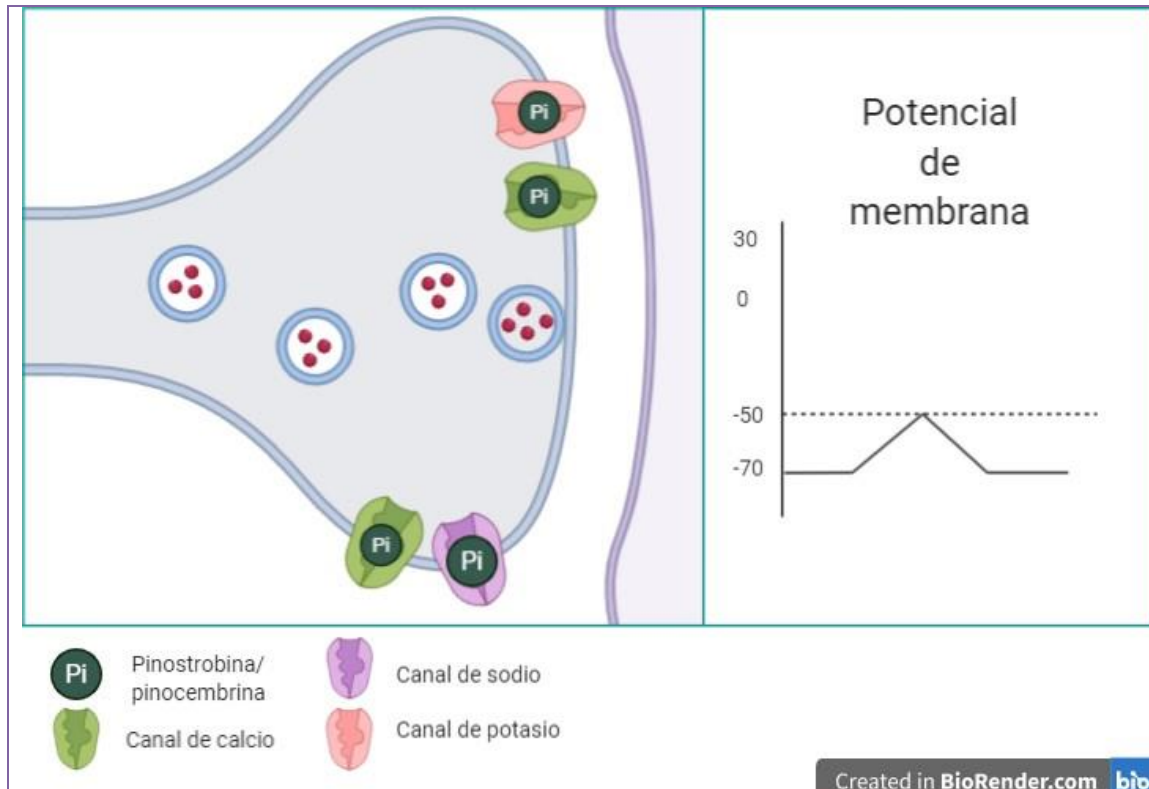


Figura 8. Efecto anestésico ejercido por pinostrobina y pinocembrina
Elaboración propia.

La pinostrobina y pinocembrina tienen la capacidad de bloquear los canales de calcio, sodio y potasio, provocando que no se realice la despolarización de la membrana y se detiene la transmisión del impulso nervioso, en términos de potencial de membrana, ésta tiene un pequeño cambio de potencial al recibir un estímulo (se eleva a -50mV), sin embargo, al carecer de la entrada de sodio, principalmente, la membrana vuelve a su estado de reposo (-70mV) y se frustra el impulso nervioso. (Patel, Jaiswal, & Bhutani, 2016)

Por otra parte, se ha comprobado que CAPE, uno de los fitoquímicos con mayor presencia en el propóleo es un inhibidor de la producción de peróxido de hidrógeno, que junto a su capacidad protectora ante altas concentraciones de metales como Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} y

Zn²⁺, se puede considerar como un buen neuroprotector (Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I., 2018).

4.4.9 Capacidad cancerígena

El propóleo muestra un potente efecto quimioprotector o anticancerígeno debido a la presencia de varios fitocomponentes proapoptóticos, citotóxicos, antiproliferativos (detención del ciclo celular), antimetastásicos, antiinvasivos, antiangiogénicos y antigenotóxicos o propiedades antimutagénicas junto con funciones antioxidantes, inmunomoduladoras y antiinflamatorias (Xuan, 2014).

Uno de los factores determinantes del cáncer es la estabilidad del microambiente tumoral (juega un papel importante el microambiente inflamatorio durante el desarrollo del tumor), basado en lo anterior, se han realizado investigaciones que demuestran que el CAPE, al ser un supresor de la inflamación, es un componente clave en el propóleo para obtener un efecto anticancerígeno. A pesar de que, al realizar investigaciones en diferentes líneas celulares cancerígenas, se han documentado la activación de la caspasa 3 por tres vías diferentes estimuladas por el propóleo, además de inhibir la síntesis de nuevas células cancerosas (Figura 9) (Chang, 2017), también se han documentado distintos efectos quimioterapéuticos dependientes de la línea celular (Tabla 6) (Fang, 2020).

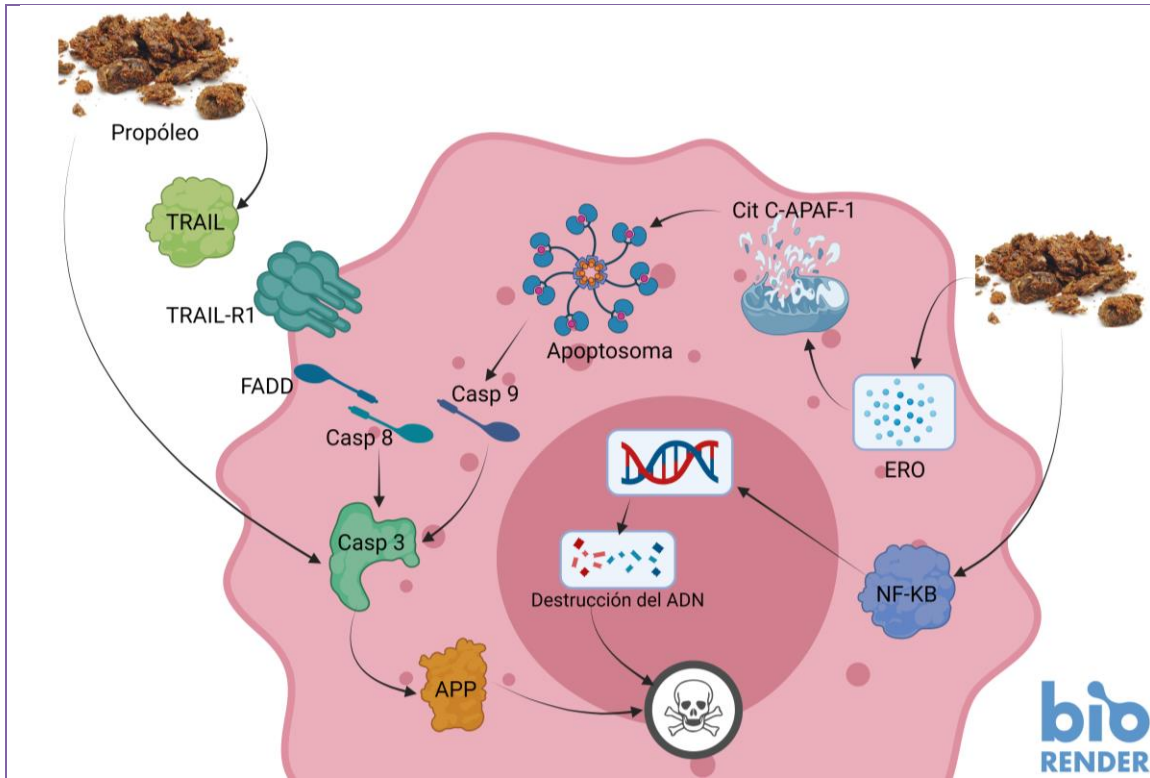


Figura 9. Activación de caspasa 3 inducida por el propóleo
Elaboración propia.

Algunos de los compuestos bioactivos del propóleo (artepilina C) son capaces de provocar la muerte celular programada o apoptosis en células cancerígenas por 4 vías: 1) activación directa de la caspasa 3, la cual conduce a apoptosis. 2) Estimula la proteína TRAIL, activando de esta forma la vía extrínseca de la apoptosis mediada por la caspasa 8, caspasa 3 y Proteína precursora β -amiloide (APP). 3) Incremento en la concentración intracelular de especies reactivas de oxígeno (ERO), causando estrés mitocondrial y la liberación de Citocromo C (Cit C), subsecuente a esto, se forma el complejo Citocromo C-Factor Activador de la Proteasa de Apoptosis-1 (APAF-1) dando lugar a la formación del apoptosoma y la apoptosis mediada por la caspasa 9. 4) Inhibición de la proliferación celular por medio del bloqueo NF-kB p65, además se logra la sensibilización hacia agentes antitumorales. (Chang, Wang, Yin, Liu, & Xuan, 2017)

Tabla 6. Efectos del propóleo en diferentes líneas celulares de cáncer

Tipo de cáncer	Efectos quimioterapéuticos
Cáncer de mama	Inhibición de la proliferación y migración celulares Regulación de los niveles de ANXA7 y p53 Disminución del potencial de membrana mitocondrial Regular a la baja el nivel de NF- κ B p65 e inhibir su translocación del citoplasma a los núcleos
Cáncer oral	Disminución de COX-2 y síntesis de PGE2 Modulación de reguladores del ciclo celular (ciclina D, Cdk y cki) Alteración de JNK, ERK 1/2, NF- κ B y señalización de Aky Modulación de PRODH/POX
Cáncer gastrointestinal	Incremento en la condensación del DNA Modulación del ciclo celular y del metabolismo glucolítico Aumento de la cadherina E Modulación de vimentina y β -cadherina. Alteración de la señalización de TLR-4, GSK-3 β y NF- κ B
Cáncer de piel	Pérdida del potencial de membrana Modulación de reguladores del ciclo celular (ciclina D, Cdk y cki) Inhibición de la actividad de tirosinasa (antimelanogénesis-MITF) Disminución de la señalización inflamatoria por la ruta NLRP1 Alteración de la señalización de ERK1/2 y MAP-quinasa p38
Cáncer de próstata	Supresión de PCNA y VCAM-1 inhibidor de la 5 α reductasa Inducción de apoptosis (supresión de clAP-1/2) Modulación de reguladores del ciclo celular (ciclina A, B, D1, Cdk) Alteración de la señalización de NF- κ B, ERK1/2, Wnt, PI3K/Akt
Fuente: Chiu, <i>et al.</i> , 2020.	

4.4.10 Capacidad hepatoprotectora

González *et al.* (1995) utilizaron un modelo de hepatotoxicidad aguda inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratas, determinaron que el propóleo rojo brasileño ejerce un efecto hepatoprotector causado por su acción antioxidante del mismo. Más tarde Bhadauria *et al.* (2008) establecieron un comparativo entre la silimarina (fármaco hepatoprotector) y propóleo, encontrando que el propóleo en dosis de 200 y 400 mg/Kg tuvo tres efectos hepatoprotectores:

1. Disminución en la liberación de enzimas marcadoras de daño hepático como alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, lactato deshidrogenasa, urea y ácido úrico.
2. Mejora de la actividad de enzimas hepáticas mediadoras de reacciones de biotransformación de tipo I y II como alanina hidroxilasa y amidopirina-N-desmetilasa.
3. Inhibición de la peroxidación de lípidos protegiendo la membrana de los hepatocitos.

Las últimas experimentaciones acerca del efecto hepatoprotector del propóleo se realizaron contra la toxicidad inducida por nanopartículas de oro, teniendo como resultado que el propóleo previene la degeneración, necrosis, infiltración de células inflamatorias y reducción de glucógeno en el hígado, aunque el mecanismo molecular no ha sido esclarecido, estas actividades se atribuyen a la capacidad de estimular la actividad de algunas enzimas antioxidante ejercida por flavonoides, ésteres de ácidos fenólicos, terpenos, ácido cinámico (Almansour, 2014).

4.4.11 Capacidad neuroprotectora

La neurodegeneración es provocada, en su mayoría, por el estrés oxidativo, excitotoxicidad, neuroinflamación, exceso de calcio, agotamiento de antioxidantes endógenos y un constante ambiente inflamatorio (Limón, 2010). Fundamentado en lo

anterior, Kocot y colaboradores sugieren que hay varios mecanismos involucrados en las capacidades neuroprotectoras del propóleo frente al daño neurodegenerativo presentado durante la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento:

- Actividad antioxidante: al reducir la producción de peróxido de hidrógenoderivadas de ERO previene el daño mitocondrial
- Aumento de los factores críticos de la eficacia de la sinapsis
- Incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro y la proteína asociada al citoesqueleto regulada por actividad (Ni, 2017).
- Inhibición de acetilcolinesterasa dependiente de dosis: evita la degradación de la acetilcolina y el impulso puede ser transmitido.
- Incremento de neurotransmisores monoaminas en el cerebro (noradrenalina, acetilcolina e histamina) (Nanaware, 2017).

4.4.12 Capacidad cicatrizante

Recientes investigaciones sugieren el uso del propóleo durante el proceso de curación de heridas ya que además de tener actividades antifúngicas y antibacterianas, se ha demostrado que tiene la capacidad de aumentar el colágeno tipo I (presente en piel, tendones y ligamentos que brindan elasticidad y resistencia a los tejidos) y tipo II (presente en cartílago que otorga resistencia a altas presiones y tensiones intermitentes) acelerando el proceso de cicatrización, estimula y ayuda a estabilizar la red de fibronectina, estimula la creación de nuevos vasos sanguíneos, proliferación y diferenciación celular (Olczyk, 2014; Rojczyk, 2020; Gibson, 2009). A la par, se han realizado pruebas obteniendo diversos efectos observados con relación a la línea celular trabajada, dichos efectos se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Efectos del propóleo en líneas celulares

Línea celular	Efectos observados
Fibroblastos	Incremento en la migración y proliferación de fibroblastos Reducción del estrés oxidativo provocado por ERO Normalización de la expresión de mRNA de colágeno lo que incrementa la concentración de la proteína codificada
Osteoblastos	Reducción del NF- κ B e inhibición de la inflamación por medio de CAPE Supresión de osteoclastogenesis (inhibición de la vía de señalización la señalización de RANKL/OPG)
Queratinocitos	Disminución de la inflamación Protección contra rayos UV y estrés oxidativo Reducción de la expresión de MMP
Células estromales mesenquimales de la médula ósea	Modulación de la diferenciación celular y mejora de la proliferación celular

Fuentes: Meimandi, Oryan, Sayahi & Bigham, 2018; Uçan, 2013.

5. DIABETES

5.1 DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (DM) está definida como un complejo conjunto de enfermedades crónicas con etiopatogenia, manifestaciones clínicas y evolución distintas, cuyo nexo en común es la presencia de hiperglucemia que provoca alteraciones en distintos órganos y sistemas debido a la pérdida progresiva de la funcionalidad adecuada de la célula pancreática β para la secreción de insulina, normalmente relacionado con la resistencia periférica a la insulina (Gallardo, 2020).

5.2 PÁNCREAS: GENERALIDADES

El páncreas es una glándula mixta del sistema digestivo, sus dimensiones van de 14 a 18 cm de largo, 4 a 5 cm de alto y 2 a 3 cm de espesor, pesa alrededor de 85 a 100 g, 71% de agua, 13% de proteínas, 3-20% de composición grasa, tiene un recubrimiento de tejido conectivo.

Hablando funcionalmente, podemos dividir al páncreas en funciones endocrinas y exocrinas (Figura 10), la función exocrina recae en los acinos pancreáticos, quienes tienen la facultad de producir el jugo pancreático (Figura 11), constituido por diversos iones (siendo el anión bicarbonato el mayoritario), agua y las enzimas necesarias para la mayor parte de la actividad digestiva (Figura 10).

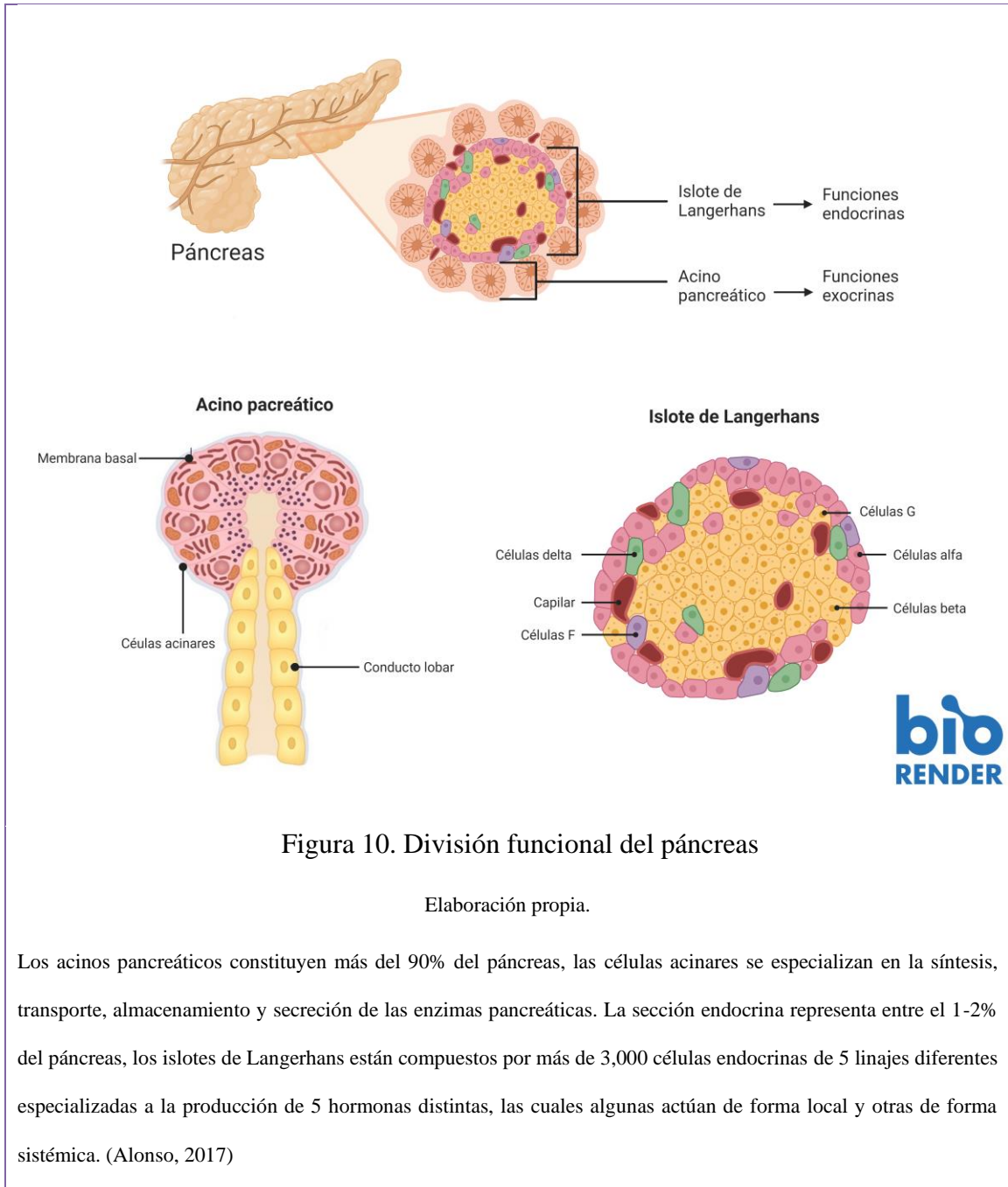


Figura 10. División funcional del páncreas

Elaboración propia.

Los acinos pancreáticos constituyen más del 90% del páncreas, las células acinares se especializan en la síntesis, transporte, almacenamiento y secreción de las enzimas pancreáticas. La sección endocrina representa entre el 1-2% del páncreas, los islotes de Langerhans están compuestos por más de 3,000 células endocrinas de 5 linajes diferentes especializadas a la producción de 5 hormonas distintas, las cuales algunas actúan de forma local y otras de forma sistémica. (Alonso, 2017)

Mientras que la función endocrina del páncreas está a cargo de los islotes de Langerhans, los cuales son conglomerados de células secretoras de hormonas, dentro de estos se pueden distinguir cinco linajes celulares diferentes:

- a) Células alfa: responsables de la producción y secreción de glucagón, hormona que cuyo papel más importante es la prevención de la hipoglucemia por medio de la estimulación de la gluconeogénesis, el glucagón trabaja en coordinación con la insulina para establecer la homeostasis de la glucosa en sangre, por medio de la activación de la producción de insulina (Janah et al., 2019; Perry *et al.*, 2020).
- b) Células beta: secretoras de insulina, hormona con una variedad de respuestas biológicas, sus principales órganos blanco son hígado (inhibe la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis) y músculo esquelético (promueve la síntesis de proteínas), además del tejido adiposo (Alonso, 2017).
- c) Células delta: capaces de secretar de somatostatina, molécula que actúa de forma local como inhibidor paracrino de la secreción de insulina y glucagón (Rorsman & Huising, 2018).
- d) Células F: productoras del polipéptido pancreático, el cual es secretado en respuesta al estímulo de comida y hormonas como colecistoquinina, aunque no se conocen todas las funciones que desempeña el polipéptido pancreático, es bien conocido que, a nivel gastrointestinal, es el responsable del vaciamiento gástrico, así como de la inhibición de la secreción exocrina del páncreas y la secreción biliar. Es importante mencionar que hay evidencia de que funciona como neurotransmisor en el sistema límbico (Alonso, 2017).
- e) Células G: secretoras de gastrina, hormona constituida por 17 aminoácidos tiene la función de vesícula biliar, relaja el esfínter de Oddi, estimula el crecimiento y la

secreción pancreática exocrina, inhibe la acidez gástrica y disminuye el vaciamiento gástrico (Schubert & Rehfeld, 2019).

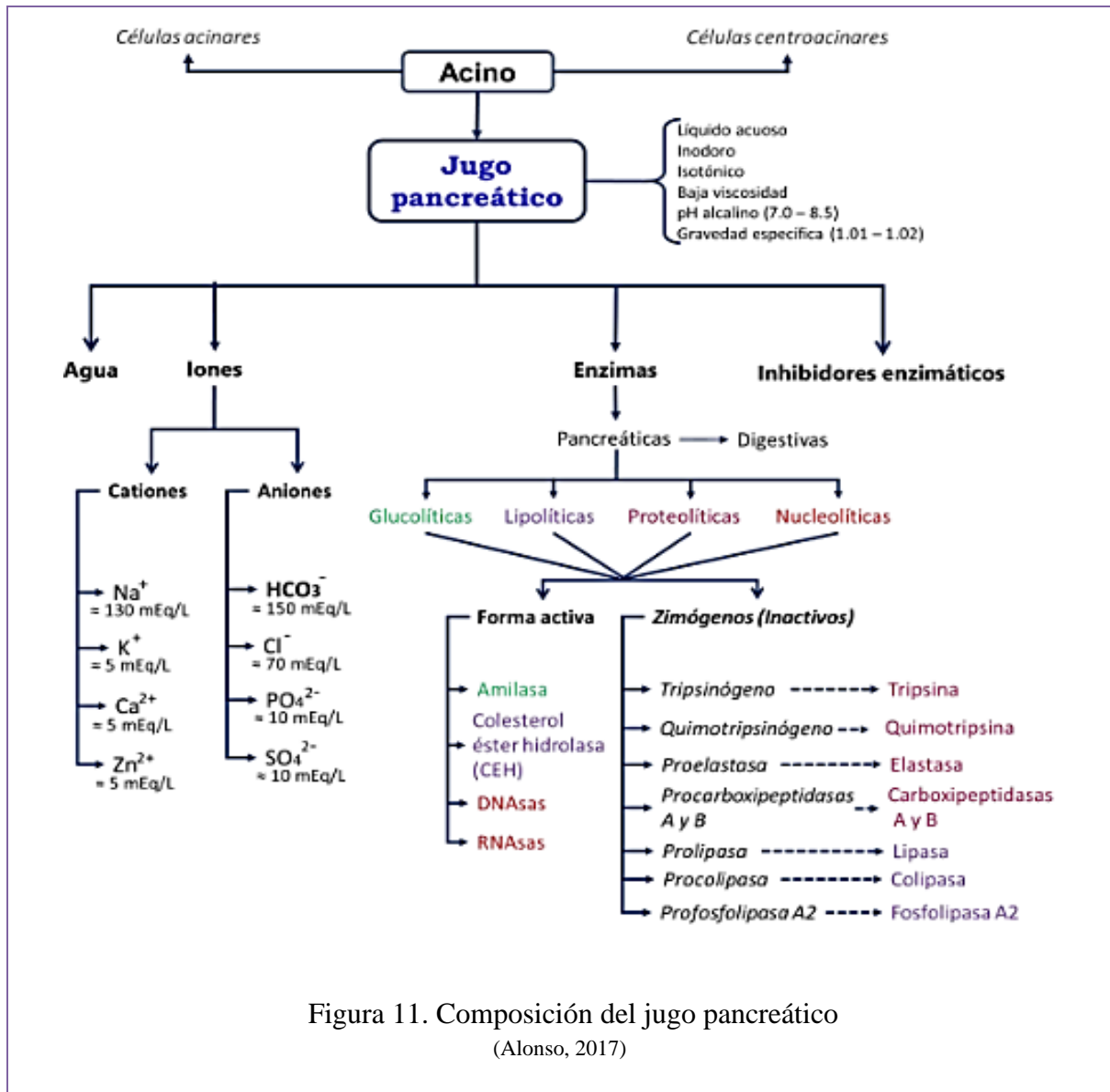


Figura 11. Composición del jugo pancreático (Alonso, 2017)

5.3 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE DIABETES

MELLITUS TIPO II (DMTII)

5.3.1 *Periodo prepatogénico*

En esta fase no se manifiestan síntomas, signos, cambios celulares o tisulares, sino que los factores predisponentes empiezan a dar el ambiente propicio para el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo II, dichos factores predisponentes pueden ser agrupados en:

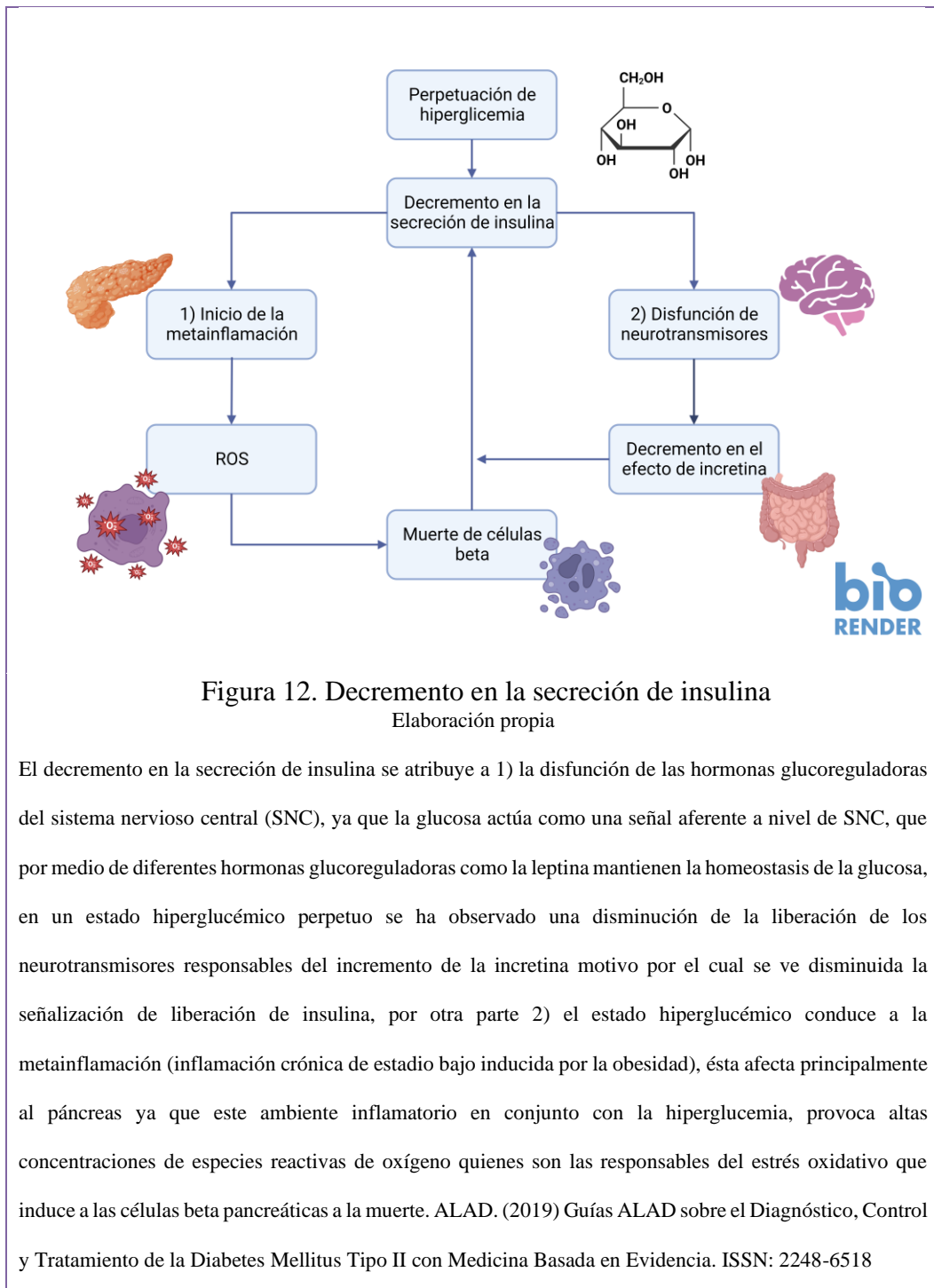
- a) Factores no modificables: estos se conforman por genética, raza, etnia, edad, sexo, entre otros. Estudios epidemiológicos demuestran que la etnia Pima en Arizona, es el grupo con mayor prevalencia de DMTII, en contraparte, solamente el 20 % de la población de Nuru en Oceanía se ve afectada por esta patología.

En cuanto al sexo, Australia ha reportado una prevalencia de 2.7% en varones y de 2.2% en mujeres, por lo que el sexo masculino tiene una mayor la probabilidad de padecer DMTII (Rodríguez, Domínguez, Hernández, Guerra & Calero, 2012).

Algunos síndromes genéticos se han asociado a la DMTII debido al impacto sistémico que tienen como el síndrome del “hombre rígido”, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence Moon Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi y otros (ALAD, 2019).

- b) Factores modificables: se constituyen por los hábitos alimenticios (dieta rica en lípidos y carbohidratos), estilo de vida (sedentarismo), estado de ánimo (estrés laboral, tristeza, depresión) y consumo de drogas o químicos (glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón, antirretrovirales, inmunosupresores), los cuales son un factor determinante para la edad en la que se desarrolla la DMII.

Los hábitos alimenticios en la población mexicana, por motivos culturales, es rica tanto en lípidos como en carbohidratos generando un estado hiperlipidémico e hiperglucémico, provocando a su vez, la secreción abrupta de cantidades altas de insulina, la continuidad de estos picos de insulina provoca un desajuste en la regulación de la secreción de insulina (Figura 12). La consecuencia inmediata de una dieta inadecuada es la obesidad, según la Organización Mundial de la Salud, México es el segundo país con altos índices de obesidad (34% en población adulta), siendo éste un factor predisponente de diferentes enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas diabetes, se han propuesto diferentes planes de acción con la finalidad de bajar los índices mundiales de obesidad (OMS, 2021). Hay una sólida evidencia de que los patrones alimentarios de base vegetal, bajos en ácidos grasos saturados, colesterol y sodio, con un alto contenido en fibra, potasio y ácidos grasos insaturados, son beneficiosos y reducen la expresión de los factores de riesgo (Pascual *et al.*, 2021).



El síndrome de ovario poliquístico es considerado un factor desencadenante de DMTII debido a la asociación con anomalías metabólicas, incluida la resistencia a la insulina y la disfunción de células beta, siendo que la insulina aumenta la síntesis de andrógenos inducida por la hormona luteinizante y las células teca, la hiperinsulinemia derivada de la resistencia a la insulina provoca hiperandrogenismo. Por otro lado, la insulina también es

capaz de reducir la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) hepática, aumentando los niveles de andrógenos biodisponibles (Pani, *et al.*, 2020).

En los últimos años, la psiconeuroinmunoendocrinología ha demostrado que las emociones y los estados de ánimo tienen la capacidad de modificar el metabolismo de diferentes maneras, la principal modificación observada es sobre el sistema inmune, ya que se genera un estado inflamatorio crónico, el cual favorece la apoptosis de las células beta pancreáticas y por tanto la disminución de la producción de insulina y el consecuente estado hiperglucémico (González, Arias, Elizondo & Monge, 2017).

Es importante mencionar que la ALAD, también considera enfermedades del páncreas exocrino como probables causas de DMII, como lo son pancreatitis, pancreatectomía, fibrosis quística, hematomacrosis, pancreatopatía fibrocalculosa (ALAD, 2019).

En el caso de las personas que cuentan con alguno de los factores predisponentes no modificables, el periodo prepatogénico es el ideal para la prevención primaria, se han propuesto cuatro subniveles de prevención (Tabla 8).

Tabla 8. Prevención primaria para personas con alto riesgo de padecer DMTII	
Nivel	Medidas recomendadas
1. Cuidado individual	Cambio de estilo de vida basada en la pérdida de peso moderada (evitando platillos altos en lípidos), actividad física regular.
2. Educativa	Obtener información acerca de la patología, poner atención a posibles signos de alerta y cambios terapéuticos en el cambio de vida (nutriólogo, psicólogo, entre otros)
3. Social	Acudir a pláticas de prevención y manejo de la DMTII
4. Institucional	Chequeo médico rutinario
Fuentes: García, 2012; ALAD, 2019. Elaboración propia	

5.3.2 Periodo patogénico

El inicio de la fisiopatología de la DMTII (Figura 13) se da con la aparición de la resistencia a la insulina, aunado a la disfunción del tejido adiposo (sobrepeso u obesidad) y un estado crónico inflamatorio, el cual se hace notar con altos índices de glucosa en sangre.

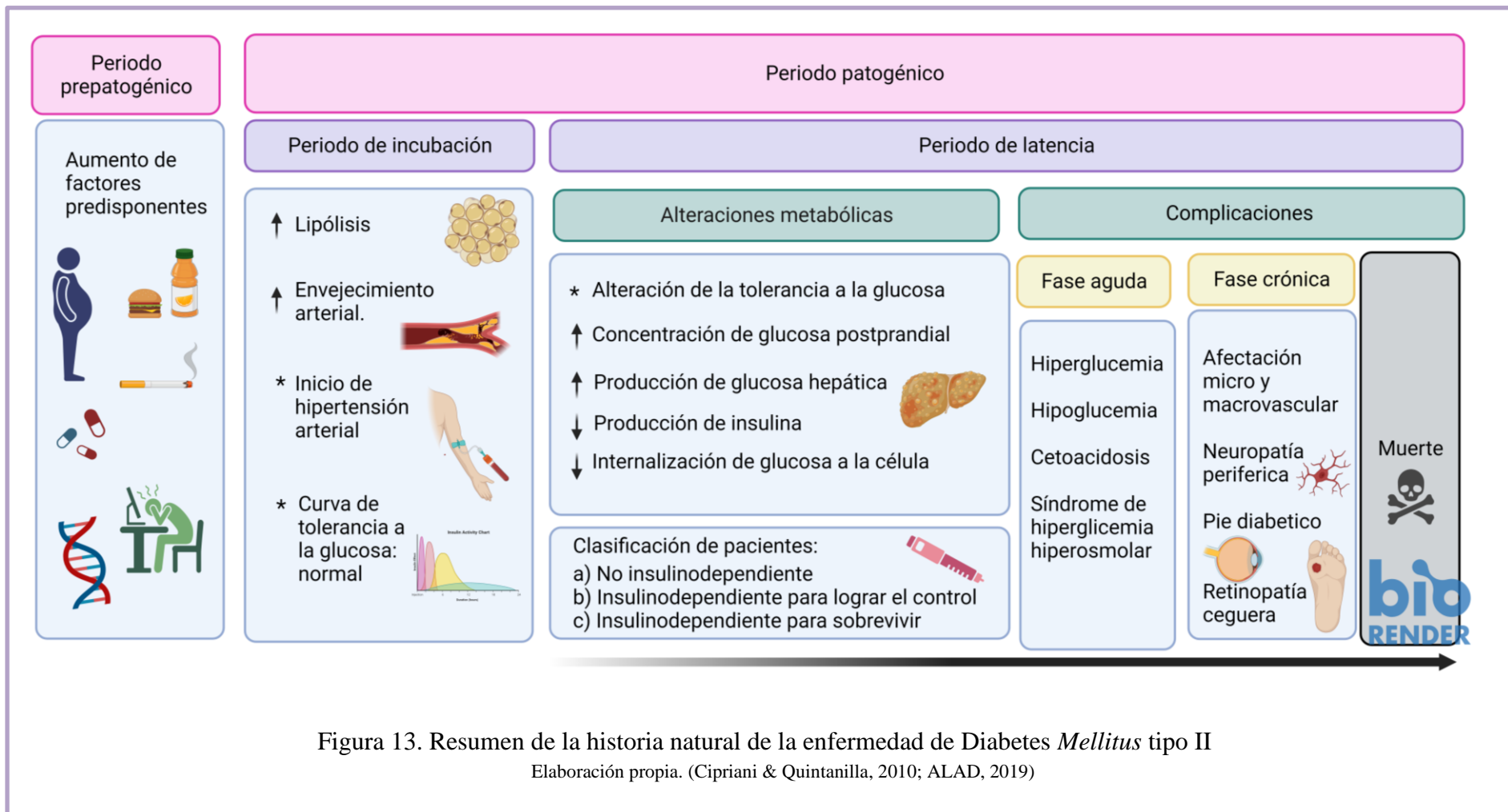
Este periodo se puede dividir en dos fases:

- **Periodo de incubación:** etapa también llamada “normoglucemia” por la ALAD, se caracteriza por un aumento de los factores de riesgo modificables, los niveles de glucemia son normales, sin embargo hay un inicio de los procesos fisiopatológicos que llevan a la DMTII, si se considera una persona con una dieta alta en lípidos, se observará un incremento de triglicéridos en circulación y aumento de tejido adiposo (lipogénesis) dando como resultado la presencia de la obesidad identificada por un índice cintura-cadera elevado, a su vez, se acelera el envejecimiento arterial (aterogénesis) dando lugar a la hipertensión arterial. Es importante mencionar que dentro de esta etapa se observa una curva de tolerancia a la glucosa normal (Cipriani, Quintanilla, 2010).

- Periodo de latencia: se pueden notar diferentes alteraciones metabólicas, para este punto, el paciente presentará una baja producción de insulina debido a la muerte de células beta pancreáticas, razón por la cual, hay una baja internalización de glucosa a células, motivo por el cual las concentraciones de glucosa tanto en ayunas como postprandial estarán elevados, una vez perpetuado el estado hiperglucémico, se romperá el equilibrio del organismo, provocando un aumento en la producción de glucosa hepática.

Según la Asociación Latinoamericana de Diabetes, este periodo se puede dividir en 3 etapas:

- a) DM no insulino-requiriente
- b) DM insulino-requiriente para lograr control metabólico
- c) DM insulino-requiriente para sobrevivir, la importancia de la distinción de estos pacientes es la apreciación clínica y la probable evolución del paciente.



En la DMTII se considera como periodo prepatogénico, el tiempo en el que el paciente incrementa los factores predisponentes modificables, los cuales potencializan los factores no modificables. El periodo patogénico está dividido en dos, en el cual el periodo de incubación es casi imperceptible, ya que se caracteriza por presentar normoglucemia con ligeros cambios metabólicos. En contraste el periodo de latencia se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, alteraciones metabólicas y según el caso, complicaciones de fase aguda y crónica que hacen evidente la presencia de la enfermedad en el paciente.

5.3.3 Alteraciones metabólicas

La **resistencia a la insulina** (RI) fisiológicamente se define como la reducción de la respuesta de las células a la insulina, con origen en el acumulo excesivo de grasa en músculo esquelético, hígado y páncreas, la consecuencia primaria de la RI es una alteración en la eliminación de la glucosa sérica lo que provoca un aumento compensatorio de la insulina y un estado hiperglucémico la insulina en músculo esquelético: captación de glucosa por medio de la expresión de GLUT 4 y se movilizan las vesículas internas para expresar los transportadores, y síntesis de glucógeno para el almacenamiento de energía.

Por otro lado, la insulina en hígado promueve la síntesis de glucógeno y activa la transcripción de las enzimas involucradas en la lipogénesis e inhibe suprime la gluconeogénesis hepática.

La fisiopatología de la DMTII (Figura 14) inicia con una alteración metabólica en el circuito de retroalimentación en la acción y secreción de insulina, provocando una elevación de los niveles séricos de glucosa (Torres, 2021). La células beta pancreáticas expresan en abundancia los receptores GLUT2 permitiendo la entrada y acumulación excesiva intracelular de glucosa, acto que estimula la respiración mitocondrial con su respectiva producción de ERO, ante la carencia de enzimas antioxidantes, la célula beta pancreática entra en un estado severo de estrés celular que daña principalmente al ADN y

la membrana celular, marcando así el inicio de la apoptosis, con la muerte de las células beta del páncreas la producción de insulina baja fomentando el estado hiperglucémico (Skyler *et al*, 2017).

Por otra parte, la hiperglucemia y la hiperlipidemia (derivados de una dieta no saludable) provocan la alteración de la mitofagia, lo que promueve la eliminación de mitocondrias dañadas por medio de la fisión, ayudando así a la homeostasis celular; reforzando la producción de ERO, generando memoria metabólica perpetuando el estado hiperglucémico (Luna-Ortiz, *et al.*, 2015); como consecuencia:

- 1) Se provoca la desregulación de miRNA encargados de regular los ARN codificantes para la molécula de insulina.
- 2) Estimula la producción de moléculas proinflamatorias fomentando la apoptosis de las células beta pancreáticas.
- 3) Contribuye a las complicaciones diabéticas al perpetuar el estado hiperglucémico (Galicía, *et al*, 2019).

Recientes investigaciones han demostrado que en presencia de DMTII el paciente presenta un estado inflamatorio estéril de bajo grado sin afección bacteriana denominado metainflamación, este ambiente propicia la muerte de las neuronas POMC, las cuales tiene como función regular la sensación de saciedad, motivo por el cual el paciente con DMTII tiende a ingerir una mayor cantidad de comida por lo cual agrava el problema existente de obesidad (Toda *et al.*, 2017)

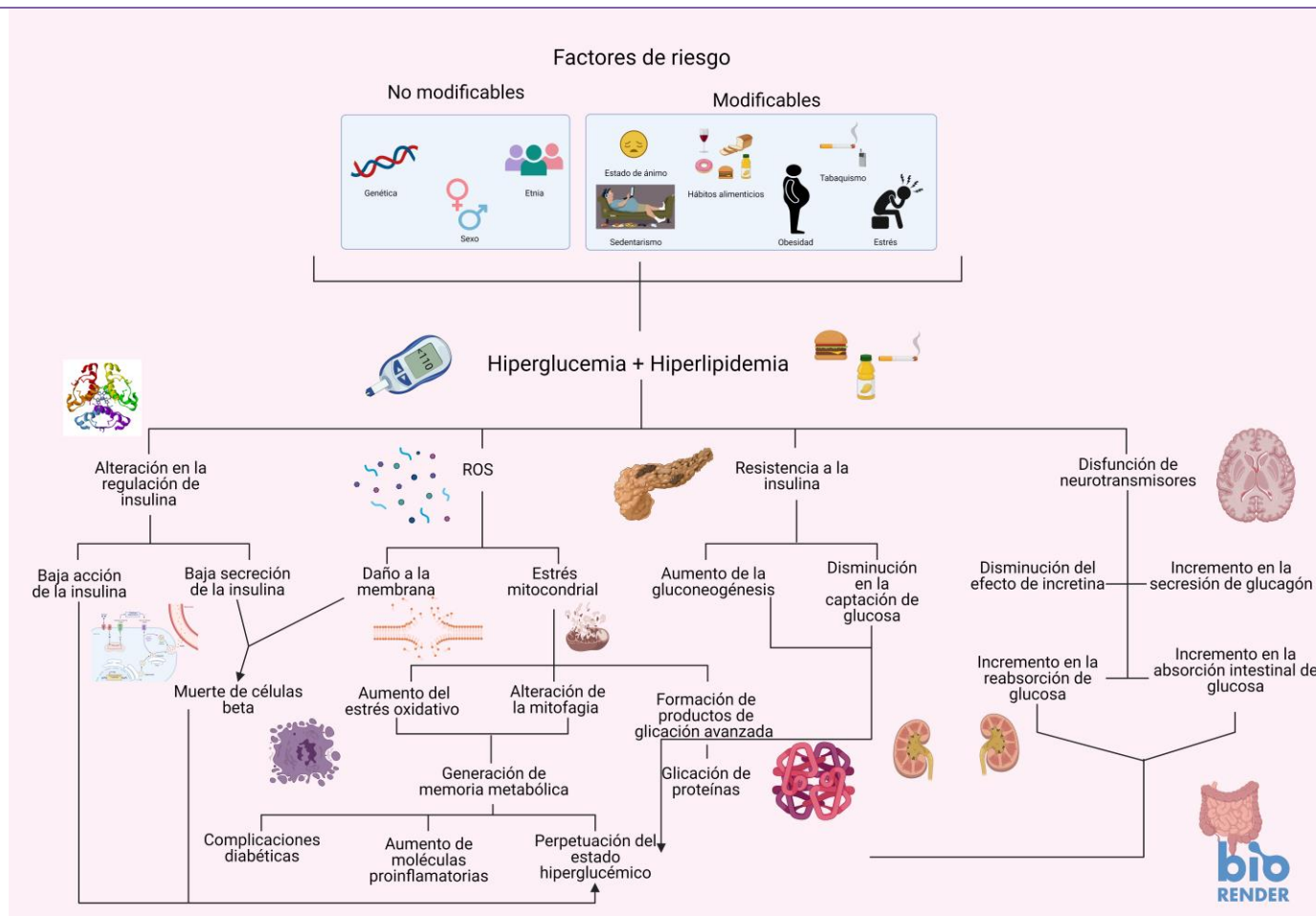


Figura 14. Fisiopatología de Diabetes Mellitus tipo II
(Adaptado de: Gallardo, 2020; Chawala *et al.*, 2020)

5.3.4 Complicaciones

Las complicaciones en la DMTH se atribuyen al daño multiorgánico que se presenta durante la enfermedad, es por esto por lo que se ha clasificado en dos tipos:

- a) **Complicaciones de fase aguda:** son causadas principalmente por los largos periodos de hiperglucemia, razón por la cual pueden ser prevenibles con un diagnóstico adecuado, por mencionar algunas complicaciones de este ramo tenemos:
- Hiperglucemia simple: se trata de glucemia mayor de 180 mg/dL sin datos de cetoacidosis o situación hiperosmolar.
 - Hipoglucemia: se suele presentar con síntomas adrenérgicos cuyo objetivo es la ingesta de hidratos de carbono (ansiedad, sensación de calor, sudoración, hambre, palpitaciones, hormigueo y temblor) y síntomas neuroglucopénicos que son la consecuencia de la falta de glucosa en el sistema nervioso central (fatiga, mareo, cefalea, alteraciones visuales, alteraciones en el habla y falta de concentración)
 - Cetoacidosis: se suele presentar con síntomas adrenérgicos cuyo objetivo es la ingesta de hidratos de carbono (ansiedad, sensación de calor, sudoración, hambre, palpitaciones, hormigueo y temblor) y síntomas neuroglucopénicos que son la consecuencia de la falta de glucosa en el sistema nervioso central (fatiga, mareo, cefalea, alteraciones visuales, alteraciones en el habla y falta de concentración), debido a que esta complicación es característico de la Diabetes Mellitus tipo I.
 - Síndrome hiperglucémico hiperosmolar o hiperglucemia no cetósica: es período de instauración más insidioso que la cetoacidosis diabética. Se puede asociar a hipotensión y coma que ensombrece el pronóstico.
- b) **Complicaciones de fase crónica:** son asociadas al descontrol metabólico continuo, se deben a varios motivos, entre ellos la hiperglucemia continuada con el estado

proinflamatorio que desencadena, la dislipidemia diabética, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial con alteraciones en la coagulación y fibrinólisis.

Entre otras complicaciones, podemos mencionar:

- **Afectación macrovascular:** engloba la cardiopatía isquémica desde patología poco sintomática como la angina estable hasta la muerte súbita; enfermedad cerebrovascular en la que predomina el accidente cerebrovascular isquémico frente a la hemorragia parenquimatosa y enfermedad arterial periférica que afecta primordialmente a miembros inferiores y es la principal causa de amputación.
- **Afectación microvascular:** abarca la retinopatía diabética, la nefropatía y la neuropatía que, junto a la enfermedad arterial periférica, desencadena el llamado «pie diabético» donde la doble afección lo hace susceptible a úlceras e infecciones de difícil curación.
- **Neuropatía periférica diabética:** se define como un trastorno neurodegenerativo que afecta directamente al sistema nervioso periférico con afinidad hacia los axones sensoriales, seguidos de los axones autónomos y motores, es el principal factor de riesgo del dolor neuropático, la ulceración del pie diabético y la amputación de miembros inferiores (Feldman, *et al.*, 2019; Burgess *et al.*, 2021).

5.3 DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II

5.3.1 Tamizaje

FINDRISK es un instrumento o prueba tamiz diseñado para calcular el porcentaje de riesgo que presenta una persona para el desarrollo de DMII, está indicada, sobre todo para personas con múltiples factores de riesgo (Anexo 1).

5.3.2 Pruebas bioquímicas

Los criterios diagnósticos para la DMTII son:

- Glucemia de ayuno medida en suero o plasma venoso que sea igual o menor a 126 mg/dL.
- Glucemia medida en suero o plasma venoso que sea igual o menor a 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (ALAD, 2019).
- Hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6.5% (empleando una metodología estandarizada)
- Glucosa plasmática aleatoria mayor o igual a 200 mg/dL cuando el paciente presenta signos clásicos de diabetes como la triada poliuria, polidipsia y polifagia.

Se recomienda que las personas con una sola prueba anormal repitan la prueba con la finalidad de confirmar el diagnóstico. De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica se considera como prueba confirmatoria para la DMTII la hemoglobina glicosilada debido a que es una prueba que se puede realizar a cualquier hora del día sin tener una variación significativa, a diferencia de la glucosa que es dependiente de factores como la ingesta de alimentos. Por otro lado, ya no se recomienda la curva de tolerancia a la glucosa, a menos de que exista una sospecha fuerte de DMTII y no se haya podido confirmar con la prueba de hemoglobina glicosilada, esto se debe a las complicaciones que puede presentar el paciente, por ejemplo: complicaciones microvasculares (celulitis, miositis, retinopatía) (Ehtewish, Arredouani & El-Agnaf, 2022).

Dentro de las pruebas de laboratorio utilizados para monitorear la progresión de la enfermedad se encuentran:

- Test de microalbuminuria: prueba altamente sensible para detectar enfermedad renal, generalmente la presencia de proteínas en orina se presenta cuando hay un daño renal a nivel glomerular.
- Prueba de cetonas: se realiza cuando los niveles séricos de glucosa exceden los 300 mg/dL con motivo de prevenir o detectar cetoacidosis diabética en el paciente, se presenta cuando hay un aumento brusco de glucosa y una deficiencia grave de insulina, lo que resulta en la alteración del equilibrio ácido-base del organismo.
- Perfil lipídico: se recomienda evaluar colesterol, HDL-C, LDL-C, triglicéridos, VLDL semestral o anualmente (según el criterio del médico tratante) con motivo de evitar o prevenir eventos cardiovasculares.
- Citometría hemática: para diagnosticar la presencia de anemias, déficit en el transporte de oxígeno o la presencia de alguna enfermedad infecciosa en curso (Lab Test On Line, 2020).
- Electrolitos séricos: para detectar un estado de deshidratación o sospecha de un desequilibrio en el sistema ácido-base en el caso de que el paciente presente problemas renales crónicos (Lab Test On Line, 2020).
- Urea y creatinina: se realizan con la intención de prevenir o detectar fallo renal en el paciente, ya que por excelencia son los primeros analitos en modificarse en el caso de lesión renal, esto se puede realizar por medio de una muestra de suero o bien se puede realizar la depuración de creatinina, la cual nos da más datos acerca del funcionamiento renal (Lab Test On Line, 2021).
- Ácido úrico sérico: niveles altos de ácido úrico son marcadores de insuficiencia renal o formación de cálculos renales, también puede causar una forma de artritis (gota) (U.S. National Library of Medicine, 2022).

- Examen general de orina: para detectar el inicio de patologías renales, metabolismo alterado de la glucosa o infecciones de vías urinarias, en caso de que se observen bacterias es necesario realizar un urocultivo con antibiograma con la finalidad de identificar el patógeno causal y dar el tratamiento adecuado al paciente.
- Proteína C Reactiva ultrasensible: esta prueba se realiza para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a que se sabe que un estado inflamatorio persistente bajo tiene un papel fundamental en la aterosclerosis y posibles eventos cardiovasculares (Lab Test On line, 2021).

5.3.3 Pruebas de gabinete

No se requieren de pruebas de gabinete propiamente para el diagnóstico de la DMTII, sin embargo, en ocasiones se requieren para el diagnóstico de las complicaciones agudas o crónicas de la misma enfermedad (Tabla 9).

Tabla 9. Pruebas de gabinete usadas para el diagnóstico y monitoreo de las complicaciones DMTII	
Prueba de gabinete	Complicación diagnosticada
Electrocardiograma en reposo y de esfuerzo	Detección de riesgo cardiovascular.
Angiografía con fluoresceína	Retinopatía (complicación microvascular)
Fondo de ojo	Retinopatía (complicación microvascular)
Examen de conducción nerviosa	Neuropatía diabética
Angiografía coronaria guiada por tomografía computarizada	Avance arterosclerosis, enfermedad coronaria macro y microvascular.
Fuentes: García, Cobos & Caballero, 2020; Rodríguez, 2007; Trainotti <i>et al.</i> , 2023; Tzimas <i>et al.</i> , 2022.	

5.4 TRATAMIENTOS PARA DIABETES MELLITUS TIPO II

5.4.1 Tratamientos farmacológicos usados

En la Guía de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento de DMTII, se proponen diferentes esquemas de medicación de acuerdo con las condiciones y requerimientos del paciente debido a que muchos de los esquemas utilizados tienen efectos adversos severos o resultan contraproducentes para el paciente (Tabla 10), se sugiere iniciar el tratamiento con 425 mg de metformina cada 24 h e incrementar la dosis de manera gradual (para evitar problemas gastrointestinales) de cada tercer a quinto día hasta alcanzar la dosis ideal para el control de la glucosa. Se debe tener en vigilancia al paciente debido a que puede presentar episodios de hiper o hipoglucemia como efecto secundario a la medicación con metformina. Es importante que el paciente modifique sus hábitos alimenticios y rutinarios,

esto es incrementar o implementar al menos 30 min de actividad física diaria, así como, apegarse a una dieta a base de vegetales.

En caso de no establecer el control glucémico, la segunda opción de tratamiento farmacológico es la combinación de metformina-sulfonilurea, este tratamiento debe de llevarse bajo una vigilancia estricta, ya que el efecto adverso más frecuente son episodios graves de hipoglucemia, al igual que el primer esquema, deberá de incorporarse de forma ascendente dosis de 1 a 2 mg por vía oral, con un espacio entre cada incremento de 1 a 2 semanas hasta llegar a la dosis que el médico señale o hasta lograr el control glucémico.

Otro esquema de medicación aprobada por el IMSS, en caso de no alcanzar el control glucémico con el segundo esquema (terapia combinada de metformina), es adicionar un tercer fármaco con función agonista del receptor GLP-1, sin embargo, este esquema ya no es tan recomendado debido a los efectos adversos que puede ocasionar, ya que van desde cefalea hasta cáncer de páncreas.

En el caso de pacientes que no presenten obesidad y no logren alcanzar su meta en el control de hemoglobina glicosilada (se considerara control metabólico $HbA1c > 7\%$), se sugiere iniciar una terapia basada en la administración de insulina, las más recomendadas son las insulinas análogas de acción prolongada, debido a que presentan un menor riesgo de provocar episodios de hipoglucemia, esta terapia se debe de iniciar con dosis bajas hasta lograr la tolerancia a la glucosa (Cevallos, Nasillo & Santaella, 2012). Por otra parte, también se encuentran la insulina basal, la cual se recomienda administrar por la noche, su dosis inicial es de 10 unidades por día (o 0.2 unidades/peso/día) con un incremento de 2 a 4 unidades cuando el paciente presente niveles de glucosa elevados por 2 o 4 días consecutivos.

En pacientes que presentan microalbuminuria o albuminuria se recomienda cambiar el esquema de medicación a un tratamiento combinado de IECA (Inhibidores de la Enzima

Convertidora de Angiotensina) o ARA II (Antagonistas de Receptores de Angiotensina II) con objetivo de evitar hipercalcemias o falla renal aguda. Los fármacos más usados son:

- **Benazepril:** generalmente se prescriben 10 mg por vía oral cada 24 h, este fármaco también funciona como un antihipertensivo, motivo por el cual se debe de monitorear los signos vitales de la persona de forma recurrente con la finalidad de observar algún cambio desfavorable en el paciente, en caso de observar una modificación significativa en la presión arterial del paciente, la terapia deberá de ser suspendida. Esta terapia está contraindicada durante el embarazo y lactancia, debido a que provoca daño fetal.
- **Losartán:** la terapia consiste en administrar de 50 a 100 mg por día, generalmente se divide en dos tomas, se deberá de tener un estricto control de presión arterial, ya que los pacientes con un alto riesgo cardiovascular deberán de manejar una presión por debajo de 130/80, en el caso de los pacientes con bajo riesgo cardiovascular tendrán como objetivo de menos de 140/90. Al igual que el benazepril, se ha demostrado que causa daño fetal motivo por el cual se deberá de suspender esta terapia durante el embarazo y lactancia.

Tabla 10. Características de los fármacos utilizados en los esquemas de medicación para DMII

Fármaco	Familia	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Metformina	Biguanidas	Acción sobre la glucógeno sintetasa, aumento de la sensibilidad de la insulina, estimula la síntesis intracelular de glucógeno.	Diarrea, indigestión, síndrome de mala absorción, náuseas, vomito, deficiencia de cobalamina, cefalea, acidosis láctica, hepatitis.
Glibenclamida	Sulfonilurea	Unión al canal potasio-dependiente de ATP de las células beta pancreáticas	Hipoglicemia, náusea, astenia, cefalea, hipersensibilidad cutánea.
Exenatida	Incretinas	Agonista del receptor GLP-1, agente mimético de la incretina para mejorar la secreción de insulina dependiente de la glucosa	Hipoglucemia, diarrea, náuseas, desarrollo de anticuerpos, cefalea, deshidratación, carcinoma medular de tiroides, pancreatitis hemorrágica aguda, trombocitopenia, anafilaxia, insuficiencia renal aguda, cáncer de páncreas.
Benazepril	IECA	Disminución de angiotensina II por bloqueo en la conversión de angiotensina I a angiotensina II.	Disnea, cefalea, angioedema intestinal, agranulocitosis, neutropenia, anafilaxia no alérgica.
Losartan	ARAI	Bloqueo selectivo de la unión de la angiotensina II al subtipo de receptor AT1.	Dolor de espalda, tos, mareos, infección en vías respiratorias altas, síncope, anafilaxia.
Fuentes: Micromedex, 2023 Elaboración propia.			

5.4.2 Seguimiento y perspectivas

Jiang Q *et al*, (2022) dieron a conocer que los cambios de vida no farmacológicos son suficientes para inducir cambios en el metabolismo de la glucosa y prevenir el desarrollo y/o progresión de la DMTII, por lo que recomiendan la implementación de diferentes programas de prevención. Sin embargo, es importante tener en cuenta que aproximadamente el 70% de las personas que padece DMTII lo desconoce y que la mayoría de los pacientes que están bajo tratamiento farmacológico con diferentes esquemas de medicación pueden presentar algunos efectos secundarios. Es por ello, que se han abierto nuevas líneas de investigación que permitan incorporar tratamientos de soporte que ayuden tanto a la enfermedad central como a las complicaciones presentadas por el paciente, de ahí que, los tratamientos a base de fuentes naturales, como el propóleo, se pueden considerar como una excelente opción, ya sea como un tratamiento alternativo o complementario.

5.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II

5.5.1 Prevención y profilaxis

Se deberá de iniciar campañas de información acerca de estilos de vida saludable y chequeo rutinario por laboratorio clínico a toda la población, teniendo como prioridad a la población con familiares que padezcan la enfermedad, los cuidados recomendados son:

- Carbohidratos: se deberá de limitar del 50-60% de la ingesta total calórica, evitar azúcares refinados, la cantidad de leguminosas deberá limitarse a una vez por semana, se deberá de incrementar la cantidad de fibra (25-40 g por día).
- Proteínas: la ingesta deberá de limitarse al 15% de la ingesta calórica total diaria, se deberá de buscar la ingesta de proteínas de origen vegetal, restringiendo el consumo de carnes rojas.
- Grasas: se deberá de minimizar el consumo de lípidos, en caso de consumirlos se preferirán aquellos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados, se recomienda el uso de dos o más aceites vegetales en rotación, se recomienda minimizar el consumo de alimentos empanizados, capeados y fritos, así como calentar y recalentar los aceites (Rajeev *et al.*, 2020).

5.5.2 Incidencia en México

Un estudio realizado por el INEGI reveló que la tasa de mortalidad por DMTII en 2020 es de 1195, lo que representa 151,019 fallecimientos, es importante mencionar que en relación con las defunciones la causa más frecuente son infecciones, 10 mil más que en los últimos 10 años (INEGI, 2021).

El grupo más afectado por edad es de 55 a 59 años tanto en hombres como mujeres (Figura 15).

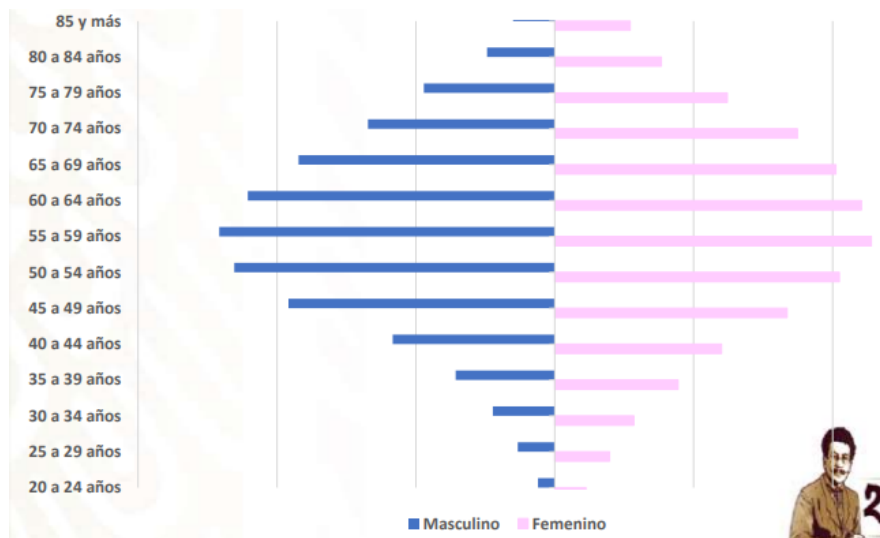


Figura 15. Distribución de prevalencia por edad y sexo

Tomado de: Secretaría de Salud, (2023) Informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Diabetes

Mellitus Tipo II. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/802702/Informe_SVEHDMT2_Corte4T2022-.pdf

Al realizar el análisis de las comorbilidades, se observó que la más frecuente presentada por los pacientes diabéticos es la hipertensión arterial, seguida por la obesidad, en tercer se encuentra la enfermedad crónica renal, sin embargo, las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron pie diabético y procesos infecciosos. (Secretaria de Salud, 2023)

5.5.3 Incidencia mundial

La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera a la DMTII una emergencia sanitaria mundial debido a que, de acuerdo con sus estadísticas, la tasa de mortalidad aumento 3% entre los años 2000-2019, siendo que en 2019 la diabetes y la comorbilidad de nefropatía diabética causaron 2.0 millones de muertes, siendo que en los países de ingresos medianos y bajos, la tasa de mortalidad ha aumentado 13% (OMS, 2022).

En 2019, la International Diabetes Federation (FID) estima que había 473 mil personas con DMTII, sin embargo, proyecta un aumento a 578 millones para 2030 y 700 millones para 2070 (INEGI, 2022).

6. EFECTOS DEL PROPÓLEO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO II

Un factor determinante en la fisiopatología de la DMTII es la resistencia a la insulina, en otros términos, se altera la capacidad de las células musculares para absorber y almacenar glucosa y triglicéridos (Kumar et al., 2019). De acuerdo con Ueda *et al.*, (2013) la administración del extracto etanólico de propóleo (EEP) en ratones ICR, activa la vía AMPK lo que aumenta la expresión del transportador de glucosa GLUT4 en células de músculo estriado, esta actividad es promovida principalmente por quercetina, artepilina C, ácido cumárico y kaempferol (Figura 16), como consecuencia, se logra mejorar la captación de glucosa por células musculares (Singh *et al.*, 2022).

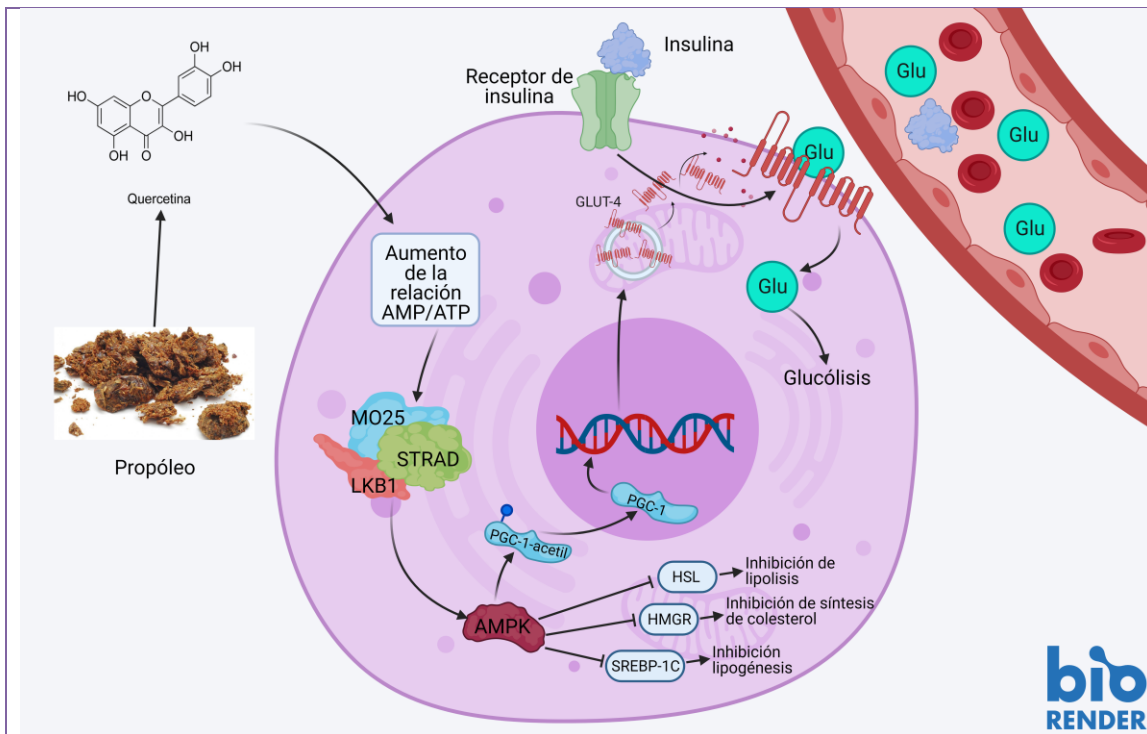


Figura 16. Activación de la vía AMPK
Elaboración propia

La quercetina tiene la capacidad de provocar un aumento en la relación de AMP/ATP estimulando al complejo de proteínas de MO25 las cuales pueden activar propiamente a AMPK, ésta al ser activada provoca la desacetilación del coactivador de receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma 1 (PGC-1) y se transloca al núcleo incitando la transcripción del transportador de glucosa GLUT4 permitiendo la internalización de glucosa. Por otra parte, AMPK tiene la capacidad de inhibir proteínas como lipasa sensible a hormonas (HSL), 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGR) y proteína 1C de unión al elemento regulador de esterol (SREBP-1C), proteínas relacionadas al metabolismo de lípidos.

Singh, Bansal, Singh, Chopra, & Poddar, (2022).

Es importante mencionar que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es uno de los principales responsables de la resistencia a la insulina, en contraparte, se ha demostrado que el éster fenilético del ácido caféico (CAPE) inhibe la transcripción de los genes codificantes para TNF- α por medio de la inhibición de la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógenos (JNK), esto conlleva a que no se forme el complejo JNK/NF- κ B evitando la translocación del complejo al núcleo y la transcripción de moléculas proinflamatorias, entre ellas TNF- α (Nie *et al.*, 2017).

Debido a que las células beta pancreáticas expresan el receptor GLUT2 en abundancia, la hiperglucemia presentada en DMTII facilita la respiración mitocondrial generando altas concentraciones de ERO provocando estrés oxidativo y daño al ADN, sumado a que las dichas células expresan bajas concentraciones de enzimas antioxidantes, por lo que se puede presentar una disminución en la producción de insulina seguido de la muerte celular (Galicia *et al.*, 2020).

Uno de los factores desencadenantes de la DMTII es la muerte de las células betas debido a altas concentraciones de ERO, una investigación de Kitamura (2019) afirma que el propóleo tiene la capacidad de aumentar la producción de moléculas antioxidantes, en el caso de la pinocembrina puede activar la vía de señalización del factor eritroide 2 (Erk1/2-Nrf2) por medio de dos mecanismos diferentes (Figura 17), acción que provoca un aumento de enzimas antioxidantes como hemooxigenasa-1 y γ -glutamylcisteína sintetasa, catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD).

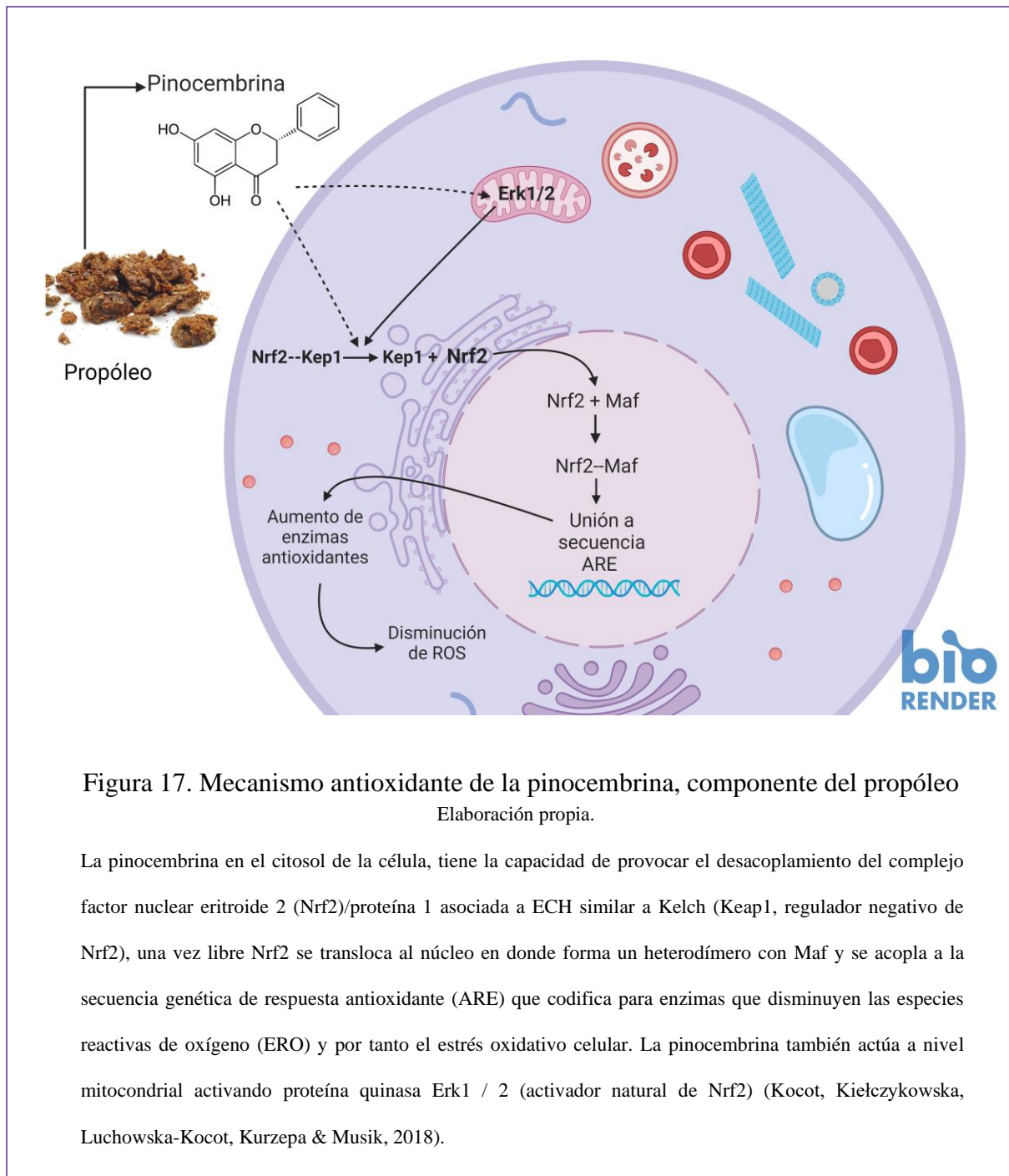


Figura 17. Mecanismo antioxidante de la pinocembrina, componente del propóleo
Elaboración propia.

La pinocembrina en el citosol de la célula, tiene la capacidad de provocar el desacoplamiento del complejo factor nuclear eritroide 2 (Nrf2)/proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1, regulador negativo de Nrf2), una vez libre Nrf2 se transloca al núcleo en donde forma un heterodímero con Maf y se acopla a la secuencia genética de respuesta antioxidante (ARE) que codifica para enzimas que disminuyen las especies reactivas de oxígeno (ERO) y por tanto el estrés oxidativo celular. La pinocembrina también actúa a nivel mitocondrial activando proteína quinasa Erk1 / 2 (activador natural de Nrf2) (Kocot, Kielczykowska, Luchowska-Kocot, Kurzepa & Musik, 2018).

Kitamura *et al.*, (2019) han demostrado que una de las células blanco del propóleo son los hepatocitos (Figura 18), ya que el propóleo actúa directamente en la enzima glucosa-6-fosfatasa disminuyendo su actividad, por lo que hay un decremento en la cantidad de complejos formados capaces de activar la gluconeogénesis deteniendo así la producción de glucosa hepática.

Hossain *et al.*, (2022) analizaron un propóleo coreano y reportaron que inhibió fuertemente la fosforilación de serina y tirosina, moléculas que mantienen la expresión del gen de la glucosa-6-fosfatasa y se observó la disminución de la transcripción de la enzima en cuestión. Por otra parte, se ha comprobado que flavonoides como galangina y pinocembrina, así como, algunos compuestos fenólicos (artepilina C) tienen la capacidad de inhibir la gluconeogénesis en hepatocitos por medio de la modulación de la vía IR/Akt/mTOR (Guasch-Ferré *et al.*, 2017; Chen, Y. *et al.*, 2022).

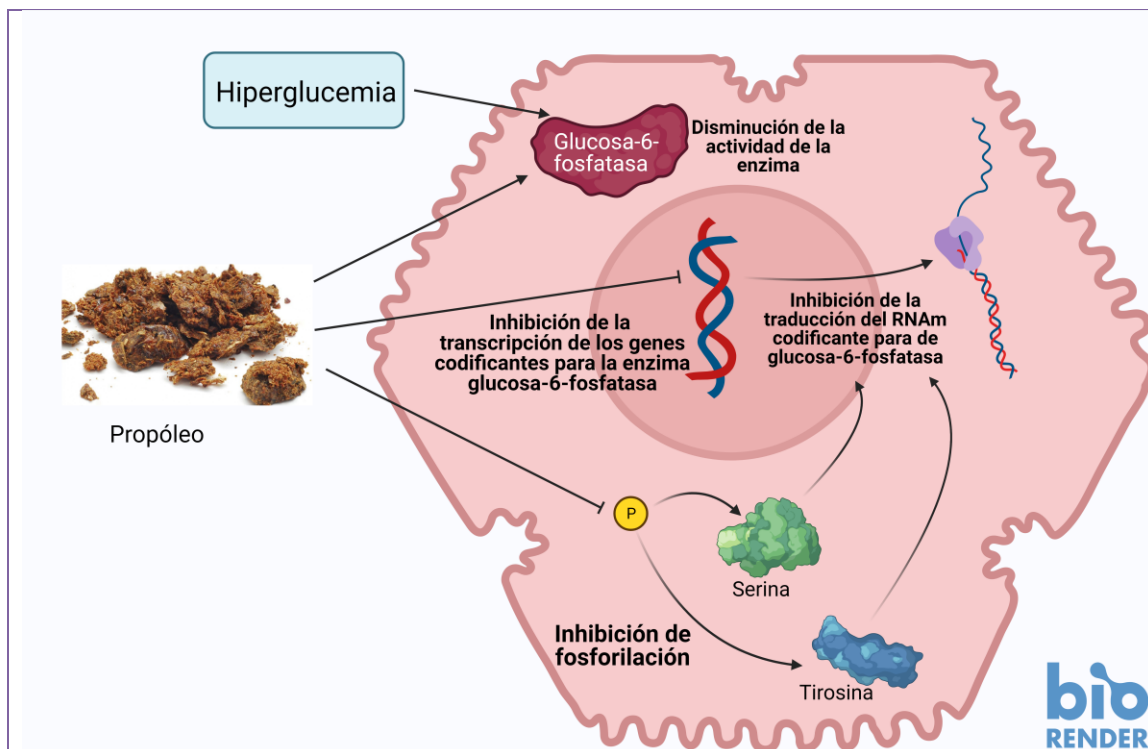


Figura 18. Actividad del propóleo en el hepatocito
Elaboración propia.

En el hepatocito el propóleo actúa disminuyendo los niveles de glucosa sérica al disminuir la actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa inhibiendo la producción de glucosa hepática o gluconeogénesis. Por otra parte, aunque aún no se ha descubierto qué compuesto o compuestos están involucrados, se sabe que el propóleo tiene la capacidad de impedir la fosforilación de la serina y tirosina, moléculas esenciales para la traducción del mRNA que codifica para la enzima glucosa-6-fosfatasa, por último, el propóleo ha demostrado la capacidad de inhibir directamente la transcripción de la enzima glucosa-6-fosfatasa, sin embargo aún no se encuentra dilucidado por completo el mecanismo de acción, así como la(s) molécula(s) involucrada(s) (Bellavite, 2023).

Dentro de la fisiopatología de la DMT2 se involucra un estado inflamatorio crónico (metainflamación). Diferentes autores han demostrado que el CAPE es un componente mayoritario en el propóleo y que actúa como un antiinflamatorio como resultado de interacciones sinérgicas entre diversos compuestos del propóleo, de los cuales se han identificado al menos seis compuestos diferentes a CAPE (Tabla 3) (Sokeng *et al.*, 2020; Inui *et al.*, 2021):

1. Disminuye notablemente la expresión de LOX (lipooxigenasa) y COX-2 (ciclooxigenasa) que deriva en una menor producción de moléculas proinflamatorias como leucotrienos A4, ácido araquidónico, prostaglandinas H2, tromboxano y prostaciclina.
2. Bloquea las vías de liberación del ácido araquidónico, el cual es el precursor de algunas de las moléculas proinflamatorias.
3. Inhibe la translocación citoplasma-núcleo del Factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas (NF-κB) reprimiendo la replicación de los genes codificantes de enzimas, citocinas y mediadores inflamatorios.
4. Aumento de las citocinas antiinflamatorias como la IL-10, IL-4, IL-6 e IL-13.
5. Suprime la transcripción del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) el cual estimula la inflamación.
6. Inhibe la activación de los receptores 4 tipo Toll, debido a que interrumpe la interacción entre el ligando, con el complejo receptor (LPS-TLR4/MD2).

La DMTII se caracteriza por un tejido adiposo hipertrófico que perpetua un estado hiperglucémico por diferentes vías, una de ellas es la obtención de energía a través de la degradación de ácidos grasos, la literatura reporta que algunos componentes del propóleo, como el CAPE y artepilina C (APC), tienen la capacidad de disminuir el tejido adiposo, especialmente el tejido adiposo visceral, por medio de dos mecanismos (Figura 19):

- Diferenciación de adipocitos pardos/beige por medio de la vía PPARγ: A diferencia de los adipocitos blancos, éstos promueven el consumo de energía, debido a la expresión de la proteína desacoplante (UCP1), misma que genera calor por fuga de protones de la membrana mitocondrial. Por otra parte, los adipocitos pardos/beige son productores de adiponectina, un tipo de adipocina que estimula la combustión

de grasas y la utilización de la glucosa en hígado y músculo esquelético, hecho que mejora el metabolismo de glucosa y lípidos (Kitamura, 2019).

- Inhibición de adipogénesis de adipocitos blancos: Kitamura (2019) afirma que el principal acúmulo de lípidos son los adipocitos blancos, por medio de una experimentación en donde suministró CAPE en cultivos de células 3T3-L1 se propone que el mecanismo por el cual se inhibe la adipogénesis de adipocitos blancos es mediante la inhibición del eje Akt/ERK-ciclina D, provocando una adipogénesis aberrante.

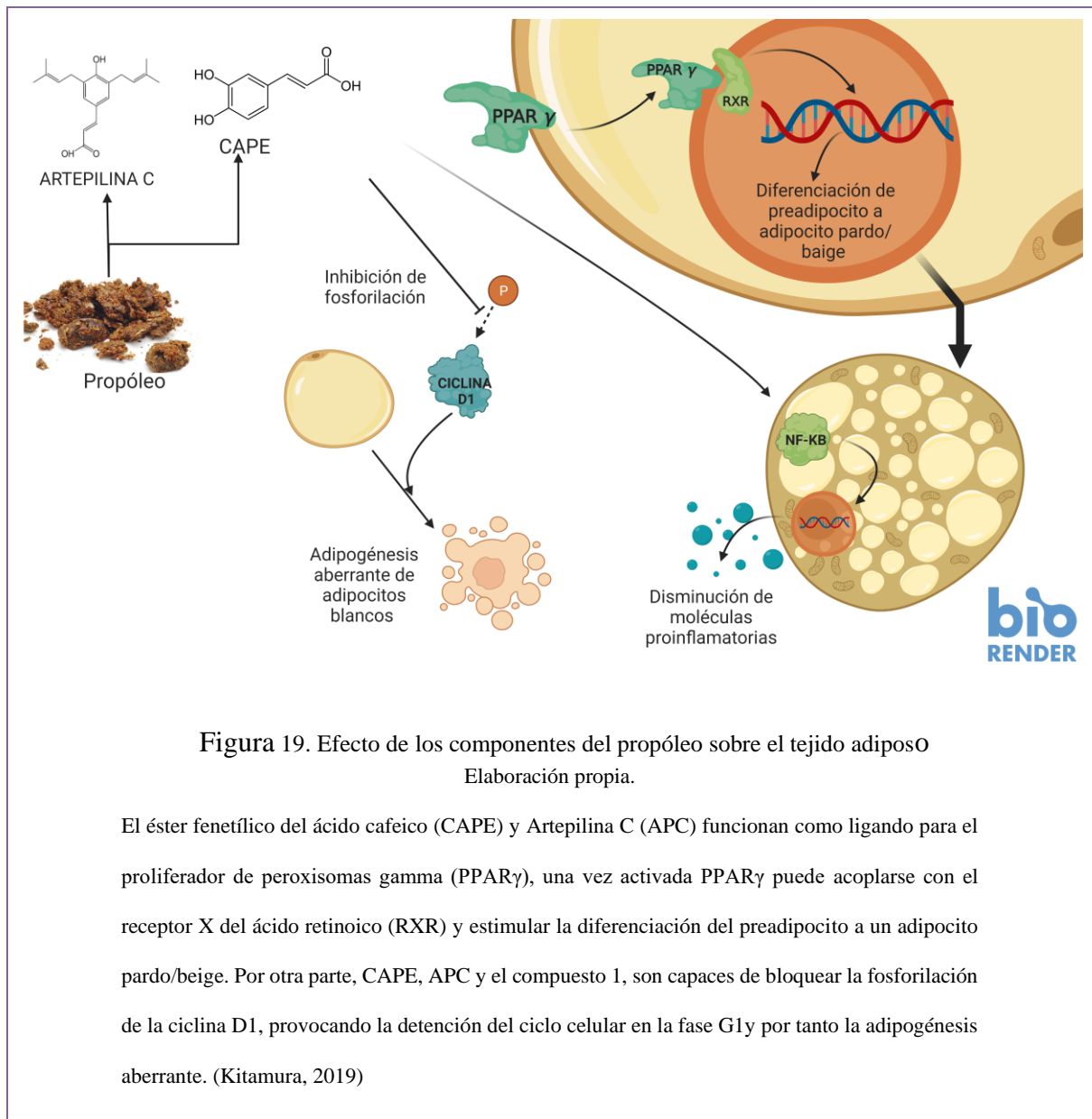


Figura 19. Efecto de los componentes del propóleo sobre el tejido adiposo
Elaboración propia.

El éster fenetílico del ácido cafeico (CAPE) y Artepilina C (APC) funcionan como ligando para el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ), una vez activada PPAR γ puede acoplarse con el receptor X del ácido retinoico (RXR) y estimular la diferenciación del preadipocito a un adipocito pardo/beige. Por otra parte, CAPE, APC y el compuesto 1, son capaces de bloquear la fosforilación de la ciclina D1, provocando la detención del ciclo celular en la fase G1y por tanto la adipogénesis aberrante. (Kitamura, 2019)

Una dieta alta en carbohidratos tiene la consecuencia inmediata de elevar los niveles de glucosa sérica por medio de la adsorción de éstos. Otro mecanismo de acción propuesto por Hossain *et al.*, (2022) se basa en que flavonoides como luteolina, fisetina, kaempferol, naringenina, crisina y amentoflavona inhiben fuertemente la enzima α -glucosidasa, bloqueando la capacidad intestinal para absorber la glucosa.

En el caso de la ulceración en el pie (**pie diabético**) que se caracteriza por la dificultad para cicatrizar y la susceptibilidad de una infección, recientes investigaciones indican el propóleo induce la cicatrización (Figura 20) además de proteger contra infecciones debido a:

- La modificación del metabolismo del colágeno mediante el aumento del colágeno tipo I y tipo II en los tejidos al promover la señalización del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) y como consecuencia se acelera el proceso de cicatrización.
- La modificación del metabolismo de la fibronectina estimulando el desarrollo de una red fibrosa de matriz extracelular e inhibición de la desintegración de la fibronectina (Olczyk, 2014).
- La inhibición de la inflamación al disminuir la producción de moléculas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6 y radicales libres (Rojczyk *et al.*, 2020).
- La disminución en la concentración de metaloproteasas producida por células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos) como la metaloproteasa-9 (MMP-9); donde la velocidad de cicatrización es inversamente proporcional a la concentración de MMP-9 (Gibson, 2009).
- El incremento en el factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento derivado de plaquetas facilitando la proliferación, diferenciación y comunicación celular, así como el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (Olczyk, 2014).

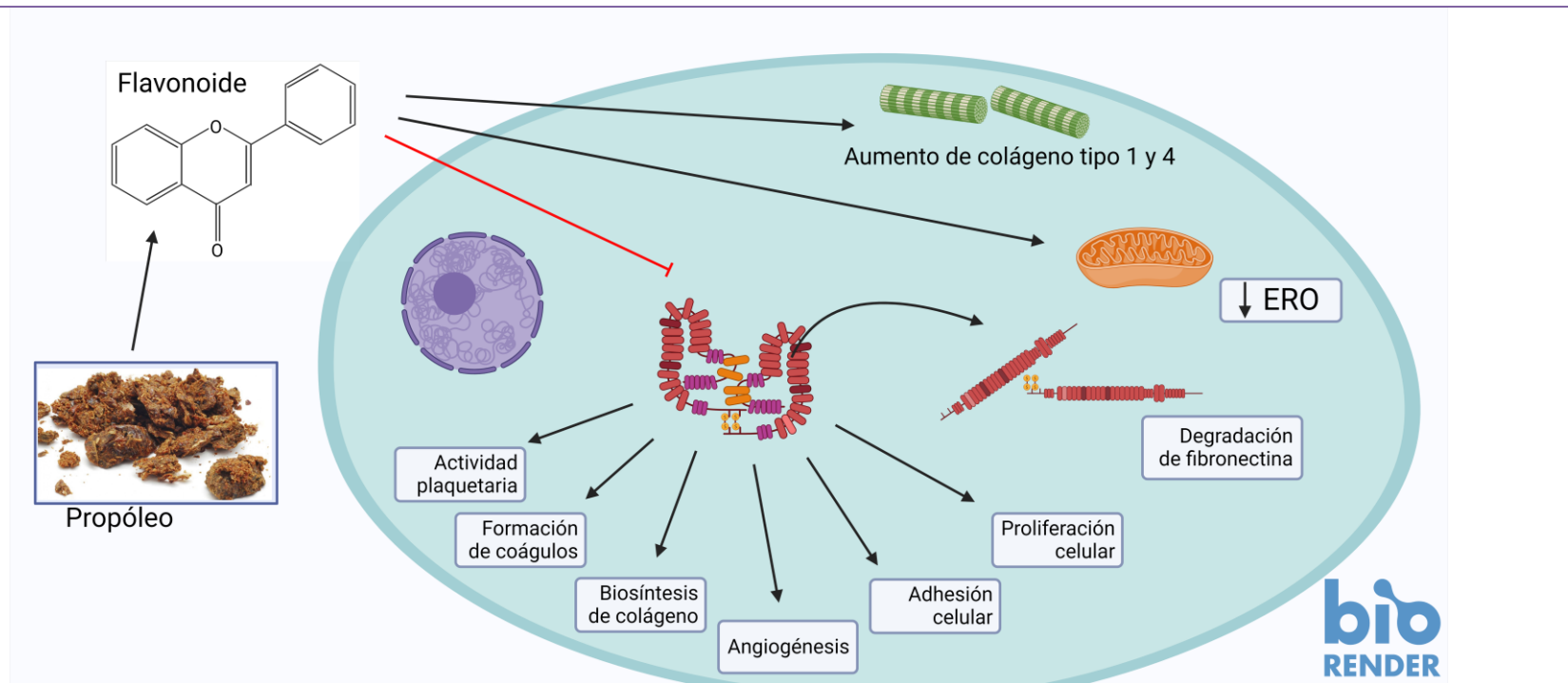


Figura 20. Efecto cicatrizante del propóleo
Elaboración propia.

Olczyk *et al*, (2014) afirman que los flavonoides contenidos en el propóleo tienen la capacidad de inhibir la degradación de la fibronectina, glucoproteína reguladora que en el proceso de cicatrización da estabilidad al tapón plaquetario y una vez reparado el daño estimula el proceso de la fibrinólisis. Aunque Olczyk *et al*, (2014) no establecieron los mecanismos moleculares o identificaron el o los flavonoides involucrados, también observaron que el propóleo tiene la capacidad de promover la actividad, formación de coágulo, biosíntesis de colágeno, angiogénesis, adhesión celular y proliferación de ésta.

Otra complicación de la DM2 es la **neuropatía periférica diabética**, caracterizada por la pérdida de la sensibilidad de extremidades como dedos y pies, teniendo causa en la alteración en las fibras nerviosas, desmielinización, degeneración axonal y atrofia del tejido inervado. Esta complicación se debe, en su mayoría, al estrés oxidativo, ya que la hiperglucemia genera un aumento en el metabolismo en la neurona, provocando una mayor tasa de la respiración celular dando origen a altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno. Bellavite (2023) afirma que el propóleo tiene las capacidades neuroprotectoras frente al daño neurodegenerativo (Figura 21), aunque no se ha demostrado cual o cuales son los fitoquímicos involucrados, se sabe que por medio de la capacidad antioxidante, es posible que el propóleo prevenga la muerte neuronal por medio de la estimulación de moléculas antioxidantes, por otro lado, provoca la despolarización de la membrana neuronal permitiendo la liberación de neurotransmisores y la continuación del impulso nervioso por medio de la estimulación de la apertura de los canales de Ca^{2+} , previene la degradación de los neurotransmisores liberados al inhibir la actividad de la enzima acetil colinesterasa (Nanaware *et al.*, 2021; Ni *et al.*, 2017; Kocot, Kielczykowska, Luchowska, Kurzepa & Musik, 2018).

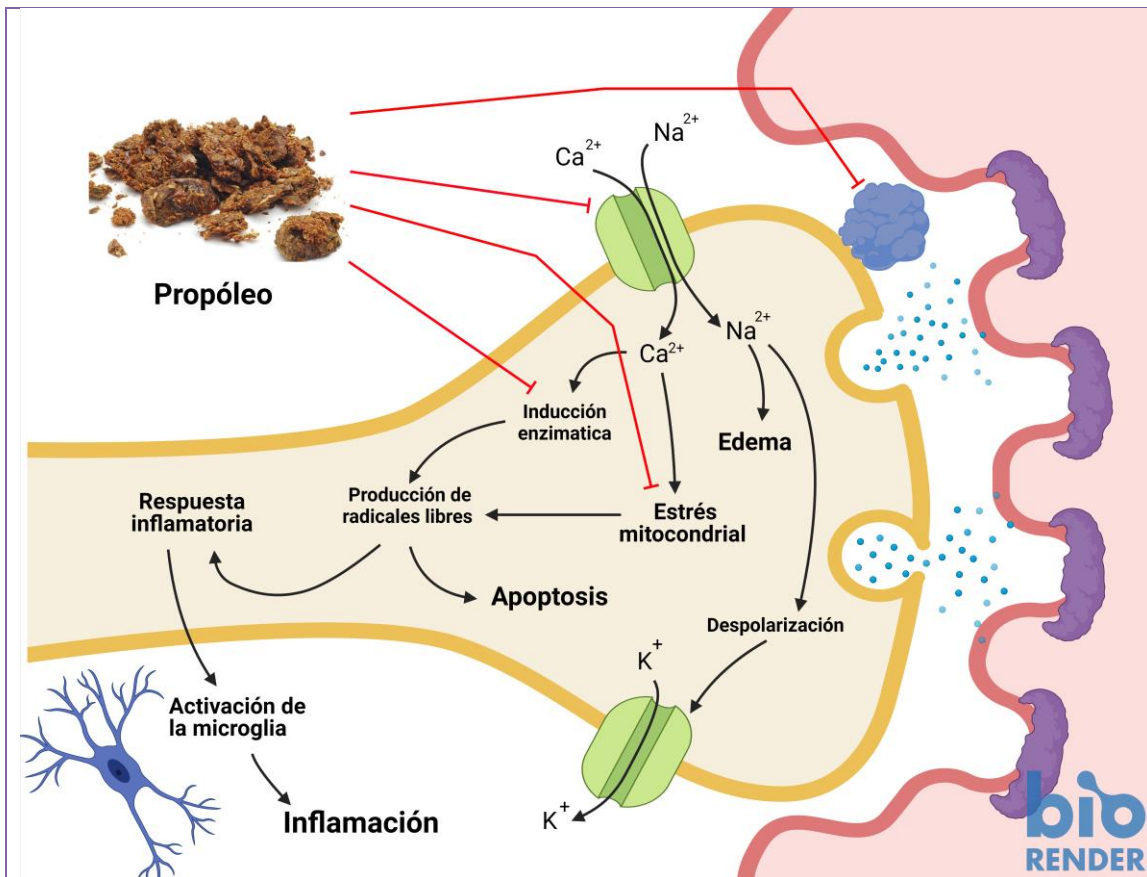


Figura 21. Efecto neuroprotector del propóleo

Elaboración propia.

1. Una de las causas de la muerte de neuronas es el ambiente inflamatorio, CAPE ha demostrado tener la capacidad de suprimir la síntesis de NOS-1 y COX-2 previniendo así la síntesis de prostaglandinas (moléculas proinflamatorias), así como la síntesis de óxido nítrico. 2. La microinflamación presentada en SNC causante tanto de la muerte de neuronas del hipotálamo responsables de regular la producción de glucosa hepática, reabsorción de glucosa y liberación de incretinas para la excreción de insulina, como de nervios periféricos que dan como resultado la comorbilidad de neuropatía diabética, puede ser prevenida por medio de la actividad antioxidante del propóleo ya que disminuye directamente el estrés mitocondrial mediante la eliminación de ROS. 3. Se desconoce el mecanismo exacto, sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que el propóleo tiene la capacidad de bloquear los canales de calcio (Ca^{2+}) y sodio (Na^{+}) permitiendo la reducción del estrés mitocondrial. 4. Otro mecanismo propuesto para la mejora de la DMTII es la liberación de neurotransmisores encargados de la saciedad, el CAPE, la galangina y la pinocembrina son inhibidores reversibles para la enzima acetilcolinesterasa, razón por la cual la acetilcolina no es hidrolizada permitiendo que el impulso nervioso continúe y sean liberados los neurotransmisores (Balaha, De Filippis, Cataldi & di Giacomo, 2021)

Se sabe que la activación crónica de la microglía desencadena y mantiene una respuesta inflamatoria conduciendo directamente a la muerte neuronal, basado en lo anterior, en un modelo de ratones, se demostró que la apigenina inhibe la producción de óxido nítrico y prostaglandina E, provocando la supresión de las enzimas óxido nítrico sintasa (NOS1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) inhibiendo así la muerte neuronal. La crisina tiene la capacidad de inhibir la activación de la microglía por lipopolisacáridos (LPS), la producción de TNF- α , óxido nítrico (NO) y anión superóxido, razón por la cual se establece que el propóleo puede proteger las neuronas dopaminérgicas de la lesión inducida por inflamación mediada por LPS (Balaha *et al.*, 2021).

Uno de los primeros ensayos clínicos reportados tiene lugar en 2015, en donde Fukuda, *et al.*, (2015) administraron 226.8 mg de propóleo/día/8 semanas a pacientes diabéticos de entre 35 y 80 años, pese a que no observaron mejoras en el control glucémico de los pacientes, encontraron que los niveles de ácido úrico del grupo tratado con propóleo se mantuvieron estables, en contraste con los pacientes a los que se les administró un placebo, quienes presentaron una tendencia al alza. En el caso de la tasa de filtración glomerular, se observó una notable disminución en el grupo placebo, hecho que se relaciona con la progresión de daño renal, en el caso del grupo tratado con propóleo no disminuyó, pero tampoco mejoró, por lo que demostraron que el propóleo tiene la capacidad de prevenir la progresión de las comorbilidades atribuibles a la diabetes mellitus tipo II. Un año después, El-Sharkawy, *et al.*, (2016) administraron 400 mg de propóleo a 26 pacientes diabéticos durante 6 meses, concluyendo que el propóleo era un complemento al tratamiento potencialmente viable, debido a que encontraron una disminución tanto en los niveles séricos de glucosa en ayunas como en la hemoglobina glicosilada.

Por otra parte, Zakerkish, *et al.*, (2019) realizaron un ensayo con 50 pacientes a los cuales se les administró 1000 mg de propóleo en cápsulas durante 90 días, al igual que en el

ensayo de El-Sharkawy, al término del mismo, los pacientes mostraron una disminución en los niveles de glucosa sérica y hemoglobina glicosilada, un aumento en la sensibilidad a la insulina, disminución de las enzimas aspartato transaminasa y alanina transaminasa, evidenciado el efecto hepatoprotector, aunado a esto, hicieron notar el efecto cardioprotector por medio del aumento de lipoproteínas de baja densidad.

El último ensayo clínico reportado, se llevó a cabo en 2019 por Afsharpour, *et al*, con 60 pacientes diabéticos de entre 30 a 55 años de edad a los cuales se les administró 1500 mg de propóleo/día, sus resultados fueron consistentes con los resultados antes obtenidos por Zakerkish, teniendo una reducción de 1.19% en hemoglobina glicosilada, aumento en la actividad de la enzima SOD y glutatión peroxidasa, las cuales apoyan a la disminución de las ERO, los autores atribuyen estos efectos a los flavonoides contenidos en el propóleo debido a la reactividad de los grupos hidroxilo.

Basado en lo anterior, pacientes diabéticos que consumen propóleo en dosis de 30 gotas al 10% cada 8 horas, tienen un mejor control glucémico. Estableciendo un comparativo monetario (Tabla 11) podemos decir que, a pesar de que el costo del propóleo es competitivo contra el costo del tratamiento farmacológico, el propóleo tiene los valores agregados de prevenir la progresión o aparición de comorbilidades atribuibles a la DMTII, queda demostrado por los ensayos clínicos antes mencionados, que el propóleo tiene la capacidad de inhibir la disminución de la tasa de filtración glomerular y mantener constante la concentración de ácido úrico sérico, lo que se traduce en prevención de disfunción renal, por otra parte el aumento de lipoproteínas de baja densidad nos indica un efecto cardioprotector, y finalmente, la disminución de las enzimas hepáticas aspartato transaminasa y alanina transaminasa evidencian el efecto hepatoprotector del producto de colmena.

Tabla 11. Comparativo de costo a un plazo de 30 días	
Extracto de propóleo 12%	\$585.00
Extracto de propóleo comercial	\$141.75
Dabex: Metformina (850 mg)	\$366.00
Glucoven: Glimenclamida (5mg)	\$103.00
Insulina Glargina	\$570.72

7. CONCLUSIONES

El propóleo tiene la capacidad de retrasar la progresión de comorbilidades derivadas de la Diabetes mellitus tipo II debido a la sinergia de los compuestos presentes que tienen la capacidad de reducir la inflamación y el estrés oxidativo como son flavonoides, artepilina C, ácido cumárico, éster fenílico del ácido cafeico (CAPE) y otros en menor proporción, por lo cual, se puede proponer su utilización como tratamiento complementario o preventivo en esta enfermedad.

Los principales mecanismos son la estimulación en la transcripción de moléculas antioxidantes, la activación de la vía AMPK aumentando la expresión del transportador de glucosa (GLUT4) en células de músculo estriado para una mejor captación de glucosa, la activación de la vía de señalización del factor eritroide 2 (Erk1/2-Nrf2) para el aumento de enzimas antioxidantes (hemoxygenasa-1, γ -glutamylcisteína sintetasa, catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD)), la capacidad de inhibir la gluconeogénesis en hepatocitos, la inhibición de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, la disminución de la expresión de LOX (lipooxygenasa) y COX-2 (ciclooxigenasa) con menor producción de moléculas proinflamatorias, el bloqueo de las vías de liberación del ácido araquidónico, la inhibición de la translocación citoplasma-núcleo del NF- κ B, el aumento de las citocinas antiinflamatorias, la supresión de la transcripción del TNF α , la inhibición de la activación de los receptores 4 tipo Toll, la modificación del metabolismo del colágeno en los tejidos al promover la señalización del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β) y acelerar el proceso de cicatrización, la modificación en el metabolismo de la fibronectina e inhibición de la desintegración de la fibronectina, la inhibición de acetilcolinesterasa dependiente de dosis, evitando la degradación de la acetilcolina permitiendo la transmisión del impulso nervioso, el incremento de neurotransmisores monoaminas en el cerebro (noradrenalina, acetilcolina e histamina), entre otras.

Prospectivas.

- Realizar el análisis químico de propóleos mexicanos de abejas nativas sin aguijón y de *Apis mellifera*, así como, su capacidad antioxidante.
- Realizar estudios *in vivo* para verificar el efecto hipoglucemiante de los propóleos mexicanos.

8. REFERENCIAS

- 1) Afsharpour, Javadi, M., Hashemipour, Koushan & Haghghian, (2019). Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complementary therapies in medicine*, 43, 283–288.
- 2) Afsharpour, Javadi, Hashemipour, Koushan, & Haghghian (2019). Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complementary therapies in medicine*, 43, 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.03.001>
- 3) ALAD. (2019) Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. ISSN: 2248-6518
- 4) Almansour, Alferah, & Jarrar, (2014) Protective Effect of *Propolis* Against Hepatic Histological and Histochemical Alterations Induced by Naked Gold Nanoparticles. *Latin American Journal of Pharmacy*, 33(9), 27-32.
- 5) Anjum, Ullah, Khan, Attaullah, Khan, Ali, Bashir, Tahir, Ansari, Ghramh, Adgaba, & Dash, (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi journal of biological sciences*, 26(7), 1695-1703.
- 6) Babu, Liu, & Gilbert, (2013). Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(11), 1777–1789. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.06.003>
- 7) Bachevski, Damevska, Simeonovski & Dimova (2020). Back to basics: Propolis and COVID-19. *Dermatological therapy*, 33(4). <https://doi.org/10.1111/dth.13780>
- 8) Balaha, M., De Filippis, B., Cataldi, A., & di Giacomo, V. (2021). CAPE and Neuroprotection: A Review. *Biomolecules*, 11(2), 176. <https://doi.org/10.3390/biom11020176>

- 9) Bankova, Galabov, Antonova, Vilhelmova, & Di Perri (2014). Chemical composition of Propolis Extract ACF® and activity against herpes simplex virus. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 21(11), 1432–1438. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.026>
- 10) Bellavite, P. (2023). Neuroprotective Potentials of Flavonoids: Experimental Studies and Mechanisms of Action. *Antioxidants*, 12(2), 280.
- 11) Berretta, Silveira, Córdor Capcha & De Jong, D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110622. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110622>
- 12) Bhadauria, Nirala & Shukla (2008). Multiple treatment of propolis extract ameliorates carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 46(8), 2703–2712. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.04.025>
- 13) Burgess, Frank, Marshall, Khalil, Ponirakis, Petropoulos, Cuthbertson, Malik & Alam (2021). Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(2), 165. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020165>
- 14) Cevallos, Nasillo & Santaella (2012) Evaluación, seguimmiento y metas de control de la diabetes mellitus tipo 2. Automonitoreo de la glucemia capilar. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(1), http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400007
- 15) Cipriani & Quintanilla (2010). Type 2 diabetes mellitus and Insulin resistance. *Rev Med Hered*, 21(3), 160-170.

- 16) Chang, Hsieh, Chang, Lee, Wu & Chang (2010). Inhibition of the Epstein-Barr virus lytic cycle by moronic acid. *Antiviral research*, 85(3), 490–495. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.12.002>
- 17) Chait & Den Hartigh (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- 18) Chang, Wang, Yin, Liu & Xuan, H (2017). Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 471. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1984-9>
- 19) Chawla, Madhu, Makkar, Ghosh, Saboo, Kalra, & RSSDI-ESI Consensus Group (2020). RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 24(1), 1–122. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_225_20
- 20) Chen, Wang, Wang, Wang, Zhou, Wu, Xu, You, Liu, Wang, Zhou, Wu, Hu, Liu, & Liu (2022). A propolis-derived small molecule ameliorates metabolic syndrome in obese mice by targeting the CREB/CRTC2 transcriptional complex. *Nature communications*, 13(1), 246. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27533-9>
- 21) Chiu, Han, Shen, Golovinskaia, Venkatakrishnan & Wang (2020). Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Propolis and Its Constituents: A Mini-review. *J Cancer Prev.* 2020 Jun 30; 25(2):70-78. [https://doi: 10.15430/JCP.2020.25.2.70](https://doi:10.15430/JCP.2020.25.2.70). PMID: 32647648; PMCID: PMC7337007
- 22) Choi, & Kim (2022). Homeostatic Regulation of Glucose Metabolism by the Central Nervous System. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(1), 9–25. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1364>

- 23) Da Silva, Thomé, Cataneo, Miranda, Felipe, Andrade, Watanabe, Piana, Sforcin, Pavanelli & Conchon (2013). Brazilian propolis antileishmanial and immunomodulatory effects. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2013, 673058. <https://doi.org/10.1155/2013/673058>
- 24) Dimitriadis, Maratou, Kountouri, Board & Lambadiari (2021). Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, 13(1), 159. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>
- 25) Dudoit, Mertz, Chillet, Cardinault, & Brat (2020). Antifungal activity of Brazilian red propolis extract and isolation of bioactive fractions by thin-layer chromatography-bioautography. *Food Chemistry*, 327. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127060>
- 1) Ehtewish, Arredouani & El-Agnaf (2022). Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>
- 2) El-Sharkawy, Anees & Van Dyke (2016). Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of periodontology*, 87(12), 1418–1426. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150694>
- 3) Farooqui & Farooqui (2012). Beneficial effects of propolis on human health and neurological diseases. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 779–793. <https://doi.org/10.2741/418>
- 4) Henshaw, Bolton, Nube, Hood, Veldhoen, Louise frunder, McKew, Macleod, McLennan & Twigg, (2014) Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study, *Journal of Diabetes and its Complications*, Volume 28, Issue 6, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.07.012>.
- 5) Feldman, Callaghan, Pop-Busui, Zochodne, Bennet, Bril, Russel & Viswanathan (2019) Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 5, 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092->

- 6) Fernandes, Salatino, Barbosa, Negri, & Faria (2019) Chemical characterization, antioxidant and anti-HIV activities of a Brazilian propolis from Ceará state. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29-3 <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.04.001>.
- 7) Fukuda, Fukui, Tanaka, Senmaru, Iwase, Yamazaki, Aoi, Inui, Nakamura, & Marunaka (2015). Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Biomedical reports*, 3(3), 355–360. <https://doi.org/10.3892/br.2015.436>
- 8) Galicia, Benito, Jebari, Larrea, Siddiqi, Uribe, Ostolaza & Martín (2020). Pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- 9) Galicia, Jebari, Larrea, Uribe, Siddiqi, Ostolaza, Benito & Martín (2020). Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 13.
- 10) García, Cobos & Caballero. (2020) Microvascular complications of diabetes. *Programa de Formación Médica*. 13(16). <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.012>
- 11) Gholami, Asgarbeik, Razi, Esfahani, Zoughi, Vahidi, Larijani & Amoli (2020). Association of microRNA gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Journal of Research in Medical Sciences*, 25. doi: 10.4103/jrms.JRMS_751_19
- 12) González, Arias, Elizondo, & Monge (2017). Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *The World Allergy Organization journal*, 10(1), 19. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s40413-017-0151-6>
- 13) González, Corcho, Ramirez, Rodríguez, Ancheta, Merino, Gonzalez, & Pascual (1995) Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytoterapy Research*. 9(2), 114-117. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650090207>

- 14) Guasch, Merino, Sun, Fitó & Salas (2017). Dietary polyphenols, Mediterranean diet, prediabetes and type 2 diabetes: a narrative Review of the evidence. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>
- 15) Henshaw, Bolton, Nube, Hood, Veldhoen, Pfrunder, McKew, Macleod, McLennan, & Twigg (2014). Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of diabetes and its complications*, 28(6), 850–857. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.07.012>
- 16) Hossain, Quispe, Khan, Saikat, Ray, Ongalbek, Yeskaliyeva, Jain, Smeriglio, Trombetta, Kiani, Kobarfard, Mojgani, Saffarian, Ayatollahi, Sarkar, Islam, Keriman, Uçar, Martorell, Cho (2022). Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chinese medicine*, 17(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00651-2>
- 17) Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (14 de noviembre). [Comunicado de prensa]. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf
- 18) Inui, Hosoya, Yoshizumi, Sato & Kumazawa (2021). Phytochemical and anti-inflammatory properties of Senegalese propolis and isolated compounds. *Fitoterapia*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104861>
- 19) Janah, Kjeldsen, Galsgaard, Winther, Stojanovska, Pedersen, Knop, Holst & Wewer (2019). Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3314. <https://doi.org/10.3390/ijms20133314>
- 20) Jiang, Li, Sun, Wang, Sun, & Pang (2022). Effects of lifestyle interventions on glucose regulation and diabetes risk in adults with impaired glucose tolerance or prediabetes: a meta-analysis. *Archives of endocrinology and metabolism*, 66(2), 157–167. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000441>

- 21) Kituamura (2019). Effects of propolis extract and propolis-derived compounds on obesity and diabetes: knowledge of cell and animal models. *Molecules*, 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24234394>
- 22) Kocot, Kielczykowska, Luchowska, Kurzepa & Musik (2018). Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7074209>
- 23) Kowacz & Pollack (2020). Propolis-induced exclusion of colloids: Possible new mechanism of biological action. *Colloid and interface science communications*, 38, 100307. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2020.100307>
- 24) Labská, Plodková, Pumannová & Sensch (2018). Antiviral activity of propolis special extract GH 2002 against *Varicella zoster virus in vitro*. *Die Pharmazie*, 73(12), 733–736. <https://doi.org/10.1691/ph.2018.8672>
- 25) Lab Test On Line. (2020, Noviembre 24). Electrolitos. Educación sobre pruebas de laboratorio en sangre, orina y otros líquidos biológicos. Recuperado el 14 de Febrero de 2023, Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/electrolitos>
- 26) Lab Test On Line. (2020). Velocidad de sedimentación globular. Educación sobre pruebas de laboratorio en sangre, orina y otros líquidos biológicos. Recuperado el 14 de Febrero, 2023, Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/velocidad-de-sedimentacion-globular>
- 27) Lab Test On Line. (2021). Proteína C Reactiva ultrasensible. Educación sobre pruebas de laboratorio en sangre, orina y otros líquidos biológicos. Recuperado el 10 de febrero de 2023, Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/proteina-c-reactiva-ultrasensible>
- 28) Lab Test On Line. (2021). Creatinina. Educación sobre pruebas de laboratorio en sangre, orina y otros líquidos biológicos. Recuperado el 14 de Enero de 2023, Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/creatinina>

- 29) Limón, D., Díaz, A., Mendieta, L., Luna, F., Zenteno, E. & Guevara, J. (2010) Los flavonoides: Mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. *Mensaje bioquímico*, XXXIV, 143-154. <http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>
- 30) Luna, Flores, Guarner, Machado, Olivares & Martínez (2015). Metabolic memory and cardiovascular complications in the diabetic patient. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38, 249-263.
- 31) Meimandi, Oryan, Sayahi & Bigham (2018). Propolis extract a new reinforcement material in improving bone healing: An *in vivo* study. *International journal of surgery (London, England)*, 56, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.06.006>
- 32) Micromedex. (2023). Benazepril Hydrochloride. Biblioteca digital Micromedex- Acceso Remoto. Recuperado el 13 de abril de 2023, Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/B15515/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E974FB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Benazepril&UserSearchTerm=Benazepril&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#
- 33) Micromedex. (2023). Exenatide. Biblioteca digital Micromedex- Acceso Remoto. Recuperado el 12 de Abril de 2023, Disponible en https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/AFAA58/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B23D32/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=exenatide#
- 34) Micromedex. (2023). Glimpiride. Biblioteca digital Micromedex- Acceso Remoto. Revisado 1 de Mayo de 2023, Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/AFAA58/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B23D32/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=glimpiride&UserSearchTerm=glimpiride&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#

com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#

- 35) Micromedex. (2023). Losartan Potassium. Biblioteca digital - Acceso Remoto. Recuperado el 12 de Abril de 2023, Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/E132FE/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6CDBED/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Losartan+&UserSearchTerm=Losartan+&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#
- 36) Micromedex. (2023). Metformin Hydrochloride. Biblioteca digital Micromedex - Acceso Remoto. Recuperado el: 14 de Enero 2023, Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
- 37) Nanaware, S., Shelar, M., Sinnathambi, A., Mahadik, K. R. y Lohidasan, S. (2021). Neuroprotective effect of Indian propolis on β -amyloid-induced memory deficit: impact on behavioral and biochemical parameters in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 543-553.
- 38) Ni, Wu, Meng, Zhu, Zhong, Wu, & Nakanishi (2017). The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Daño en Cell SH-SY5Y human neurons. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7984327>
- 39) Nie, Chang, Li, Zhou, Qin, Sun, & Li (2017). Enhances phenethyl ester of caffeic acid (propolis extract) Insulin resistance by inhibiting the inflammatory JNK and NF- κ B pathways in diabetic mice and HepG2 cell models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, 9041-9053.
- 40) Norma Oficial Mexicana “Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento”. [Consultado 5 Febrero 2021] 2016. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5452716&fecha=15/09/2016

- 41) Okińczyc, Paluch, Franciczek, Widelski, Wojtanowski, Mroczek, Krzyżanowska, Skalicka & Sroka (2020). Antimicrobial activity of *Apis mellifera* L. and *Trigona* sp. propolis from Nepal and its phytochemical analysis. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110435>
- 42) Organización Mundial de la Salud. (16 de septiembre de 2022). Diabetes. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 43) Ortiz, A. 2019. Evaluación *in vitro* de productos comerciales de propóleo contra especies de *Aspergillus*. Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
- 44) Pan American Health Organization, Diabetes [Consultado 7 Febrero 2021] 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- 45) Pani, Gironi, Di Vieste, Mion, Bertuzzi & Pintaudi (2020). From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *International journal of endocrinology*, 2020, 6276187. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1155/2020/6276187>
- 46) Patel, Jaiswal, & Bhutani (2016). A review on biological sources, chemistry and pharmacological activities of pinostrobin. *Natural product research*, 30(18), 2017–2027. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1107556>
- 47) Pahlavani, Malekahmadi, Firouzi, Rostami, Sedaghat, Bagheri, Ferns, Navashenaq, Reazvani, Safarian & Ghayour (2020). Molecular and cellular mechanisms of the effects of propolis on inflammation, oxidative stress and glycemic control in chronic diseases. *Nutrition and metabolism*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00485-5>
- 48) Pascual, Pérez, Carretero, Caixás, Gómez, & Pérez (2021). Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.009>

- 49) Pasupuleti, Sammugam, Ramesh, & Gan (2017). Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1259510. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>
- 50) Perry, Zhang, Guerra, Brill, Goedeke, Nasiri, Rabin, Wang, Peng, Dufour, Zhang, Zhang, Butrico, Toussaint, Nozaki, Cline, Petersen, Nathanson, Ehrlich, & Shulman (2020). Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis. *Nature*, 579(7798), 279–283. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2074-6>
- 51) Poblete, Russell, Parra, Soto, Villegas, Cofré & Herrera (2018). Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Revista médica de Chile*, 146(3), 362-372.
- 52) Prieto, Puerto & Pardo (2022). Obtaining Colombian propolis extracts using modern methods: A determination of its antioxidant capacity and the identification of its bioactive compounds. *The Journal of Supercritical Fluids*. 182 (105538). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.supflu.2022.105538>
- 53) Przybyłek & Karpiński (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.
- 54) Rajeev, Ghosh, Sujoy, Banshi & Sanjay (2020). RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* 2020. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 24(1), 1-122. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_225_20
- 55) Rodríguez, Domínguez, Hernández, Guerra & Calero (2012). Screening and prevention of diabetes mellitus type 2 in risky population. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 50(3), 380-391.
- 56) Rodríguez (2007). Valor pronostico del electrocardiograma en la diabetes mellitus: el peligro de saber demasiado. *Revista española de Cardiología*. 60(10). <https://www.revespcardiol.org/es-valor-pronostico-del-electrocardiograma-diabetes-articulo-13111232>

- 57) Rodríguez, Canales, Penieres & Cruz (2019). Composición química, propiedades antioxidantes y actividad antimicrobiana de propóleos mexicanos. *Acta Universitaria*, 29. <https://doi.org/10.15174/au.2020.2435>.
- 58) Rojczyk, Klama, Łabuś, Wilemska & Kucharzewski (2020). Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions of Polish studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113159.
- 59) Rorsman & Huising (2018). The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(7), 404–414. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41574-018-0020-6>
- 60) Santiesteban, Pizarro & Hernández (2022). Estudio de conducción nerviosa en pacientes con neuropatía diabética periférica en miembros inferiores. *Convención Internacional de Salud*. <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/viewFile/1965/851>
- 61) Schnitzler, Neuner, Nolkemper, Zundel, Nowack, Sensch & Reichling (2010). Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytotherapy research: PTR*, 24 Suppl 1, S20–S28. <https://doi.org/10.1002/ptr.2868>
- 62) Schubert & Rehfeld (2019). Gastric Peptides-Gastrin and Somatostatin. *Comprehensive Physiology*, 10(1), 197–228. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/cphy.c180035>
- 63) Secretaria de Salud (2023). Informe Trimestral De Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Diabetes Mellitus Tipo 2. Consultado el 23 de Febrero de 2023. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/802702/Informe_SVEHDMT2_Corte4T2022-.pdf
- 64) Sena, Bezerra, das Neves, de Pinho, Silva, Savegnago, Collares, Seixas, Begnini, Henriques, Ely, Rufatto, Moura, Barcellos, Padilha, Dellagostin & Borsuk (2018). Chemical composition, immunostimulatory, cytotoxic and antiparasitic activities of the essential oil from Brazilian red propolis. *PloS one*, 13(2), e0191797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191797>

- 65) Serrano, Lorigados, Bergado, Almaguer, López, Alberti, Díaz & Montero (2009). Factor neurotrófico derivado del cerebro en tejido cerebral de ranas sanas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 40 (2) <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181221568009.pdf>
- 66) Shimizu, Hino, Tsutsumi, Park, Watanabe & Kurokawa (2008). Anti-influenza virus activity of propolis *in vitro* and its efficacy against influenza infection in mice. *Antiviral chemistry & chemotherapy*, 19(1), 7–13. <https://doi.org/10.1177/095632020801900102>
- 67) Silva, Vicente & Valdivia (2015). Brain-derived neurotrophic factor as a marker of suicidal behavior in major depressive disorder patients. *Revista chilena de neuro-psiquiatria: ISSN 0717-9227*. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272015000100006>
- 68) Singh, Bansal, Singh, Chopra & Poddar (2022). Flavonoids, alkaloids and terpenoids: a new hope for the treatment of diabetes mellitus. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 21(1), 941–950. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00943-8>
- 69) Skyler, Bakris, Bonifacio, Darsow, Eckel, Groop, Groop, Handelsman, Insel, Mathieu, McElvaine, Palmer, Pugliese, Schatz, Sosenko, Wilding & Ratner (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66, 241–255.
- 70) Sokeng, Talla, Sakava, Fokam, Henoumont, Sophie, Mbafor & Tchuenguem Fohouo (2020). Anti-Inflammatory and Analgesic Effect of Arachic Acid Ethyl Ester Isolated from Propolis. *BioMed research international*, 2020, 8797284.
- 71) Tzimas, Gulsin, Takagi, Mileva, Sonck, Muller, Leipsic & Collet (2022). Coronary CT Angiography to Guide Percutaneous Coronary Intervention. *Radiology. Cardiothoracic imaging*, 4(1), e210171. <https://doi.org/10.1148/ryct.210171>
- 72) Trainotti, Mariúba, Bertanha, Sobreira, Yoshida, Jaldin, de Camargo & Yoshida (2023). Comparative study of angiographic changes in diabetic and non-diabetic patients with peripheral arterial disease. *Journal vascular brasileiro*, 22, e20200053. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202000531>

- 73) Toda, Santoro, Kim, & Diano (2017). POMC Neurons: From Birth to Death. Annual review of physiology, 79, 209–236. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034110>
- 74) Torres (2021). Abordaje diagnóstico y orientación terapéutica en Diabetes Mellitus tipo 2. Universidad Técnica de Machala. Machala.
- 75) Touzani, Embaslat, Imtara, Kmail, Kadan, Zaid, ElArabi, Badiia & Saad (2019). *In vitro* evaluation of the potential use of propolis as a multidirectional therapeutic product: physicochemical properties, chemical composition and immunomodulatory, antibacterial and anticancer properties. Biomed Research International, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4836378>
- 76) Uçan, Koparal, Ağaçayak, Gunay, Ozgoz, Atilgan, & Yaman (2013). Influence of caffeic acid phenethyl ester on bone healing in a rat model. The Journal of international medical research, 41(5), 1648–1654. <https://doi.org/10.1177/0300060513490613>
- 77) Ueda, Hayashibara & Ashida (2013). Propolis extract promotes glucose transporter 4 translocation and glucose uptake through PI3K and AMPK-dependent pathways in skeletal muscle. BioFactors, 39(4), 457-466.
- 78) U.S. National Library of Medicine. (2022). Prueba de ácido úrico: Prueba de Laboratorio de Medlineplus. MedlinePlus. Recuperado el de Febrero 14, 2023, Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-acido-urico/>
- 79) World Health Organization “Diabetes”. [Consultado 3 Febrero, 2021] 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=Datos%20y%20cifras,a%20422%20millones%20en%202014.&text=Between%202000%20and%202016%2C%20se,the%20mortality%20premature%20por%20diabetes>
- 80) World Health Organization. (2021). Obesidad y sobrepeso. World Health Organization. [Consultado 14, 2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact->

sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=a%20nivel%20mundial.-

,En%202016%2C%20m%C3%A1s%20de%201900%20millones%20de%20adultos%20de%2018,de%20las%20mujeres)%20ten%C3%ADan%20sobrepeso.

- 81) Xuan, Li, Yan, Sang, Wang, He, Wang & Hu (2014). Anti-tumor activity of Chinese propolis in MCF cells -7 and MDA-MB-231 from human breast cancer. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/280120>
- 82) Yoshimasu, Ikeda, Sakai, Yagi, Hirayama, Morinaga, Furukawa & Nakao (2018). Rapid Bactericidal Action of Propolis against *Porphyromonas gingivalis*. Journal of dental research, 97(8), 928–936. <https://doi.org/10.1177/0022034518758034>
- 83) Zakerkish, Jenabi, Zaeemzadeh, Hemmati, & Neisi, (2019). The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Scientific reports, 9(1), 7289. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43838-8>
- 84) Zuhendri, Felitti, Fearnley & Ravalia (2021). The Use of Propolis in Dentistry, Oral Health, and Medicine: A Review. Journal of oral biosciences. 24, 23-24.
- 85) Zullkiflee, Taha & Usman (2022). Propolis: Its Role and Efficacy in Human Health and Diseases. Molecules (Basel, Switzerland), 27(18), 6120. <https://doi.org/10.3390/molecules27186120>

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento para la identificación de personas con riesgo de presentar DMII.

El instrumento FINDRISK es una herramienta de predicción para la identificación de los pacientes que presentan riesgo de padecer DMII, este instrumento se ha evaluado en diferentes poblaciones teniendo excelentes resultados, este instrumento se basa en 11 preguntas, calificadas en diferentes puntajes, en donde:

- Una puntuación de riesgo de 0 a 14 puntos indica un riesgo bajo a moderado de diabetes (1 a 17 % de probabilidad de diabetes en 10 años).
- Una puntuación de riesgo de 15 a 20 puntos indica un alto riesgo de diabetes (33 % de probabilidad de diabetes en 10 años).
- Una puntuación de riesgo de >20 puntos indica un riesgo muy alto de diabetes (50 % de probabilidad de diabetes en 10 años).

A continuación, se enlistan las preguntas utilizadas en el instrumento, se desconoce la puntuación individual de cada pregunta:

- a) ¿Qué género es el paciente?
- b) ¿Qué peso tiene el paciente?
- c) ¿Qué altura tiene el paciente?
- d) ¿Qué edad tiene el paciente?
- e) ¿Cuál es la circunferencia de la cintura del paciente?
- f) ¿El paciente realiza actividad física por más de 30 minutos diariamente?
- g) ¿Con que frecuencia come su paciente frutas y verduras?
- h) ¿Alguna vez el paciente ha tomado medicamentos para la presión arterial alta de forma regular?
- i) ¿Alguna vez se ha encontrado que el paciente tiene niveles altos de glucosa en sangre (por ejemplo, en un examen de salud, durante una enfermedad, durante el embarazo)?

- j) ¿Al abuelo, tía, tío o primo hermano del paciente se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2)?
- k) ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) al padre, hermano, hermana o hijo del paciente?

Este instrumento se encuentra de forma gratuita en la página web:

https://qxmd.com/calculate/calculator_236/findrisc-diabetes-risk-calculator