



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

Efecto hipoglucemiante del fenogreco en
pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo
2. Una revisión sistemática y meta-análisis

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

“QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA”

P R E S E N T A:

MARIELA DEL ÁNGEL MARTÍNEZ

JURADO DE EXAMEN

DIRECTORA: DRA. MIRNA RUIZ RAMOS

ASESORA: DRA. BEATRIZ HERNÁNDEZ MONJARAZ

ASESORA: DRA. LIZETT CASTREJÓN DELGADO

SINODAL: QFB. MARIA DEL PILAR CEDILLO MARTÍNEZ

SINODAL: QFB. ANA MIGUEL MEJIA

FES ZARAGOZA, UNAM.

MÉXICO, CDMX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser parte de mi formación académica, e inculcarme valores y principios fundamentales para mi crecimiento personal y profesional.

A la Dra. Mirna Ruiz Ramos, por su orientación, empatía y apoyo incondicional en la elaboración del presente proyecto.

A la Dra. Beatriz Hernández Monjaraz, por su asesoría, su vocación y su humanismo.

A la Dra. Lizett Castrejon Delgado, por su aportación invaluable y su profesionalismo.

Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME. Así como también, a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

DEDICATORIA

A Dios. Quién me acompaña en cada uno de mis pasos y me bendice todos los días.

A mis padres, quienes me acompañaron y aconsejaron en cada etapa de mi vida, y que su amor, apoyo y enseñanza, forjaron a la persona que soy hoy en día. Gracias por darme todo, sin esperar nada a cambio; por hacerme creer en mi misma, alentarme a seguir creciendo como persona, como hija y como profesional. Gracias por inculcarme los valores que me hacen ser un mejor ser humano. No hay palabras que expliquen el amor desmesurado que les tengo.

A mi hermana Angie, quién me enseñó el valor del amor puro, e incondicional, desde que sostuve su pequeña manita. También, le agradezco por las risas, los llantos, y las confidencias compartidas. Por ser mi motivo para seguir adelante, mi inspiración y alegría de todos mis días. Eres mi persona favorita.

A ti, que hiciste mi vida universitaria más emocionante, me cuidaste y amaste durante el tiempo compartido. Siempre te llevaré en el corazón.

A mis amigas y amigos, con quienes construí buenos recuerdos en cada aula y espacio de mi facultad. Quienes siempre tuvieron una palabra de aliento en circunstancias adversas. Gracias por compartir conmigo.

Gracias a todos mis profesores. Su tiempo y dedicación me permitieron culminar esta etapa de mi vida.

Finalmente, y no menos importante. Gracias a mí misma, por ser perseverante, resiliente y mantenerte firme con tus objetivos. Nunca pierdas de vista que antes de ser profesionista, eres humana. Te quiero.

A Jack.

Contenido

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	7
I. RESUMEN.....	1
II. ABSTRACT	2
III. INTRODUCCIÓN.....	3
IV. MARCO TEÓRICO.....	4
IV.1 Diabetes Mellitus	4
<i>IV.1.1 Etiopatogenia de Diabetes Mellitus tipo 2</i>	5
<i>IV.1.2 Diabetes mellitus 2 en México</i>	6
<i>IV.1.3 Fisiopatología de la diabetes mellitus 2</i>	7
IV.2 Tratamientos para la Diabetes Mellitus 2	10
<i>IV.2.1 Fenogreco, origen y propiedades</i>	12
<i>IV.2.2 Fenogreco y su efecto hipoglucemiante</i>	13
IV.3 Revisiones sistemáticas y su utilidad en el área de la salud	14
V. PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
VI. OBJETIVO	23
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
VII.1 Estrategia de búsqueda	24
VII.2 Criterios de elegibilidad	25
VII.3 Selección de estudios	26
VII.4 Proceso de recopilación de datos	26
VII.5 Evaluación del riesgo de sesgo	26
VII.6 Análisis estadístico	27
VIII. RESULTADOS	28
VIII.2 Análisis cualitativo	30
VIII.3 Riesgo de sesgo	36
VIII.4 Análisis cuantitativo	39
<i>VIII.4.1 Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial</i>	39
<i>VIII.4.2 Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa respecto al tiempo de tratamiento</i>	42
<i>VIII.4.3 Efecto del fenogreco en la hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial a las 12 semanas de su administración</i>	42

VIII.4.4 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa	46
VIII. 4.5 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la hemoglobina glicosilada	46
VIII.4.6 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa postprandial	46
IX DISCUSIÓN.....	50
IX. 1 Análisis cualitativo	50
IX. 1.1 Efecto del fenogreco sobre los niveles de glucosa, HbA1c y glucosa postprandial	50
IX. 1.2 Efectos adversos del consumo del fenogreco	51
IX. 2 Análisis cuantitativo	52
IX.2.1 Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa, HbA1c y glucosa postprandial	52
IX. 2.2 Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa a lo largo del tiempo	52
IX. 2.3 Efecto del fenogreco en la HbA1c y glucosa posprandial a las 12 semanas de su administración	53
IX.2.4 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa, HbA1c y glucosa postprandial	53
X. CONCLUSIONES	56
XI. REFERENCIAS	57
XII. ANEXOS	63
Anexo XII.1 Lista de cotejo PRISMA 2020	63
Anexo XII.2 Artículos de texto completo revisados que no cumplieron los criterios de elegibilidad	68

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- AG:** Ácidos grasos
- ALP:** Fosfatasa alcalina
- ALT:** Alanina aminotransferasa
- DM:** Diabetes mellitus
- DM1:** Diabetes mellitus tipo 1
- DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- FPG:** Glucosa plasmática en ayunas
- Glu:** Glucosa
- GP:** Glucosa postprandial
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- IMC:** Índice de masa corporal
- IL-1:** Interleucina-1
- MA:** Meta-análisis
- mg/dL:** Miligramo por decilitro
- PAD:** Presión arterial diastólica
- PPG:** Glucosa postprandial
- RI:** Resistencia a la insulina
- ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- RS:** Revisión sistemática
- SBP:** Presión arterial sistólica
- SOP:** Síndrome de ovario poliquístico
- TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- WC:** Circunferencia de la cintura

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura IV.1.3.1 Cuadro sinóptico de la fisiopatología de la DM2	8
Figura IV.2.1.1 Hojas, flores y semillas del fenogreco.....	12
Cuadro IV.3.1.1. Revisiones sistemáticas con meta-análisis del uso del fenogreco como agente hipoglucemiante.....	17
Cuadro VII.1.2 Componentes del acrónimo PICO.....	24
Cuadro VII.1.3 Estrategia de búsqueda de acuerdo con cada base de datos.....	25
Figura VIII.1. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis. PRISMA 2022.....	29
Cuadro VIII.2.1 Ensayos clínicos controlados sobre el efecto hipoglucémico del fenogreco en pacientes con DM2.....	32
Cuadro VIII.2.2 Efectos secundarios y o adversos del consumo de fenogreco en ensayos clínicos.	35
Figura VIII.3.1. Gráfico de riesgo de sesgo que presenta como porcentaje los ensayos clínicos incluidos.	37
Figura VIII.3.2. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la metodología de cada ensayo incluido.	38
Figura VIII.4.1.1. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa..	40
Figura VIII.4.1.2. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de HbA1c ..	40
Figura VIII.4.1.3. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa postprandial.....	41
Figura VIII.4.2.1. Efecto del fenogreco sobre la glucosa a las 4 semanas de su administración.	43
Figura VIII.4.2.2. Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa a las 8 semanas de su administración	43

Figura VIII.4.2.3. Efecto del fenogreco sobre la glucosa a las 12 semanas de su administración	44
Figura VIII.4.3.1. Efecto del fenogreco sobre la HbA1C a las 12 semanas de su administración	45
Figura VIII.4.3.2. Efecto del fenogreco sobre la glucosa postprandial a las 12 semanas de su administración	45
Figura VIII.4.4.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la glucosa ..	47
Figura VIII.4.4.2. Efecto de macrodosis (5-10 g) de fenogreco sobre la glucosa ..	47
Figura VIII.4.5.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la HbA1c	48
Figura VIII.4.5.2 Efecto de macrodosis (5-10 g) de fenogreco sobre la HbA1c	48
Figura VIII.4.6.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la glucosa postprandial	49

I. RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), se considera una enfermedad epidemiológica a nivel mundial con consecuencias irreversibles, por ello, es importante mantener niveles de glucosa controlados con ayuda de tratamientos farmacológicos. No obstante, algunos pacientes padecen efectos secundarios no deseados, por lo que se ha buscado alternativas con menores impactos, por ejemplo, el fenogreco como coadyuvante a dichos tratamientos. Sin embargo, no existe información concisa de su uso, lo que destaca la importancia de la presente revisión sistemática. **Objetivos:** Presentar los hallazgos sobre el efecto hipoglucemiante y efectos adversos del consumo oral del fenogreco en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mediante una revisión sistemática y meta-análisis. **Método:** Se realizó una búsqueda en base de datos de PubMed, Scopus, SciELO, LILACS, Web of Science y TESIUNAM, utilizando palabras clave como “Fenugreek” “Trigonella-foenum-graecum” “diabetes”. Se obtuvieron un total de 1334 estudios, de los cuales 7 cumplieron con los criterios de elegibilidad para revisión sistemática, que, a su vez, 6 de estos se consideraron para meta-análisis, con ayuda del Software Revman 5.4. **Resultados:** Se incluyeron 7 estudios para el análisis cualitativo con un total de 478 sujetos, quienes coinciden en una disminución de la glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial a lo largo del tiempo. Debido a la baja heterogeneidad de los ensayos clínicos, se tomaron en cuenta 6 para meta-análisis, de los cuales se realizó análisis a través del tiempo y de acuerdo a la dosis, obteniendo un resultado global de glucosa DM= -22.11, IC95%: -28.11 a -16.10, 418 participantes; $I^2=0\%$, $p<0.0001$, de HbA1c una DM= -0.69; -IC95%: -1.10 a -0.28, 216 participantes; $I^2=0\%$, $p=0.009$ y respecto a la glucosa postprandial, una DM= -33.12, IC95%= -48.81 a -17.43, 301 participantes; $I^2 = 0\%$, $p<0.0001$. **Conclusiones:** Se observa un efecto benéfico del consumo del fenogreco para la glucosa, HbA1c y glucosa postprandial a mayor dosis y en un periodo de tiempo más largo. Además, su administración es segura como coadyuvante a los tratamientos farmacológicos convencionales. **Palabras clave:** Fenogreco, Diabetes Mellitus, Trigonella-foenum-graecum, adultos.

II. ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is considered an epidemiological disease worldwide with irreversible consequences, therefore, it is important to keep glucose levels controlled with the help of pharmacological treatments. However, some patients suffer from unwanted side effects, so alternatives with less impact have been sought, for example, fenugreek as an adjuvant to these treatments. However, there is no concise information on its use, which highlights the importance of the present systematic review. **Objectives:** To present the findings on the hypoglycemic effect and adverse effects of oral consumption of fenugreek in adult patients with type 2 diabetes mellitus through a systematic review and meta-analysis. **Method:** A database search of PubMed, Scopus, SciELO, LILACS, Web of Science and TESIUNAM was carried out, using keywords such as "Fenugreek", "Trigonella-foenum-graecum", "diabetes". A total of 1334 studies were obtained, of which 7 met the eligibility criteria for systematic review, which, in turn, 6 of these were considered for meta-analysis, with the help of Revman 5.4 software. **Results:** We included 7 studies for qualitative analysis with a total of 478 subjects, who agree on a decrease in glucose, glycosylated hemoglobin and postprandial glucose over time. Due to the low heterogeneity of the clinical trials, 6 were taken into account for meta-analyses, of which analyses were performed over time and according to the dose, obtaining an overall glucose result MD= -22.11, 95% CI: -28.11 to -16.10, 418 participants; I²=0%, p<0.0001, HbA1c a MD= -0.69; -95% CI: -1.10 to -0.28, 216 participants; I²=0%, p=0.009 and with respect to postprandial glucose, a MD= -33.12, 95%CI= -48.81 to -17.43, 301 participants; I² = 0%, p<0.0001. **Conclusions:** A beneficial effect of fenugreek consumption on glucose, HbA1c and postprandial glucose is observed at a higher dose and over a longer period of time. In addition, its administration is safe as an adjuvant to conventional pharmacological treatments. **Key words:** Fenugreek, Diabetes Mellitus, Trigonella-foenum-graecum, adults.

III. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2(DM2) es una enfermedad de preocupación global, y en México hay una alta incidencia de esta y en las defunciones registradas por su causa. Su origen es multifactorial, ya que están implicadas diversos factores como una dieta inadecuada del paciente, poco ejercicio físico, vida sedentaria, predisposición familiar, edad avanzada, obesidad, etc. Dentro de las consecuencias de una DM2 no controlada son la pérdida de la visión, amputación de algún miembro, pérdida de la función renal e incluso la muerte, sin tomar en cuenta el hecho del desgaste emocional y económico que implica su padecimiento. Para evitar lo anteriormente mencionado, la población que ya sufre la enfermedad debe llevar un control de ésta, manteniendo niveles de glucosa dentro de los límites establecidos, por lo que existen diversos tratamientos farmacológicos tales como la glibenclamida o la metformina, que son medicamentos administrados por vía oral y dependiendo del estilo de vida del paciente, es necesario recurrir a una doble administración farmacológica, lo que implica efectos secundarios más notorios y la búsqueda de otras alternativas para su control.

La medicina tradicional, abarca un conjunto de conocimientos empíricos sobre los recursos naturales, cuyo objetivo es la prevención o la cura de una enfermedad, por esto, ha sido empleada para el tratamiento de múltiples afecciones, y hasta la fecha sigue siendo comúnmente practicada entre la población mexicana, por lo que también se considera una opción terapéutica al padecimiento de la DM2.

En este sentido, una de las plantas que se utilizan en la medicina tradicional, es el fenogreco, alholva, o por su nombre científico *Trigonella-foenum graecum*, la cual es originaria de la India, posee diversas propiedades, dentro de las cuales se encuentran su efecto hipoglucemiante, pues se ha visto que ayuda a disminuir los niveles de glucosa, contribuyendo así en el tratamiento de la DM2.

Si bien, se han realizado revisiones sistemáticas previas sobre el efecto del fenogreco en la DM2, no se conoce si su uso tiene un riesgo para la salud. Por lo que, el presente estudio evalúa el efecto hipoglucemiante y los efectos adversos del consumo oral del fenogreco, mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) se define como una enfermedad metabólica con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, con una inadecuada glucogenólisis o gluconeogénesis y se caracteriza por niveles altos de glucosa o hiperglucemia como consecuencia de una alteración en la secreción o la acción de la insulina, la cual es la hormona reguladora de la concentración de glicemia. Con el paso del tiempo, esta enfermedad se desarrolla hasta consecuencias irreversibles en diversos órganos, como ojos, riñón, corazón y, sobre todo, nervios y vasos sanguíneos. ^{1,2,3, 4}

La diabetes mellitus, puede clasificarse principalmente en:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): Este tipo de diabetes también se le denomina insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia. Se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, lo que ocasiona una producción deficiente de la insulina por lo que esta debe administrarse de forma exógena diariamente. Entre los síntomas que la caracterizan incluyen la triada clásica (poliuria, polidipsia y polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Es la diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta. Este tipo se relaciona con un incremento de peso y a la inactividad física. La hiperglucemia es producto de una resistencia a la insulina (RI), acompañada de una disfunción de las células beta, lo que significa que el organismo no ocupa de forma eficaz esta hormona. Es el tipo de diabetes más frecuente y sus síntomas son parecidos a los de la DM1, pero menos intensos por lo que es común que la enfermedad se diagnostique cuando existan mayores complicaciones. ^{2,5,6}

Aunque tradicionalmente existe una clasificación de esta enfermedad de acuerdo con la edad, cabe mencionar que no siempre sucede así, pues la DM1 también es diagnosticada en pacientes adultos, y viceversa. ⁴

Además de los mencionados anteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Diabetes Association (ADA) integran a la Diabetes Gestacional, siendo aquella diabetes que aparece de primera instancia durante el embarazo y desaparece con el parto; sin embargo, tanto la madre como los hijos, corren el riesgo de padecer DM2 con el paso del tiempo. ^{2,7}

Adicionalmente, la ADA reconoce otra clasificación como “Otros tipos de clasificación”, donde se caracterizan por defectos genético, por enfermedad del páncreas, enfermedades endocrinológicas, e incluso las inducidas por algunos fármacos, sustancias químicas o infecciones. ⁷

IV.1.1 Etiopatogenia de Diabetes Mellitus tipo 2

La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial, es decir, para su desarrollo interfieren factores ambientales y genéticos. Sin embargo, para el desarrollo de la enfermedad, la RI es fundamental, en este caso, la insulina producida no es reconocida por las células tisulares del hígado, músculo y tejido graso, por lo que no permite que la glucosa sea utilizada como fuente de energía, quedándose en el torrente sanguíneo y aumentando los niveles de glucosa, esto a su vez, provoca que el páncreas produzca más insulina de forma compensatoria, y con ello las células se tornan resistentes a esta, ocasionando niveles altos de glucosa y al mismo tiempo, niveles altos de insulina. ^{8,9}

- Factores genéticos

En la actualidad no se ha esclarecido totalmente los genes que predisponen el desarrollo de la enfermedad, sin embargo, se ha observado el incremento de su padecimiento entre gemelos idénticos, que en gemelos bivitelinos, así como también hay un aumento en el riesgo de desarrollo entre grupos familiares de primer grado, además se ha demostrado relación entre grupos étnicos, siendo las poblaciones afroamericanas, hispanoamericanas y nativos americanos con mayor índice de diabetes. ^{8,9}

Muchos genes son los involucrados en el desarrollo de la enfermedad: como glucoquinasa, GLUT-1, GLUT-4, Hexoquinasa II, fosfofrutoquinasa, glucógeno-sintetasa, calpaína 10 del receptor de insulina, ya que estos codifican proteínas y enzimas necesarias para el metabolismo. Con el avance científico, se han asociado mayormente 3 genes: 1) PPARG, que codifica un receptor nuclear PPAR γ en el tejido adiposo; 2) KNCJ11, para canales de potasio en células β ; y 3) TCF7L2, que codifica proteínas implicadas en la secreción de insulina. Estos últimos tres, se han identificado principalmente, dentro de los 75 loci de susceptibilidad, que se han descubierto gracias a los avances en el estudio del genoma humano.^{9,10,11.}

- Factores ambientales

Los factores genéticos aumentan la probabilidad del desarrollo de la enfermedad, sin embargo, se les atribuye mayor peso a los factores ambientales para el padecimiento de DM2, ya que está relacionada estrechamente con el estilo de vida que lleve un individuo, incluyendo la alimentación y el ejercicio. Dentro de los factores ambientales se destacan: a) Obesidad, ya que se ha detectado que, al momento de diagnosticar la enfermedad, los pacientes tienen peso excesivo, sin embargo, esto no exonera a las personas delgadas. b) Edad, aumenta la prevalencia a una edad superior a los 45 años, debido a la disminución de sensibilidad a la insulina. c) Alimentación, un aumento en el consumo de colesterol, grasas saturadas y con altos niveles de azúcar, incrementan la probabilidad de padecerlo. d) Inactividad física, ya que esta favorece el desarrollo de la obesidad.^{8,9}

IV.1.2 Diabetes mellitus 2 en México

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2021, 12 millones 400 mil personas en México padecen diabetes, observándose un incremento del 1% en los últimos 10 años, siendo el género femenino la población mayormente afectada. Además, de acuerdo con el INEGI, en su comunicado de

prensa Núm 657/22 del 10 de noviembre del 2022, se calculó que el 13% (140 729) de las defunciones en México se deben a la diabetes, de las cuales el 74.9% (105 395) eran no insulino dependientes. Se observó una mayor tasa de mortalidad en hombres entre 15 a 64 años, pero una mayor mortalidad en mujeres adultas mayores. ^{12,13}

IV.1.3 Fisiopatología de la diabetes mellitus 2

La glucemia se encuentra regulada en pacientes sanos, ya que la presencia de glucosa en sangre estimula la liberación de insulina por las células β del páncreas, de forma que es captada por los tejidos periféricos y esplácnicos, reduciendo el nivel de glucosa en sangre y a su vez, suprimiendo la producción de esta por parte del hígado. ¹⁴

El desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 se relacionan a dos eventos principalmente: el primero de ellos es la resistencia a la insulina, y el segundo es la pérdida de la función secretora de insulina de las células β pancreáticas, aunque también existe una combinación de ambas (Figura IV.1.3.1). ^{14,15}

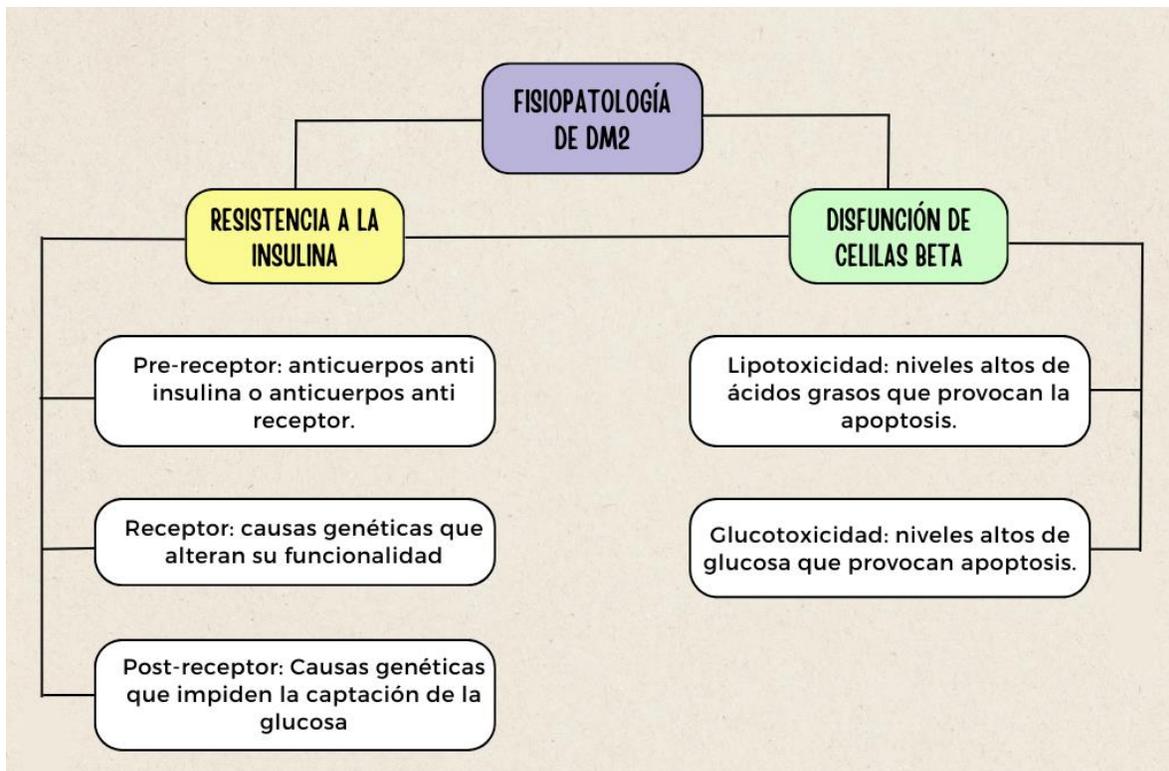


Figura IV.1.3.1 Cuadro sinóptico de la fisiopatología de la DM2.

- Resistencia a la insulina

Se cree que la resistencia a la insulina (RI) es un estado primario de la aparición de la DM2. En esta etapa de la enfermedad, existe una baja captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular debido a una disminución en la actividad de la insulina, por lo que, como mecanismo compensatorio, se produce más insulina llegando a un punto de hiperinsulinemia que capta esta glucosa y la mantiene en niveles normales por periodos cortos de tiempo. Cuando el mecanismo comienza a ser insuficiente existe un ligero aumento en la glucosa en ayunas, la cual corresponde a una etapa de “intolerancia a la glucosa”, que posteriormente evoluciona a una DM2 cuando la compensación es ineficiente. ^{4, 5, 15}

La RI, puede ser provocada por factores naturales como el envejecimiento, el embarazo o la pubertad, así como también por algunas enfermedades como la

obesidad o el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Por otro lado, se reconocen tres niveles en los que la RI es desarrollada: i) pre-receptor, dónde hay anticuerpos contra el receptor o contra la insulina; ii) receptor, por causas genéticas el receptor de la insulina no es funcional; y iii) post-receptor, por alteraciones genéticas que causan una mala señalización, puede ser en moléculas sustrato del receptor de insulina, o en complejos enzimáticos, así como también en la síntesis de glucotransportadores. ¹⁵

- Disfunción de las células β pancreáticas

Este evento es el principal mecanismo por el cual se desarrolla la enfermedad, causado por una desregulación en la proliferación-apoptosis de las células β pancreáticas. No está esclarecido si este mecanismo es ocasionado a una pérdida de la funcionalidad de dichas células o por bien, por la disminución de producción de estas. Sin embargo, se ha encontrado que en pacientes diabéticos existe una menor masa celular en comparación con pacientes sanos, ya que se ha descrito un aumento de la apoptosis de dichas células. Se han asociado dos hipótesis a la pérdida de las células β pancreáticas: lipotoxicidad y glucotoxicidad. ^{11,14}

La lipotoxicidad ocurre cuando hay un exceso de ácidos grasos (AG) que sobrepasa el límite de almacenamiento, siendo dirigidos a vías metabólicas dañinas, dentro de la cual, la más importante es donde los AG se convierten en derivados grasos de acil-CoA, que en condiciones normales, aumenta la secreción de insulina de forma exitosa, sin embargo, una exposición duradera de este derivado a las células β del páncreas, además de inhibir la secreción de insulina, también estimula la síntesis de ceramida, provocando un aumento de óxido nítrico, lo que resulta en un aumento en la síntesis de citoquinas inflamatorias como interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que promueven la apoptosis de la célula β pancreática, siendo esta mayor en comparación con la replicación de las células y por tanto, existe una disminución en la producción de la insulina. ^{14, 16}

La glucotoxicidad es la consecuencia de una hiperglicemia prolongada, ejerciendo una disminución en la secreción de insulina y de la misma célula. Normalmente, cuando la glucosa entra a la célula por transportadores GLUT-2, es transformada en piruvato, el cual sirve para la formación de ATP y también de especies reactivas de oxígeno (ROS). Cuando la glucosa sobrepasa los niveles normales, existe un aumento en la entrada de glucosa en células pancreáticas, ocasionando una disminución en la síntesis de insulina y aumento excesivo en la cantidad de ROS ocasionando daño a las células.^{14, 17}

IV.2 Tratamientos para la Diabetes Mellitus 2

El tratamiento para un paciente con DM2 comienza inmediatamente después de ser diagnosticado, para ello se consideran los objetivos de la terapia, las comorbilidades del paciente, además de sus hábitos alimenticios y de vida sedentaria. Inicialmente, lo indicado es la monoterapia farmacológica, cuyo objetivo consiste en reducir la hemoglobina glicosilada.^{18, 19}

Los tratamientos farmacológicos para estabilizar los niveles de glucosa en sangre se dividen en cinco grupos principales:

- Sulfonilureas: actúan estimulando la segunda fase de secreción de la insulina (insulina preformada). Los candidatos a estos fármacos son pacientes con 40 años, con menos de 5 años de evolución, peso normal o ligero sobrepeso, y que se atienen a normas dietéticas. Dentro de este grupo está la clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida, gliclacida, glipizida, glicodona, glipentida y glimepirida, siendo la glibenclamida el secretagogo más utilizado.
- Glinidas: También son llamados secretagogos de acción rápida. Actúan estimulando la fase precoz de la secreción de insulina por lo que son útiles reduciendo el pico posprandial. Dentro de este grupo se encuentra la repaglinida y nateglinida.
- Biguanidas: Su mecanismo se basa en la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de neoglucogénesis, y también

aumenta la captación de glucosa en células musculares. Dentro de este grupo se encuentra la metformina, que es el fármaco de primera elección para pacientes con sobrepeso.

- Tiazolidinedionas o glitazonas: Se basa en aumentar la captación y uso de glucosa en el músculo y tejido graso, además disminuye la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático. En este grupo se incluyen troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona.
- Inhibidores de la alfa-glucosidasa: Estos fármacos (acarbosea y miglitol) actúan retardando la digestión de carbohidratos complejos, y compiten con las enzimas alfa-glucosidasas que hidrolizan los oligosacáridos en monosacáridos. ¹

Como se mencionó con anterioridad, el fármaco de primera elección es la metformina, por lo que vale la pena destacar su mecanismo de acción, el cual se basa en la disminución de la producción de glucosa por el hígado, sin embargo, recientemente se ha encontrado una nueva hipótesis en su mecanismo que justifica su uso tan demandante. Dicho mecanismo consiste en la acumulación del fármaco en el intestino, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos, y de este modo activando vías metabólicas donde el principal productor de energía es la glucosa y al mismo tiempo el intestino funciona como órgano diana para la captación de la glucosa sanguínea. ²⁰

La DM2 es una enfermedad cuyo control depende de los hábitos del paciente, por lo que cuando no es posible mantener el control glicémico a través de la monoterapia, se sugiere tratamiento farmacológico combinado, que puede ir desde dos hasta tres medicamentos. Regularmente, se sugiere el uso de fármacos que potencien a la metformina, cuando los niveles de HbA1c se encuentra 2% encima del objetivo deseado. No obstante, cuando la enfermedad ha progresado de manera negativa, la administración de insulina es necesaria. ^{18,19}

Pese a la gama de tratamientos farmacológicos, y al alto costo de la insulina, la DM2 sigue siendo una problemática de gran impacto en la población, por lo cual se ha recurrido a la medicina alternativa, ya que existen especies de origen vegetal con

actividad hipoglucemiante como *Momordica charantia*, *Gymnema silvestre*, *Anemarrhena asphodeloides*, *Ipomoea batatas* (batata), *Silybum marianum* (cardo mariano), u otras que son más conocidas como la goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), la canela (*Cinnamomum cassia*), jengibre (*Zingiber officinale*) o la alholva (*Trigonella foenum-graecum*), también conocida como fenogreco.^{21, 22, 23}

IV.2.1 Fenogreco, origen y propiedades

El fenogreco (*Trigonella foenum-graecum*), también conocido como alholva, es una planta leguminosa, perteneciente a la familia *Fabaceae*, que se cultiva en el norte de África, India, Pakistán, Afganistán, Irán, Nepal, Egipto, Francia, España, Turquía, Marruecos, Oriente Medio, Argentina, etc. El nombre de esta planta significa “heno griego”, lo cual indica su uso como forraje.^{24, 25, 26}

Alholva es una planta erecta, ramificada con una altura de 30-60 cm, aunque también se ha reportado de 20-80 cm, dependiendo de la variedad. Sus hojas son trifoliadas, pecioladas de 1-4 cm de largo, color verde pálido. Las flores son axilares, aunque otros cultivos tengan las flores terminales, con coloración amarilla cuando son jóvenes, pero blancas cuando han alcanzado la madurez, que es de 30-40 días después de la siembra. Las vainas son picudas de 3-18 cm de largo, que al comienzo son verdes y posteriormente son amarillo claro o marrón, y cada una de ellas contiene de 10-20 semillas, que son de color amarillo dorado, aunque el color puede variar, siendo crema claro, gris, marrón o verde, tal como se muestra en la figura IV.2.1.1^{10, 24}



Figura IV.2.1.1 Hojas, flores y semillas del fenogreco. Tomado de Singh N *et al* (27).

Dentro de la composición química, las semillas del fenogreco contienen 8.87% de humedad, 28.4% de proteína, 7.14% de lípidos, 9.3% de fibra, 3.28% de cenizas y 47.4% de carbohidratos. Dentro de las proteínas se encuentran: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, valina, histidina, tirosina, alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, prolina, serina, ornitina, fosfoetanolamina, triptófano, arginina, y ácido γ -aminobutírico. En el perfil de ácidos grasos contiene ácido palmítico, esteárico, araquídico, bohémico, oleico, linoleico y linolénico, siendo estos tres últimos los principales en una proporción 25%, 40% y 25% respectivamente. El contenido de fibra presente se debe a la presencia de goma, 4-hidroxiisoleucina. Contiene minerales como potasio, sodio, cobre, azufre, magnesio, calcio, hierro y zinc, además de vitaminas como tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, caroteno, ácido fólico, piridoxina, cianocobalamina y pantotenato de calcio, biotina, vitamina A, B1, B2 y C. Finalmente, los carbohidratos se encuentran como sacarosa, glucosa, fructosa, mioinositol, galactinol y estaquiosa, trazas de galactosa y rafinosa, xilosa y arabinosa; sin embargo, los galactomananos son los que se encuentran principalmente en las semillas.^{24,26}

Debido a su gran aporte nutricional, es que la planta de fenogreco se ha utilizado tanto para usos culinarios, en encurtidos, aromatizante de vino, condimento, sustituto del café, etc; como para usos terapéuticos, aliviando problemas digestivos, para tratar la gota, síntomas posmenopáusicos, alivio de la caspa, agente para tratar la disentería, y posee actividad terapéutica como hipoglucemiante, hipocolesterolémico, anticancerígeno, antifúngico y antibacteriano, y antioxidante.²⁴

IV.2.2 Fenogreco y su efecto hipoglucemiante

La actividad hipoglucemiante de la alholva se debe a los componentes activos que se encuentran en dicha planta, que incluyen la fibra dietética, saponinas, diosgenina y 4-hidroxiisoleucina, además, el galactomanano disminuye la resistencia a la insulina. En conjunto, regula las enzimas involucradas en el metabolismo, aumenta enzimas antioxidantes, acelera la absorción de glucosa al estimular el tamaño y

recuento de las células β pancreáticas, ocasionando la reducción en los niveles de glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Además, otro posible mecanismo es estimular la glucogénesis y/o inhibirla en el hígado, provocando que aumente la cantidad de glucógeno en este y relacionándolo con una disminución de glucosa en sangre.^{24,27, 28, 29}

En este sentido, hay evidencia que demuestra la actividad hipoglucemiante del fenogreco en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, debiendo su efecto al aumento del glucógeno hepático y muscular, deprimiendo la gluconeogénesis de las ratas. Además, también se observó un aumento de la insulina sérica.³⁰ En humanos, se ha encontrado que la alholva tiene efectos hipoglucémicos en pacientes prediabéticos y diabéticos reduciendo los niveles de glucosa, así como también la glucosa postprandial³¹, además de eso, se ha evidenciado que el tratamiento combinado de fenogreco con sulfonilureas en pacientes con DM2, es mejor que en comparación con el tratamiento farmacológico por sí solo³², aunado a lo anterior, el efecto positivo también se ha demostrado como coadyuvante de la metformina debido a sus aminoácidos presentes ya potencian la sensibilización a la insulina y la síntesis de glucógeno.³³

IV.3 Revisiones sistemáticas y su utilidad en el área de la salud

Las revisiones sistemáticas (RS) son estudios que proporcionan información sobre un determinado tema, generando una síntesis de los conocimientos sobre artículos ya publicados, o, en otras palabras, se puede definir como un “estudio de estudios”. En ocasiones, la información recopilada es objeto de estudio matemático conformando un meta-análisis (MA). Dicho de otro modo, a la primera clasificación se le conoce como RS cualitativa, mientras que al MA recibe el nombre de RS cuantitativas. Este tipo de evidencia es útil para demostrar el conocimiento de un área determinada, por ello, es importante que se lleven a cabo de forma transparente, completa y precisa.^{34, 35, 36}

Las RS son consideradas investigación secundaria, ya que surgen del estudio de las investigaciones primarias, por ejemplo, los estudios de intervención, que son los más comunes e incluyen estudios experimentales o cuasi experimentos. No obstante, hay otros tipos de RS, de métodos diagnósticos, de factores de riesgo o pronóstico, de efectos adversos, revisión de revisiones y de red.³⁷

El MA se utiliza cuando los datos son homogéneos de acuerdo con lo que se requiere estudiar, ya que se reúne en un único valor el resumen de todos ellos. Para su correcta interpretación se toma en cuenta el tamaño del efecto, que indica la magnitud que se obtiene de una intervención y, si dicha intervención es beneficiosa o no, con referencia a la pregunta de investigación. La representación gráfica del MA es el Forest Plot, en donde se muestran los resultados de los estudios individuales, así como también el resumen estadístico de ellos. Al realizar un MA es importante analizar la heterogeneidad, ya que esta indica la variabilidad de efecto entre los estudios incluidos en el MA.³⁸

De forma general, para la elaboración de una revisión sistemática (RS), es necesario llevar a cabo una serie de pasos consecutivos, el primero de ellos consiste en realizar una pregunta de investigación, con ayuda del acrónimo PICO o sus variantes según corresponda el tipo de pregunta. Posteriormente se realiza una búsqueda sistemática, con una estrategia de búsqueda bien definida y en diferentes bases de datos útiles de acuerdo con el tema. Una vez realizada la búsqueda se seleccionan los estudios que sean de utilidad para responder la pregunta de investigación y se procede a extraer los datos en estos. Una parte importante de las RS es la valoración de riesgo de sesgo, para ello se utilizan herramientas como RoB 2, ROBINS-I, Newcastle Ottawa Scale. Cuando los datos lo permiten, también es útil realizar una síntesis cuantitativa a través de un MA.³⁸ Es importante mencionar que las revisiones sistemáticas pueden realizarse sin un MA pero no al revés.³⁶

Para la elaboración de una revisión sistemática, se utiliza una serie de recomendaciones preferidas para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). En la actualidad, la guía que se encuentra vigente es la declaración 2020, que va enfocada principalmente en efectos sobre la salud, o lo que se conoce como

medicina basada en la evidencia, por lo que este tipo de síntesis permite analizar la investigación clínica ya existente para elegir un adecuado tratamiento en pro de la salud de los pacientes.³⁵

De acuerdo con los temas antes descritos, se han encontrado tres revisiones sistemáticas acerca del efecto hipoglucemiante del fenogreco, sin embargo, estas RS no excluyen a las personas sanas o con prediabetes, y tampoco distinguen entre la DM1 y la DM2, mientras que la presente revisión sistemática se centra únicamente en pacientes con DM2. Además, una de ellas no evalúa el efecto a través del tiempo, ni las dosis³⁹, sólo una de ellas evalúa el tiempo⁴⁰ y una lo hace con tiempo y dosis⁴¹. En cuanto a los efectos adversos, solo un estudio involucra estos datos en su análisis³⁹ (Cuadro IV.3.1.1):

Cuadro IV.3.1.1. Revisiones sistemáticas con meta-análisis del uso del fenogreco como agente hipoglucemiante

Autor/ Año	Objetivo	Palabras clave	Estrategia de búsqueda	Estudios analizados	Conclusiones
Shabil M. <i>et al.</i> (2023) ⁴⁰	Evaluar el efecto del fenogreco en la glucemia en ensayos controlados aleatorios.	Fenugreek, hypoglycemia, systematic review, meta-analysis.	((Fenugreek OR Trigonella) AND (Intervention OR "controlled trial" OR randomized OR random OR randomly OR placebo OR "clinical trial" OR Trial OR "randomized clinical trial" OR RCT OR trial OR trials "Cross-Over Studies" OR "Cross-Over" OR "Cross-Over Study" OR parallel OR "parallel study" OR "parallel trial")) AND ("diabetes" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "T2DM" OR "type 2 diabetes" OR "Glucose Intolerance". OR "glycemia" "Hyperglycemia" "T2D" OR "prediabetes"))).	Total: 14 Síntesis cualitativa: 14 Síntesis cuantitativa: 14	El consumo de fenogreco disminuye los niveles de FPG, PPG y HbA1c, por lo que se puede usar como suplemento.
Fakhr L. <i>et al.</i> (2023) ⁴¹	Evaluar el efecto del fenogreco en los componentes de síndrome metabólico.	Trigonella, Metabolic síndrome, hyperglycemia, dyslipidemias,	("Trigonella"[MeSH Terms] OR ("Fenugreek"[Text Word] OR "Fenugreeks"[Text Word] OR "Foenumgraecum"[Text Word] OR "foenum"[Text Word] OR "graecum"[Text	Total:29 Síntesis cualitativa: 29	La suplementación con fenogreco mejoró los niveles de FPG, TG,

		<p>blood pressure, waist circumference</p>	<p>Word]) AND ("metabolic syndrome"[MeSH Terms] OR "insulin resistance"[MeSH Terms] OR "blood glucose"[MeSH Terms] OR "Triglycerides"[MeSH Terms] OR "lipoproteins, hdl"[MeSH Terms] OR "cholesterol, hdl"[MeSH Terms] OR "Blood Pressure"[MeSH Terms] OR "Waist Circumference"[MeSH Terms] OR ("blood sugar"[Text Word] OR "fasting plasma glucose"[Text Word] OR "Fasting Blood glucose"[Text Word] OR "FPG"[Text Word] OR "High-Density Lipoprotein"[Text Word] OR "HDL"[Text Word] OR "HDL-c"[Text Word] OR "High Blood Pressure"[Text Word] OR "BP"[Text Word] OR "SBP"[Text Word] OR "DBP"[Text Word] OR "hypertens*"[Text Word] OR "WC"[Text Word]) AND ("intervention"[Text Word] OR "controlled trial"[Text Word] OR "randomized clinical trial"[Text Word] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "trial"[Text Word] OR</p>	<p>Síntesis cuantitativa: a:29</p>	<p>HDL, SBP y WC, pero no afecto PAD ni IMC.</p>
--	--	--	---	--	--

			"clinical trial"[Text Word] OR "randomized"[Text Word] OR "random"[Text Word] OR "randomly"[Text Word] OR "placebo"[Text Word] OR "RCT"[Text Word])		
Gong, J. <i>et al.</i> (2016) ³⁹	Estimar los efectos generales del fenogreco sobre la hiperglucemia y la hiperlipidemia en la diabetes y la prediabetes	T2DM, Prediabetes, hiperlipidemia, meta-analysis.	1. Fenugreek or Huluba or Hu-lu-ba or faenum graecum or Semen Trigonellae or Trigonella foenum-graecum L or Trigonellae, 2. Diabetes Mellitus or Diabetes Mellitus Type 2 or Diabetes Mellitus Type 1 or pre-diabetes or diabetes or diabetic or "Type 2 DM" or "Type 1 DM" or Blood Glucose or glucose or Glucose Tolerance Test or Glucose Intolerance or Hemoglobin A, Glycosylated or OGTT or impaired fasting glucose or IFG or fasting plasma glucose or HOMA-IR or ISI or blood fat or blood lipid or TG or triglyceride or triglycerides or glycerin trilaurate or cholesterin or cholesterol or cholestenone or metabolism syndrome or hyperlipemia or high density lipoprotein	Total: 10 Síntesis cualitativa: 10 Síntesis cuantitativa: 10	El fenogreco tiene eficacia como hipoglucemiante y además, reduce los TC. Sin embargo, sobre TG, LDL y HDL se necesita confirmar.

			cholesterol or HDL-c or low density lipoprotein cholesterol or LDL-c, 3. randomized controlled trial or clinical trial or randomised or randomized or placebo or randomly trial or randomized or controlled parallel study or matched controls, 4. 1 and 2 and 3, 5. animals, 6. humans, 7. 5 and 6, 8. 5 not 7, 9. 4 not 8.		
--	--	--	--	--	--

Abreviaturas: FPG: glucosa plasmática en ayunas, PPG: glucemia postprandial, HbA1c: hemoglobina glicosilada, SBP: Presión arterial sistólica, WC: circunferencia de cintura, PAD: presión arterial diastólica, IMC: Índice de masa corporal.

V. PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La diabetes mellitus, específicamente, de tipo no insulino dependiente (DM2), se ha convertido en un problema epidemiológico a nivel mundial, y en México, se ha convertido en una enfermedad de gran relevancia debido a la incidencia en población adulta, e incluso, en etapas más tempranas. Esta enfermedad tiene gran impacto en la vida de quien la sufre, pues no solamente se trata del deterioro de la salud, sino también tiene consecuencias psicológicas, sociales y económicas.

Con referencia a la salud, se disminuye la esperanza y calidad de vida del paciente diabético, pues la enfermedad sin un correcto tratamiento o control conlleva a consecuencias irreversibles como la pérdida de la visión, de la función renal, de algún miembro o incluso la muerte. En el ámbito social, se genera impacto en el entorno familiar, debido a la complejidad del padecimiento, se necesita acompañamiento emocional. Finalmente, en el aspecto económico, implica grandes gastos tanto para el paciente como para los hospitales y el gobierno.

Actualmente se cuenta con fármacos como la metformina, la glimepirida o la insulina, que permiten mantener los niveles de glucemia dentro de los parámetros deseados, sin embargo, algunos de ellos llegan a ocasionar hipoglucemia grave, daño hepático o renal, por lo que es relevante que se cuenten con alternativas para el tratamiento de la DM2, siendo la medicina tradicional una de las propuestas para ello.

En este sentido, la alholva o fenogreco, es una planta con diversas propiedades terapéuticas dentro de las cuales destaca su efecto hipoglucemiante a través de diferentes mecanismos, además de ser económicamente accesible.

La información con la que se cuenta hoy en día sobre el uso del fenogreco como suplemento para el tratamiento de la diabetes no es contundente, pues existe una controversia sobre si es favorable o no su administración. Además, las revisiones sistemáticas existentes han estudiado los efectos del fenogreco acompañado de otras plantas medicinales, lo que impide determinar la participación individual de la

alholva sobre niveles de glucosa. A partir de lo anteriormente mencionado y con base en el acrónimo PICO surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto del fenogreco como coadyuvante de los fármacos hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes adultos y cuáles son los efectos adversos de su consumo?

P: Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

I: Consumo oral de fenogreco.

C: Fármacos hipoglucemiantes orales.

O: Niveles de glucosa en sangre, glucosa postprandial y hemoglobina glicosilada, efectos secundarios y adversos.

VI. OBJETIVO

Presentar los hallazgos sobre el efecto hipoglucemiante y efectos adversos/secundarios del consumo oral del fenogreco en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con lineamientos de PRISMA 2020 (Anexo XII.1) para la presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

VII.1 Estrategia de búsqueda

Considerando el acrónimo PICO (Cuadro VII.1.2) se realizó la búsqueda literaria en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Lilacs, Scielo, Web of Science (ISI) y TESIUNAM. Se empleó la siguiente estrategia de búsqueda para PubMed: “Fenugreek OR Trigonella-foenum graecum AND diabetes”, siendo la principal base de datos; sin embargo, para Scopus, Lilacs, Scielo, Web of Science (ISI) y TESIUNAM, se ajustó de acuerdo con cada una de ellas (Cuadro VII.1.3).

Cuadro VII.1.2 Componentes del acrónimo PICO.

COMPONENTES	PALABRAS CLAVE	TÉRMINOS MeSH
P: Población Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.	DM2, adultos, diabetes mellitus.	Adult, Diabetes mellitus type 2.
I: Intervención Consumo oral de fenogreco.	Fenogreco, alholva, Trigonella foenum graecum.	Fenugreek, Trigonella.
C: Control Fármacos hipoglucemiantes orales.	Hipoglucemiante, fármaco.	Drug therapy
O: Resultados Niveles de glucosa en sangre, glucosa postprandial y hemoglobina glicosilada. Efectos secundarios y adversos.	Glucosa, HbA1c, glucosa postprandial, efectos adversos.	Blood glucose, drug effects, glucose.

Cuadro VII.1.3 Estrategia de búsqueda de acuerdo con cada base de datos.

BASE DE DATOS	FECHA DE BÚSQUEDA	ALGORITMO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
PubMed	08/06/2023	Fenugreek OR Trigonella-foenum graecum AND diabetes.	397
Lilacs	08/06/2023	(fenogreco) AND (diabetes mellitus)	152
Scielo	13/06/2023	Fenugreek AND diabetes	4
Scopus	08/06/2023	Fenugreek OR trigonella-foenum AND graecum AND diabetes	380
Web of Science	08/06/2023	Fenugreek OR "trigonella-foenum graecum" AND diabetes	400
TESIUNAM	13/06/2023	Fenogreco OR trigonella-foenum graecum AND diabetes	1

VII.2 Criterios de elegibilidad

Para incluir los estudios se consideraron aquellos ensayos clínicos que se hayan realizado en pacientes adultos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 sin distinción de sexo, a los cuales se les administre fenogreco en cualquier presentación (tabletas, capsulas, semillas o polvo) a cualquier dosis, y que además cuenten obligatoriamente con tratamiento farmacológico oral. Estudios que hayan evaluado alguno de los siguientes parámetros: glucosa en ayuno, glucosa postprandial o HbA1c, además, se incluyeron aquellos ensayos que evaluaban los efectos adversos y los que no. Se consideraron estudios de cohorte y ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios, publicados en inglés o español.

Se excluyeron estudios realizados en animales y estudios con la combinación de fenogreco y otras plantas medicinales.

VII.3 Selección de estudios

Los ensayos clínicos extraídos de las bases de datos anteriormente mencionadas, se recopilaron en una gran base utilizando la herramienta de Excel, se realizó la eliminación de duplicados y luego se verificaron mediante el título y resumen por dos revisores (MAM y BHM) y las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (MRR), posteriormente se recuperaron los textos completos de los títulos seleccionados potencialmente relevantes y se revisaron detalladamente cada uno de ellos para verificar que cumplan los criterios mencionados y así seleccionar los artículos definitivos.

VII.4 Proceso de recopilación de datos

Los datos recopilados para la revisión sistemática incluyeron: apellido del autor principal, año de publicación, diseño de estudio, población, dosis y presentación del fenogreco, tiempo de tratamiento, edad de la población, y tamaño de la muestra, parámetros evaluados, principales resultados (glucosa, HbA1c, glucosa postprandial, efectos secundarios, etc.) tanto para el grupo control, como para el grupo de tratamiento, y conclusiones. Mientras tanto, para el meta-análisis se recopilaron datos de medias y desviaciones estándar antes y después del tratamiento de parámetros como glucosa, HbA1c y glucosa postprandial, para realizar el cálculo de diferencia de medias y desviaciones.

VII.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores evaluaron el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios ocupando la valoración de sesgo de ensayos clínicos aleatorios (RoB2), que incluye siete dominios: i) generación de la secuencia aleatoria, ii) ocultamiento de la asignación, iii) cegamiento de participantes y personal, iv) cegamiento de la evaluación de

resultados, v) datos de resultados incompletos, vi) informes selectivos y vii) otros. También se utilizó ROBINS-I para el ensayo clínico no aleatorio.

VII.6 Análisis estadístico

Se realizó un meta-análisis en el programa RevMan 5.4, con los datos cuantitativos recolectados (medias y desviaciones estándar), a partir de los cuales se calcularon las diferencias de medias y de desviaciones estándar, utilizando un IC95%, para realizar gráficos de forest plot, donde se evidencia el tamaño del efecto a favor del consumo del fenogreco o no, su significancia y la heterogeneidad de los estudios. Este análisis se efectuó debido a la obtención de datos similares (unidades, parámetros, técnicas) de al menos dos estudios.

VIII. RESULTADOS

Se obtuvieron 1334 estudios en total, en bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Scielo, Lilacs y TESIUNAM. Después de la eliminación de duplicados quedaron 892 artículos para su evaluación de título y resumen, de los cuales se obtuvieron 21 para búsqueda de texto completo, no se recuperaron 6 artículos y de los 15 recuperados, 8 fueron excluidos por no cumplir criterios de elegibilidad (Anexo XII.2). Por lo tanto, se consideraron 6 ensayos clínicos aleatorios y uno no aleatorio para la revisión sistemática y 6 para el meta-análisis. El proceso se registró en el diagrama PRISMA 2020. (Figura VIII.1).

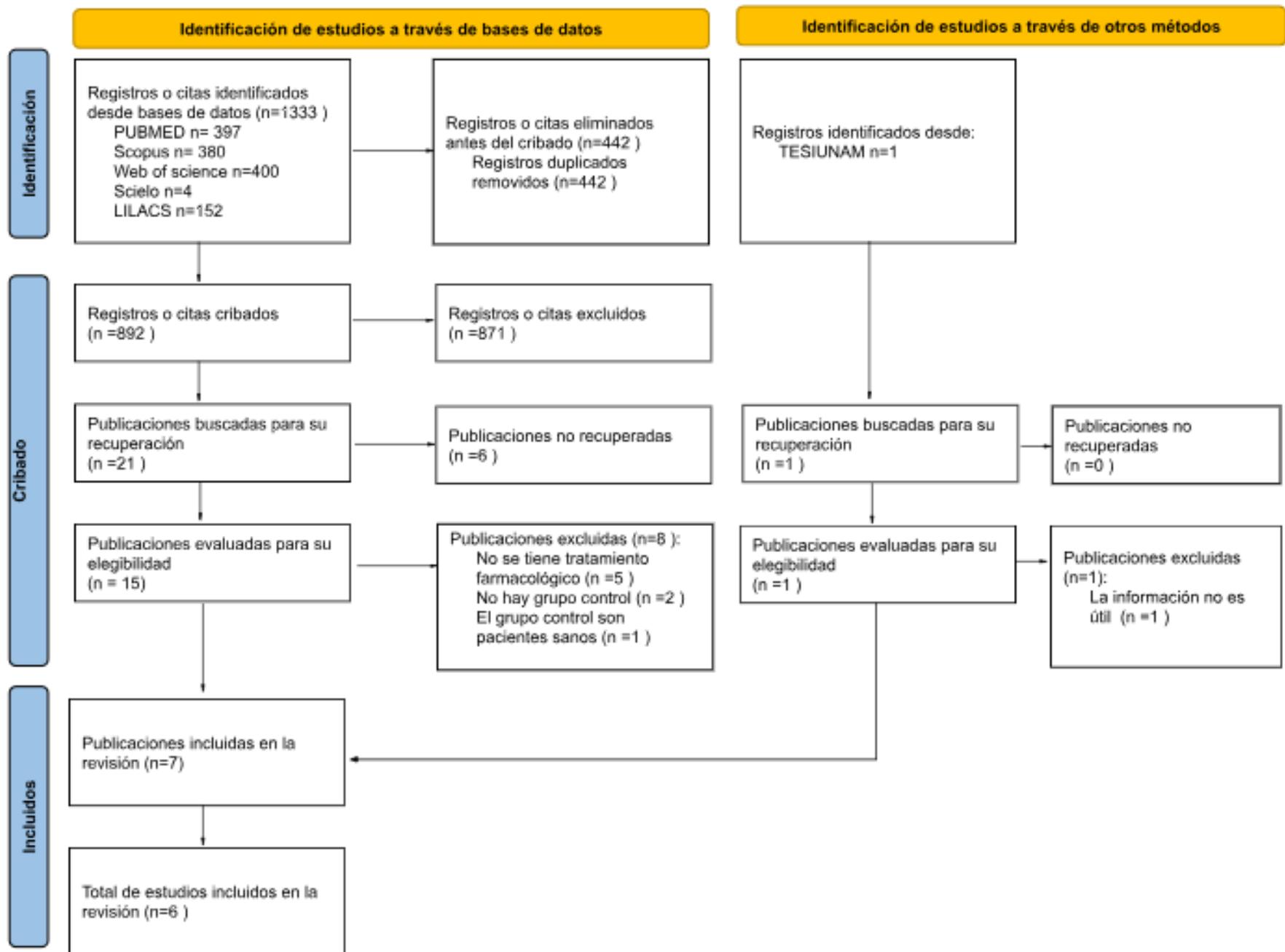


Figura VIII.1. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis. PRISMA 2020.

VIII.2 Análisis cualitativo

Se incluyeron un total de siete ensayos clínicos para el análisis cualitativo, los cuales cumplieron con los criterios de elegibilidad (Cuadro VIII.1.1). El tamaño de muestra varía desde $n=9$ hasta $n=154$, con un total de 478 sujetos cuya edad es de mayores a 18 hasta 70 años. Todos los estudios incluyeron la glucosa como objeto de estudio, cinco ensayos evaluaron la hemoglobina glicosilada^{32, 33, 42-44} y únicamente tres tomaron en cuenta la glucosa post-prandial.^{32, 33, 44} Respecto al tiempo de estudio, un estudio sólo evaluó el efecto a 4 semanas,⁴⁵ uno a 8 semanas,⁴⁶ cuatro a 12 semanas,^{32, 33, 42, 44} y uno a 24 semanas.⁴³ Finalmente, la evaluación a diferentes dosis sólo se realizó en un estudio.⁴⁵

De forma general, todos los estudios coinciden en que la administración del fenogreco como coadyuvante de un tratamiento hipoglucemiante oral, ayuda a mejorar los síntomas de la diabetes, así como también disminuye los niveles de glucosa. Mientras que la reducción de hemoglobina glicosilada no fue estadísticamente significativa para algunos estudios.^{33, 42} Por otro lado, se observa una mayor disminución de la glucosa postprandial en todos los estudios en el grupo experimental.^{32, 33, 44}

En un estudio⁴⁵ se estudió el efecto de la glucosa únicamente a 4 semanas, utilizando tres grupos ya que además del grupo control, se estudia el efecto con 2.5 gramos y 5 gramos de fenogreco. Se reporta una disminución estadísticamente significativa ($p<0.05$) cuando se utiliza una dosis de 5 gramos, no siendo así para la dosis de 2.5; sin embargo, no hay datos reportados en el artículo sobre los valores iniciales de glucosa por lo que no se observa si el valor final reportado es clínicamente diferente al valor inicial.

Otro estudio que evalúa el efecto del fenogreco sobre los niveles de glucosa a 8 semanas,⁴⁶ indica una reducción estadísticamente significativa en el grupo experimental ($p<0.001$), no siendo así para el grupo control ($p=0.80$).

Los ensayos clínicos que evalúan el efecto durante 12 semanas coinciden en una disminución gradual de la glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial,^{33, 43} Un estudio reporta que no hubo cambios estadísticamente significativos hasta las 16 semanas para los niveles de glucosa y hasta las 24 semanas en la hemoglobina glicosilada, lo cual indica que el tratamiento con fenogreco actúa a tiempos prolongados de estarlo consumiendo y su efecto no es inmediato. Otros estudios ^{32, 42, 44} demostraron una disminución estadísticamente significativa en los niveles de glucosa a las 12 semanas y de glucosa postprandial Finalmente, existe una disminución estadísticamente significativa para la hemoglobina glicosilada en dos estudios. ^{32, 44}

Cuadro VIII.2.1 Ensayos clínicos controlados sobre el efecto hipoglucémico del fenogreco en pacientes con DM2.

Autor, año	Diseño de estudio	Población/Dosis	Seguimiento, edad, población, n	Parámetros evaluados	Principales resultados						Conclusión
Verma <i>et al.</i> (2016) ³³	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego.	Fenogreco Cáp. de extracto de semilla. 2 cáp. de 500 mg/d + metformina. Control Cáp. con fosfato dicálcico + metformina.	12 semanas 25-60 años n= 77 n=77	Glucosa HbA1c Glucosa postprandrial	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar						Existe disminución en el grupo tratado del 83% y 89% de los sujetos para glucosa y GP respectivamente.
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	151.31±24.42	141.19±33.59	135.70±44.87	118.05±25.33	0.015 0.007 0.000	
					HbA1c	Disminución no significativa					
					GP	251.01±68.88	216.64±74.69	199.38±70.57	174.78±54.90	0.000 0.000 0.000	
					Grupo control, media- ± desviación estándar						
					Glu	152.96±26.97	148.13±37.72	151.12±48.11	141.81±39.42	0.192 0.721 0.202	
					HbA1c	Disminución no significativa					
					GP	250.07±75.90	231.05±73.87	226.31±77.97	206.57±72.41	0.027 0.012 0.000	
					Najdi <i>et al.</i> (2019) ⁴²	Ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego.	Fenogreco Cáp. de fenogreco. 2gr/día + metformina. Control 5mg/día glibenclamida + metformina.	12 semanas +18 años n=5 n=4	Glucosa HbA1c	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar	
	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas						p	
Glu	206,60 ± 101,78	-	-	191,4 ±71,05						0,63	
HbA1c	9.04 ± 1.28	-	-	8.54 ± 2.10						0.38	
Grupo control, media- ± desviación estándar											
Glu	138,00 ± 34,73	-	-	122,75 ± 28,72						0,11	
HbA1c	7.40 ± 1.20	-	-	7.05 ± 1.13	0.06						

Ranade <i>et al.</i> (2017) ⁴³	Ensayo clínico aleatorio controlado simple ciego.	Fenogreco Semillas 10g/d + tx antidiabético	24 semanas (12?) +18 años	Glucosa HbA1c	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar						La adición de fenogreco puede tener un efecto sinérgico de forma tardía
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	154.22 ± 30.11	156 ± 29.23	151.08 ± 28.88	150.06 ± 27.32	entre grupos	
					HbA1c	7.2 ± 3.11	7.4 ± 3.07	6.94 ± 2.94	6.58 ± 2.67		
					Grupo control, media ± desviación estándar						
					Glu	160.11 ± 28.11	160.05 ± 28.02	158.57 ± 27.46	156.11 ± 26.72		
					HbA1c	7.9 ± 3.11	7.8 ± 3.08	7.4 ± 2.69	6.9 ± 2.48		
Hadi <i>et al.</i> (2020) ⁴⁶	Ensayo clínico aleatorio doble ciego	Fenogreco 5g polvo/3 d + tx antidiabético	8 semanas 30-65 años	Glucosa	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar						La ingesta de fenogreco tiene efectos beneficiosos sobre la glucosa.
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	141,88 (24,16)	-	132,60 (21,21)	-	0.001	
					Grupo control, media ± desviación estándar						
					Glu	141,46 (36,37)	-	142,61 (29,27)	-	0.80	
Khlifi <i>et al.</i> (2016) ⁴⁵	Ensayo clínico controlado no aleatorizado.	Fenogreco 1 2.5 g/d semillas+ tx antidiabético	4 semanas 40-65 años	Glucosa	Grupo 1 con fenogreco, media ± desviación estándar						La ingesta de 5g de semillas es eficaz para corregir los niveles de glucosa junto con un tx farmacológico y una correcta alimentación.
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	-	148.47 ± 8.11	-	-	>0.05	
		Grupo 2 con fenogreco, media ± desviación estándar									
		Glu	-		116.22 ± 0.014	-	-	<0.05			
		Grupo control, media ± desviación estándar									
		Glu	-		159.10 ± 10.27	-	-	<0.05			
		Fenogreco 2 5g/d semillas + tx antidiabético.	n=20								
		Control Tx antidiabético	n=20								

Fu.Rong <i>et al.</i> (2008) ³²	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	Fenogreco Cáp de 0.35g 6 veces por 3 veces al día + tx antidiabético	12 semanas 25-65 años n=46	Glucosa HbA1c Glucosa postprandial	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar						La terapia de fenogreco + un fármaco hipoglucemiante de sulfonilurea puede reducir el nivel de glucosa y mejorar síntomas de DM2.
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	155.50 ± 30.81	-	-	122.34 ± 25.23	<0.05	
					HbA1c	8.02 ± 1.67	-	-	6.56 ± 0.95	<0.05	
					GP	240.36 ± 71.89	-	-	170.45 ± 39.10	<0.01	
		Control Ñame chino cáp 0.35g 6 veces por 3 veces al día + tx antidiabético	n=23		Grupo control, media- ± desviación estándar						
					Glu	152.25 ± 30.63	-	-	150.99 ± 24.50.	<0.05	
					HbA1c	8.61 ± 1.80	-	-	8.20 ± 1.73	<0.05	
					GP	242.34 ± 75.32	-	-	216.40 ± 72.43	<0.01	
Kandhare <i>et al.</i> (2018) ⁴⁴	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Fenogreco 700 mg de semilla 3/d + sulfonilurea	12 semanas 25-70 años n=38	Glucosa HbA1c Glucosa postprandial	Grupo con fenogreco, media ± desviación estándar						La terapia de fenogreco con sulfonilurea mejoró los niveles de glucosa, GP y HbA1c
						Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	p	
					Glu	176.55 ± 30.2	-	-	146.21 ± 47.99	<0.01	
					HbA1c	8.19 ± 1.15	-	-	6.88 ± 1.13	<0.001	
					GP	248.17 ± 64.66	-	-	205.34 ± 66.06	<0.01	
		Control Celulosa microcristalina + sulfonilurea	n=40		Grupo control, media- ± desviación estándar						
					Glu	172.48 ± 40.59	-	-	155.78 ± 56.19	Sin dato	
					HbA1c	8.08 ± 1.18	-	-	7.40 ± 1.20		
					GP	241.67 ± 61.09	-	-	225.00 ± 73.36		

Abreviaturas: Glu: Glucosa (mg/dL), HbA1c: hemoglobina glicosilada (%), GP: Glucosa postprandial (mg/dL).

Cuadro VIII.2.2 Efectos secundarios y o adversos del consumo de fenogreco en ensayos clínicos.

Autor, año	Efectos secundarios y/o adversos
Verma <i>et al.</i> (2016) 33	No se reportan eventos adversos en el grupo de tratamiento en combinación con Metformina.
Najdi <i>et al.</i> (2019) 42	No se observan efectos adversos asociados a daños hepáticos o renales. Un paciente sufrió hipoglucemia en el grupo de tratamiento con Metformina.
Hadi <i>et al.</i> (2020) ⁴⁶	No se informaron efectos adversos en los pacientes del grupo de tratamiento con algún antidiabético.
Fu.Rong <i>et al.</i> (2008) ³²	No hay efectos asociados a daños hepáticos o renales. Dos pacientes del grupo de tratamiento sufrieron malestar estomacal y náuseas. Un paciente informo diarrea.
Kandhare <i>et al.</i> (2018) ⁴⁴	Se reportan 10 casos de hipoglucemia en el grupo de tratamiento sin que esta sea considerada grave. Además de 10 casos con problemas gastrointestinales.

VIII.3 Riesgo de sesgo

Todos los estudios aleatorios cumplieron con los criterios de generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación. Respecto al sesgo de pertenencia, un estudio ⁴³ mostró tener un alto riesgo de sesgo, esto debido a que los pacientes no estaban cegados. En cuanto al sesgo de detección, todos los ensayos clínicos mostraron riesgo probable, a excepción de uno ⁴⁴ donde se observó un bajo riesgo. Por otro lado, en el riesgo de deserción, un estudio ⁴² mostró tener un alto riesgo, a raíz de que existe una deserción significativa en ambos grupos del ensayo, mientras tanto todos los demás estudios presentan bajo riesgo. Para el riesgo de informes, todos mostraron tener un alto riesgo debido a la falta de evidencia del protocolo, a excepción de un ensayo ³³ quien si informó los mismos parámetros en el protocolo y en el artículo. Finalmente, este último ensayo clínico también mostró tener un alto riesgo en “otro sesgo” debido a que algunos autores participan en la empresa farmacéutica de interés comercial (Figura VIII.3.1). De los siete estudios incluidos, todos cumplieron con criterios de confiabilidad alta, sin embargo, en su mayoría la confiabilidad fue limitada para el sesgo de detección (Figura VIII.3.2).

Respecto al estudio clínico no aleatorizado evaluado con ROBINS-I, en el sesgo debido a confusores, se muestra un bajo riesgo debido a que se incluyen a pacientes femeninos y masculinos sin discrepancia y en un margen de edad adulta. Del mismo modo, el sesgo de selección de participantes es de riesgo bajo, ya que en el estudio indica de qué forma se llevó a cabo esta selección y el lugar de procedencia de los pacientes, también hace mención de cómo se llevó a cabo la clasificación de los grupos de estudio por lo que es de bajo riesgo para el dominio de clasificación de intervenciones, así como también para la desviaciones de imprevistos, ya que según el estudio clínico todos pacientes completaron el ensayo y no hubo algún imprevisto que modificará la forma de administración del fenogreco. Por otro lado, se muestra un alto riesgo para el sesgo de falta de datos, ya que no informa los datos iniciales de glucosa por lo que no es posible determinar en su totalidad el tamaño del efecto en comparación con los niveles finales de los

parámetros evaluados. En el sesgo de medición de resultados se clasifica con un riesgo probable, ya que sí indica cómo se recolectaron los datos y en qué periodo de tiempo, pero no indica quién formó parte de la medición, lo mismo ocurre en el riesgo de selección de resultados informados puesto que no indica si hay algún protocolo previo.

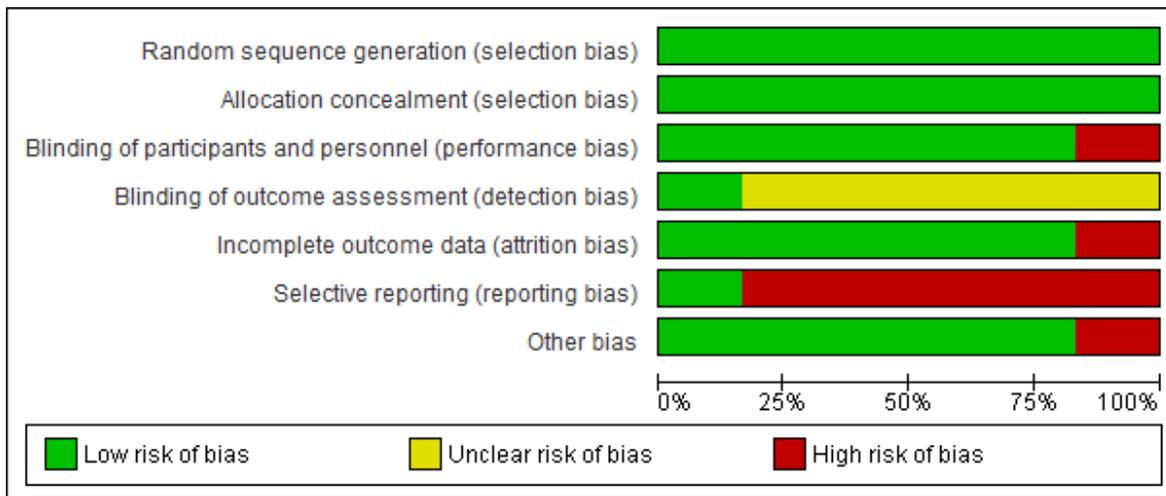


Figura VIII.2.1. Gráfico de riesgo de sesgo que presenta como porcentaje los ensayos clínicos incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fu-Rong, 2008.	+	+	+	?	+	-	+
Hadi, 2020.	+	+	+	?	+	-	+
Kandhare, 2018.	+	+	+	+	+	-	+
Najdi, 2019.	+	+	+	?	-	-	+
Ranade, 2017.	+	+	-	?	+	-	+
Verma, 2016.	+	+	+	?	+	+	-

Figura VIII.3.2. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la metodología de cada ensayo incluido. La mayoría presenta bajo riesgo de sesgo.

VIII.4 Análisis cuantitativo

Se incluyeron 6 estudios en el meta-análisis y se clasificaron de acuerdo con la duración del tratamiento y a la dosis utilizada para la fácil comprensión de resultados. El grupo experimental está conformado por el fenogreco aunado a un tratamiento antidiabético oral, mientras que al grupo control solo se le administró un hipoglucemiante.

VIII.4.1 Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial.

Para evaluar el efecto del fenogreco sobre la concentración de la glucosa, se incluyeron 6 ensayos clínicos, en los cuales no se consideró el tiempo de tratamiento ni la dosis utilizada. El grupo experimental incluyó fenogreco acompañado de metformina, sulfonilurea, y otro antidiabético no especificado. Por el otro lado, en el grupo control tomaron su tratamiento habitual y algunos otros se añadió un placebo como celulosa de microcristalina o fosfato dicálcico.

Respecto a los niveles de glucosa, se observa una DM= -22.11, IC95%: -28.11 a -16.10, 418 participantes; $I^2=0\%$, $p<0.00001$ (Figura VIII.4.1.1). Así mismo, en cuanto a la concentración de HbA1c se observa una DM= -0.69; -IC95%: -1.10 a -0.28, 216 participantes; $I^2=0\%$, $p=0.009$ (Figura VIII.4.1.2). Por último, respecto a la glucosa postprandial, se observó una DM= -33.12, IC95%= -48.81 a -17.43, 301 participantes; $I^2 = 0\%$, $p<0.0001$ (Figura VIII.4.1.3).

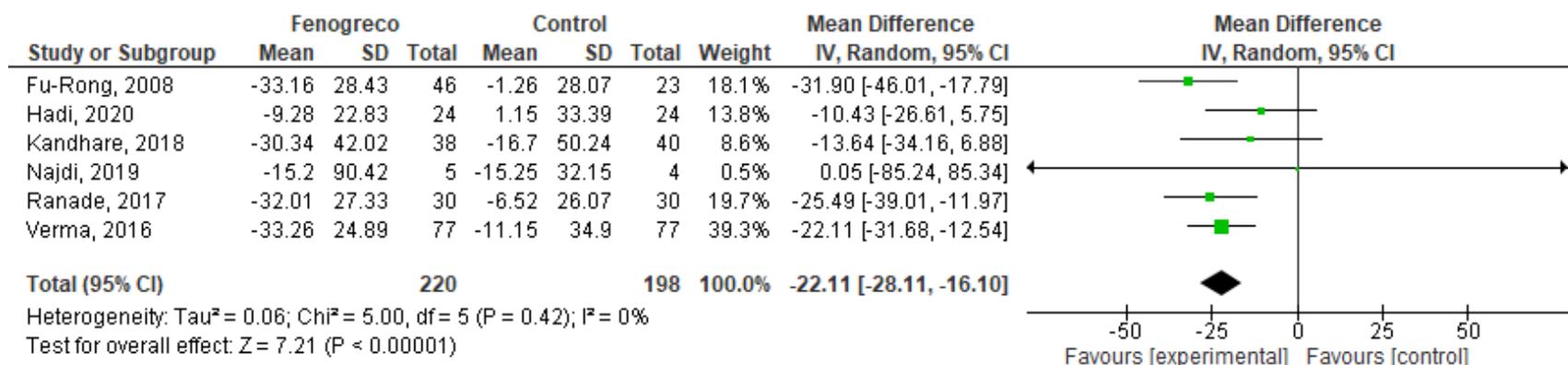


Figura VIII.4.1.1. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa.

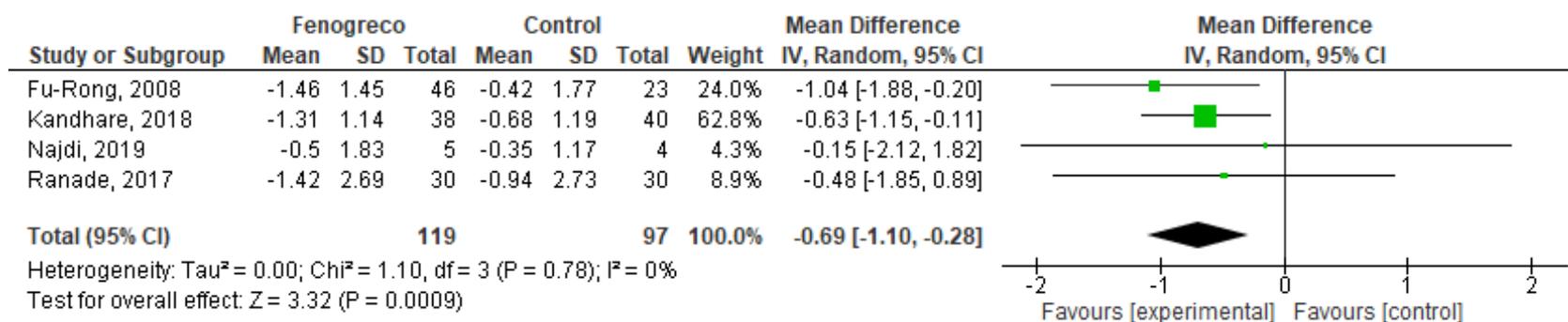


Figura VIII.4.1.2. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de HbA1c.

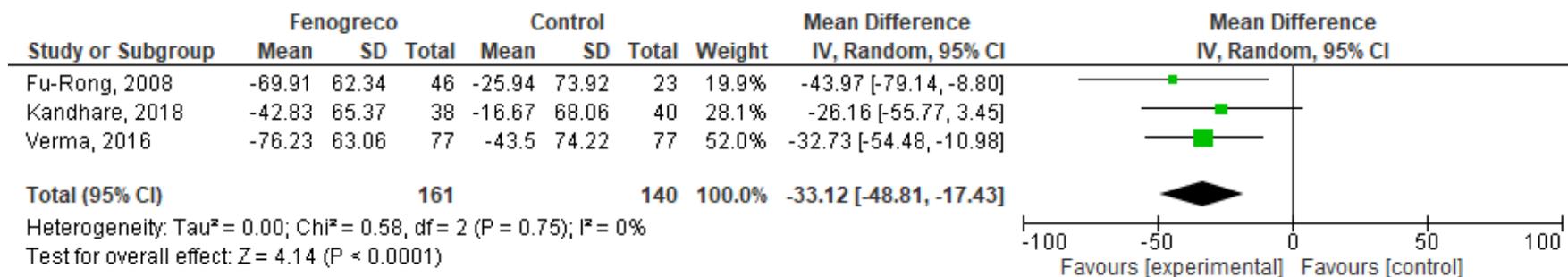


Figura VIII.4.1.3. Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa postprandial.

VIII.4.2 Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa respecto al tiempo de tratamiento.

En la evaluación del efecto del fenogreco a las 4 semanas de su administración existe una DM=-2.99, IC95%= -11.29 a 5.31, 214 participantes; $I^2= 0\%$, $p=0.48$ (Figura VIII.4.2.1). Por otro lado, a las 8 semanas el tamaño de efecto es DM=-8.97, IC95%= -17.22 a -0.73, 262 participantes; $I^2=0\%$, $p=0.03$ (Figura VIII.4.2.2). Finalmente, a las 12 semanas observa una DM= -17.13, IC95%= -29.56 a -4.69, 370 participantes; $I^2=63\%$, $p=0.007$ (Figura VIII.4.2.3).

VIII.4.3 Efecto del fenogreco en la hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial a las 12 semanas de su administración.

A los 3 meses del tratamiento, el efecto sobre la HbA1c es de DM= -0.63, IC95%= -1.05 a -0.21, 216 participantes; $I^2=1\%$, $p=0.003$ (Figura VIII.4.3.1). Respecto a la glucosa postprandial el efecto es DM= -33.12, IC95%= -48.81 a -17.43, 301 participantes; $I^2= 0\%$, $p<0.0001$ (Figura VIII.4.3.2).

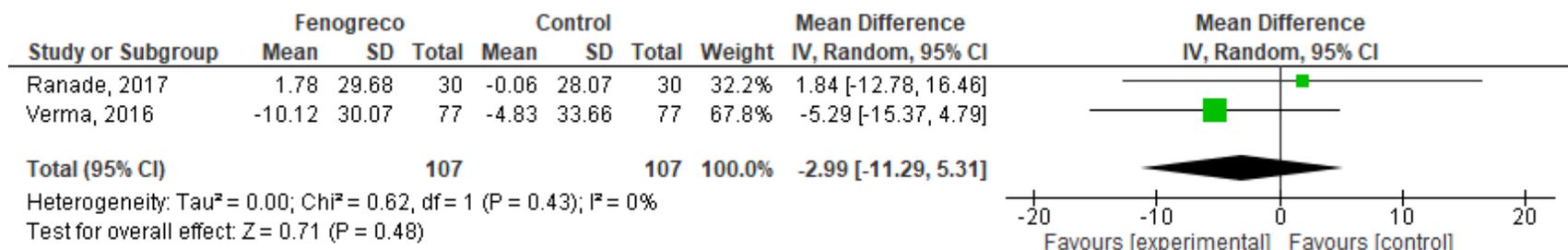


Figura VIII.4.2.1. Efecto del fenogreco sobre la glucosa a las 4 semanas de su administración.

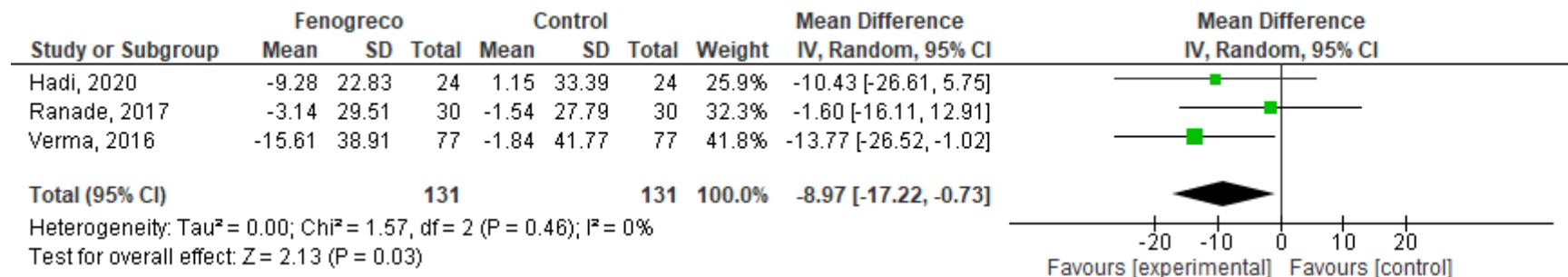


Figura VIII.4.2.2. Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa a las 8 semanas de su administración

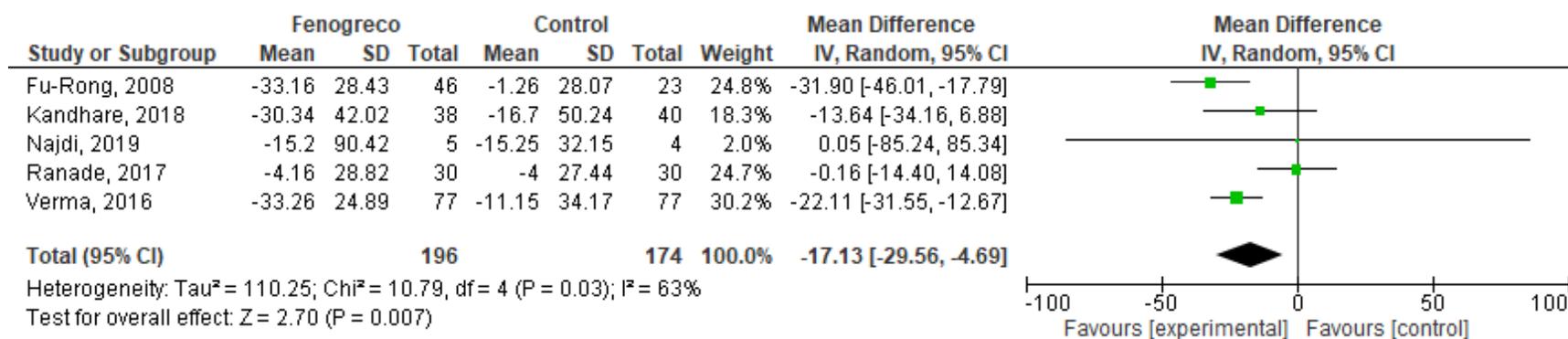


Figura VIII.4.2.3. Efecto del fenogreco sobre la glucosa a las 12 semanas de su administración.

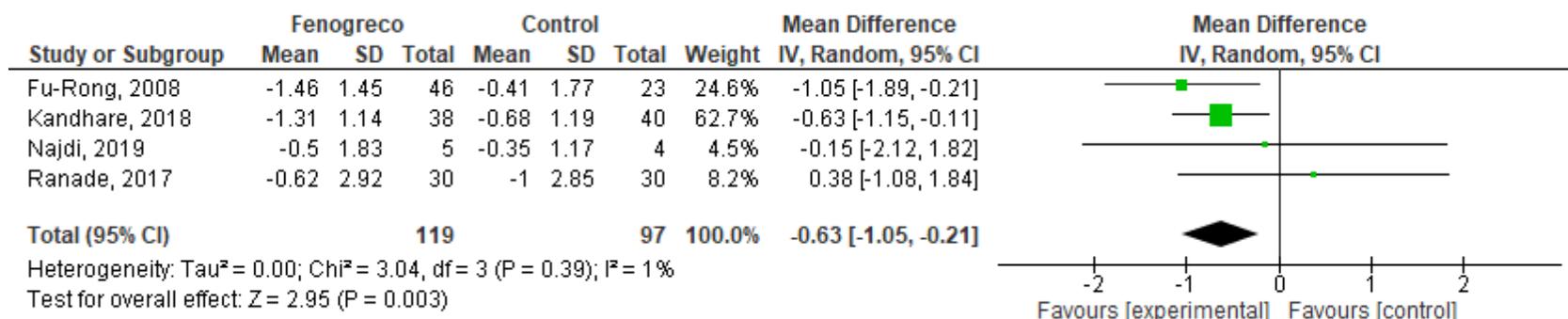


Figura VIII.4.3.1. Efecto del fenogreco sobre la HbA1C a las 12 semanas de su administración.

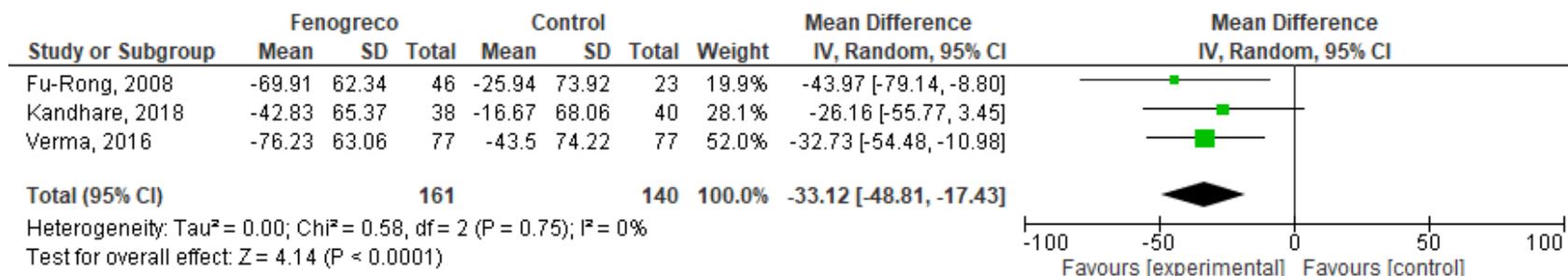


Figura VIII.4.3.2. Efecto del fenogreco sobre la glucosa postprandial a las 12 semanas de su administración.

VIII.4.4 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa

Para estudiar el efecto de las dosis, los estudios incluidos se separaron en dos grupos. El grupo de microdosis, cuya administración de fenogreco va de 1.00g hasta 4.90 g de fenogreco; y el grupo de macrodosis, en el cual se incluyeron ensayos en los que la administración de este suplemento va de 5.00g hasta 10.00 gramos.

El efecto sobre la glucosa en el grupo de microdosis es DM= -20.42, IC95%= -28.96 a -11.89, 241 participantes; $I^2=0\%$, $p<0.00001$ (Figura VIII.4.4.1). En el grupo de macrodosis, existe una DM= -28.56, IC95%= -38.32 a -18.80, 129 participantes; $I^2=0\%$, $p<0.00001$ (Figura VIII.4.4.2).

VIII. 4.5 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la hemoglobina glicosilada

También se estudió el efecto de microdosis y macrodosis sobre la hemoglobina glicosilada. En el grupo de microdosis hay una DM= - 0.60, IC95%= -1.10 a -0.10, 87 individuos; $I^2= 0\%$, $p=0.02$ (Figura VIII.4.5.1). Mientras tanto, en el grupo de macrodosis hay DM= -0.90, IC95%= -1.61 a -0.18, 129 participantes; $I^2= 0\%$, $p=0.01$ (Figura VIII.4.5.2).

VIII.4.6 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa postprandial

Para medir el efecto sobre la glucosa postprandial solo se compararon ensayos con microdosis. Se observa DM= -30.43, IC95%= -47.96 a -12.90, 232 participantes; $I^2= 0\%$, $p=0.0007$ (Figura VIII.4.6.1).

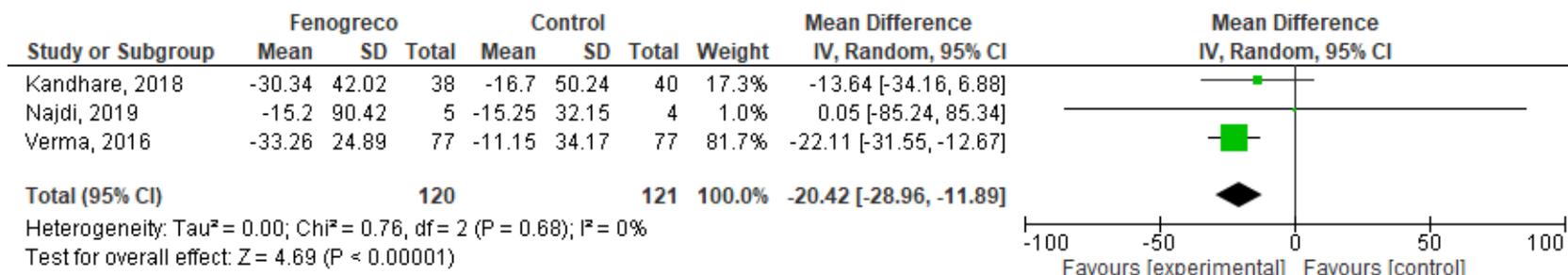


Figura VIII.4.4.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la glucosa.

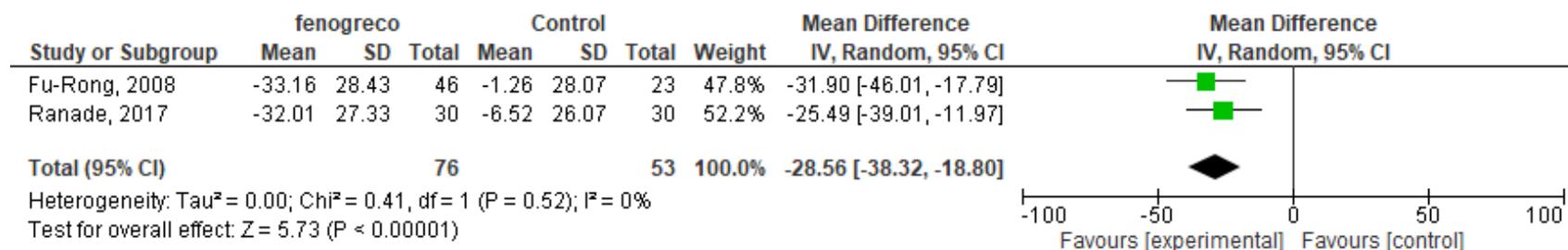


Figura VIII.4.4.2. Efecto de macrodosis (5-10 g) de fenogreco sobre la glucosa.

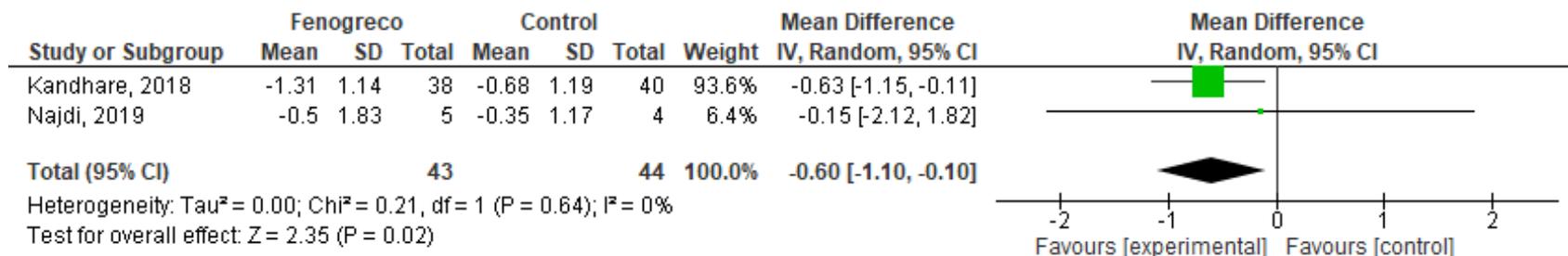


Figura VIII.4.5.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la HbA1c.

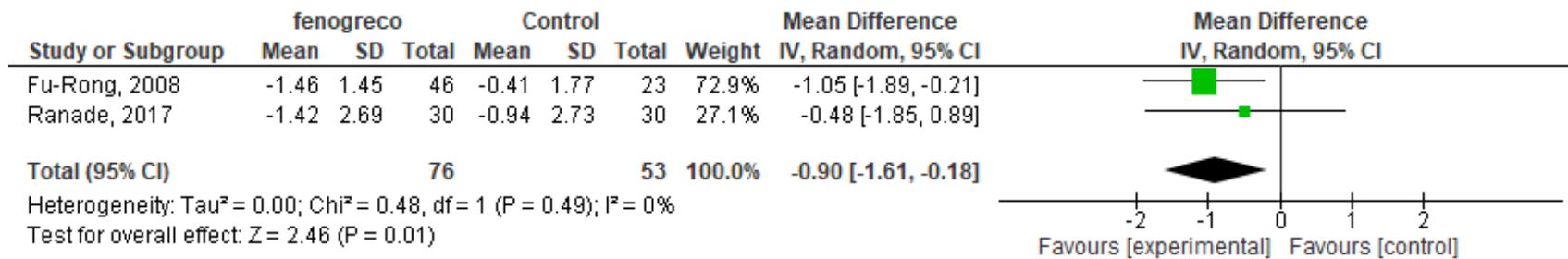


Figura VIII.4.5.2 Efecto de macrodosis (5-10 g) de fenogreco sobre la HbA1c.

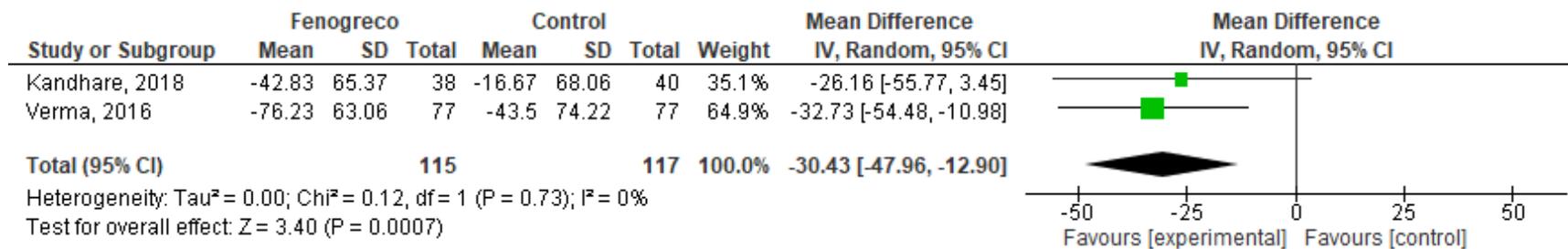


Figura VIII.4.6.1. Efecto de microdosis (1-4.9 g) de fenogreco sobre la glucosa postprandial.

IX DISCUSIÓN

IX. 1 Análisis cualitativo

IX. 1.1 Efecto del fenogreco sobre los niveles de glucosa, HbA1c y glucosa postprandial.

El efecto del consumo del fenogreco en los niveles de glucosa para la presente revisión sistemática se evaluó desde las 4 semanas hasta las 12 semanas y la mayoría de los estudios coinciden que dicha planta tiene efectos hipoglucemiantes, al demostrar una reducción de glucosa, glucosa postprandial y hemoglobina glicosilada. Lo anterior coincide con dos revisiones sistemáticas ^{37, 45} quienes mencionan que hubo mejoría en estos tres parámetros evaluados, además indican que podría ser mejor el efecto en personas diagnosticadas como diabéticas a comparación de individuos con prediabetes.

Respecto a los niveles de glucosa en ayuno, solo Najdi *et al.* ⁴² no obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa, ya que se observó que no hay diferencia en el tamaño del efecto entre el grupo de tratamiento y el grupo control, al cual se le administra glibenclamida con metformina. Esto se complementa con la revisión realizada por Shabil *et al.* ⁴⁰ quienes tampoco encontraron una disminución significativa de los niveles de glucosa en comparación con el grupo control. Otros estudios clínicos, evaluados en la presente revisión sistemática, sí obtienen una diferencia estadísticamente significativa de dicho parámetro. ^{32, 33, 44, 45 y 46}

Por otro lado, respecto a la hemoglobina glicosilada, en el ensayo clínico realizado por Verma *et al.* ³³, se indica que hubo disminución tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo control, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo cual coincide con lo mencionado por Najdi *et al.* ⁴² y que además indica que la disminución no alcanzó los niveles normales de hemoglobina glicosilada. Lo antes mencionado, se contradice con un estudio clínico ⁴⁴ y que se

sustenta con una revisión realizada por Shabil *et al.* ⁴⁰, quienes mencionan una mejora en los niveles de HbA1c.

Finalmente, en la evaluación de la glucosa postprandial realizada por Verma, Fu-Rong y Khandare ^{32, 43, 44} sí se obtiene una diferencia significativa al administrar fenogreco más el hipoglucemiante habitual, pero se contradice con Shabil *et al.* ⁴⁰, quienes, en su ensayo clínico, no obtuvieron una diferencia significativa.

Cabe mencionar, que los estudios de esta revisión sistemática con los que se está realizando la comparación no se realizaron únicamente en individuos con diabetes mellitus tipo 2, sino que además incluyeron en su población a individuos sanos, con prediabetes o con diabetes mellitus tipo 1. Además, no en todos los ensayos clínicos se tiene el mismo placebo como grupo control, y tampoco se administra el fenogreco bajo la misma presentación, razones por las cuales se consideran como factores de discrepancia entre resultados.

IX. 1.2 Efectos adversos del consumo del fenogreco

Cinco de los ensayos clínicos estudiados en la presente revisión sistemática evalúan las consecuencias del consumo del fenogreco (Cuadro VIII.2.2 Efectos secundarios y o adversos del consumo de fenogreco en ensayos clínicos). Dichos ensayos no presentan síntomas significativos que indiquen daño hepático o renal, sin embargo, si se reporta casos de síntomas gastrointestinales, náuseas, e incluso diarrea, los cuales fueron en un menor número de pacientes tratados y dichos efectos desaparecieron a los dos días. Lo anteriormente mencionado coincide con las revisiones sistemáticas realizadas por Neelakantan *et al.* y Gong *et al.* ^{39, 47} quienes, de igual forma, reportan estos efectos en los pacientes a corto plazo, sumando síntomas como olor característico de la orina y del sudor. Además, también se reportan casos de hipoglucemia, los cuales no fueron graves, por lo que el consumo del fenogreco se considera seguro, ya sea de forma individual, o en combinación con otras plantas medicinales o medicamentos. ⁴⁰

IX. 2 Análisis cuantitativo

IX.2.1 Efecto global del fenogreco sobre la concentración de glucosa, HbA1c y glucosa postprandial

Se observaron disminuciones en el efecto global para la glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial, lo cual coincide con lo reportado en las revisiones realizadas por Neelakantan *et al.*, Gong *et al.* y Fakhr *et al.* ^{39, 41, 47} Sin embargo, esta disminución no es tan efectiva para los parámetros de glucosa y HbA1c, por lo que surgiera una evaluación en un periodo más prolongado. Por otro lado, respecto a la glucosa postprandial, dicha disminución obtenida en la presente revisión sistemática se considera de alto valor, puesto que es más notorio en comparación con las revisiones realizadas por Gong *et al.* y Shabil *et al.* ^{39,40}

IX. 2.2 Efecto del fenogreco sobre la concentración de glucosa a lo largo del tiempo.

Se observa una caída gradual de la glucosa a lo largo del tiempo. Esto coincide con Shabil *et al.* ⁴⁰ quienes compararon el efecto en menos de 8 semanas y más de 8 semanas, obteniendo un aumento de este parámetro en el primer caso y una disminución, en el segundo. Paradójicamente se contradice a lo reportado por Neelakantan *et al.* ⁴⁷ quienes hicieron la observación en periodos de menor a 30 días y mayor o igual a 30 días, encontrando que en un periodo menor se obtiene una mayor reducción de la glucosa, mientras que en un periodo mayor hay una disminución pequeña de esta. Lo anterior concuerda con otra revisión realizada por Fakhr *et al.* ⁴¹, quienes de forma semejante realizaron una comparación de tiempo de menor o igual a 4 semanas, de 4-8 semanas y mayor a 8 semanas, obteniendo como resultado una mayor disminución en un periodo de tiempo menor. Cabe mencionar que dichas revisiones muestran un alto valor de heterogeneidad en sus

resultados, considerando como uno de los factores causantes el tipo de población, ya que no se estudio exclusivamente a personas diagnosticadas con DM2.

IX. 2.3 Efecto del fenogreco en la HbA1c y glucosa posprandial a las 12 semanas de su administración.

A las 12 semanas desde que se administró el fenogreco en el grupo de tratamiento, se obtuvo una disminución la HbA1c y de la glucosa postprandial. Por un lado, no se encontró alguna revisión que evalué la hemoglobina glicosilada a través del tiempo. Sin embargo, considerando que la HbA1c es un parámetro que indica los niveles de glucosa a lo largo de tres meses, se sugiere que se realice la medición de este indicador en periodos más prolongados. Con respecto a la glucosa postprandial, sólo se menciona un meta-análisis ⁴⁷ que reporta una disminución mayor en un periodo menor a 30 días, aunque paradójicamente en un periodo mayor la disminución es menor. De cualquier forma, se encuentra relevancia clínica en la disminución de este parámetro.

IX.2.4 Efecto de micro y macrodosis de fenogreco sobre la glucosa, HbA1c y glucosa postprandial.

Para los valores de glucosa se obtiene disminuciones acordes a la dosis utilizada, pues se observa una mayor reducción en este parámetro con la administración de macrodosis. De forma paralela, Neelakantan *et al.* ⁴⁷ estudiaron a tres diferentes dosis, siendo muy semejantes los primeros dos grupos con nuestra revisión sistemática, es decir, el incluye grupos que son <5, de 5-10 y >10 gramos obteniendo reducciones de glucosa progresivas. En otra revisión ⁴¹, se estudian grupos de <1g, 1-10 g y >10 g, obteniendo también reducciones graduales. Lo anterior comprueba que el uso de dosis más grandes tiene efectos hipoglucemiantes más notorios.

En la presente revisión sistemática, se observa que el consumo de una dosis mayor de fenogreco permite efectos más notorios en la HbA1c, sin embargo, no se encontró ninguna otra fuente con la que se pueda comparar dichos datos.

Finalmente, para la glucosa postprandial, en nuestra revisión solo fue posible evaluar el efecto con microdosis obteniendo una reducción importante, Neelakantan *et al.*⁴⁷ evaluó con una dosis similar de menor a 5g, y se obtuvo un efecto menor al reportado en nuestro estudio. El mismo autor, utilizó dosis de 5-10 gramos, que en nuestro estudio consideramos como macrodosis, y obtuvo una reducción similar a este meta-análisis. Finalmente, también estudió la administración de dosis mayores de 10 g, con una reducción más notoria. Con ello, sustenta nuestros resultados de que a mayor dosis se observa un mayor efecto.

Esta revisión sistemática y MA permite determinar que el uso del fenogreco como agente coadyuvante a los fármacos hipoglucemiantes tradicionales, no es clínicamente relevante en los primeros tres meses, que es el tiempo de duración que evaluó este estudio. Sin embargo, si se observa una mejora progresiva conforme la evolución del tiempo y a mayores dosis, sin causar reacciones adversas o efectos secundarios. Se necesitan más estudios que comprueben la disminución de la HbA1c a mayores lapsos de tiempo, ya que este es un parámetro cuyo valor tiene significancia a largo plazo.

Se tienen algunas limitaciones en el presente estudio, por ejemplo, el uso de diferentes fármacos hipoglucemiantes, que, aunque algunos autores si mencionan el fármaco, hay otros que solo hacen referencia a que se trata con medicamento convencional, sin especificar cuál es. Se sugiere continuar con los estudios eliminando gran parte de la heterogeneidad y con mayor tiempo de estudio, para la evaluación del efecto respecto a la DM2, así como también en los efectos adversos, ya que es preciso contar con resultados a largo plazo para determinar si su consumo es seguro en periodos más prolongados.

La presente revisión sistemática y MA permite la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, poniendo a prueba la medicina tradicional, específicamente del fenogreco o alholva que se consume mayoritariamente en países orientales, sin embargo, se ha empezado a popularizar el uso en México. Este descubrimiento significa tratamientos más seguros para los pacientes e incluso, su consumo trae consigo otros beneficios extras que son oportunidades para seguir investigando.

Se destaca la importancia de esta alternativa terapéutica en México, debido a la alta mortalidad estadística a causa de la DM2, si bien se trata de una enfermedad de preocupación global, México se encuentra dentro de los primeros lugares a nivel mundial con mayor casos de padecimientos de dicha enfermedad, por lo que el consumo del fenogreco es una opción de coadyuvante al tratamiento habitual del paciente diabético, y de este modo, disminuir la probabilidad de mortalidad o consecuencias irreversibles, así como también, aumentar la calidad de vida.

Además, la industria farmacéutica tiene un campo de oportunidad en esta planta medicinal, ya que su estandarización para la comercialización en una forma farmacéutica establecida, además de la divulgación de sus efectos, permitiría un beneficio económico.

Se sugiere la continua investigación de esta planta medicinal y sus efectos en periodos más prolongados y con dosis más estandarizadas, así mismo, realizar la monitorización de los efectos adversos y/o secundarios durante tiempos más largos para asegurar el consumo del fenogreco.

X. CONCLUSIONES

Los hallazgos presentados en nuestra revisión sistemática y meta-análisis sugieren un efecto benéfico del consumo del fenogreco sobre los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada y glucosa postprandial se ven reflejados a mayor dosis y en un periodo de tratamiento largo, del mismo modo, dado que no presento ningún efecto secundario o adverso, su consumo es seguro, lo cual lo hace un buen candidato para su uso como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ya que en comparación con otros medicamentos hipoglucemiantes tradicionales, este no refleja signos que sugieran daños hepáticos o renales.

XI. REFERENCIAS

1. Mediavilla JB. La diabetes mellitus tipo 2. *Med integral*. 2002; 39 (1): 25-35.
2. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. [Internet].; 2022 [Citado 02 Abril 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. Lozano JA. Diabetes Mellitus. *Offarm*. 2006; 25(10): 66-78.
4. Pollak CF. Resistencia a la insulina: Verdades y controversias. *Rev. Med. Clin Condes*. 2016; 27 (2): 171-178.
5. Barahona SR, Aguilera LA, Fernández RJ. Resistencia a la insulina ¿para qué nos sirve conocerla?. [Internet] Diabetes. [Citado 29 Enero 2024]. Disponible en: https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/01_Resistencia_Insulina_08-OK.pdf
6. Rojas de PE, Molina R, Rodriguez, C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012; 10 (1): 7-12.
7. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
8. Torrades S. Diabetes mellitus tipo 2. *Offarm*. 2006; 25(5): 96-101.
9. Gonzalez ES, Mena BH, Galiana I. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine*. 2008; 10(17): 1091-101. DOI: 10.1016/S0211-3449(08)73212-0
10. Wiebe JC, Wagner AM, Mogollon FJ. Genética de la diabetes mellitus. *Nefrogenética*. 2011; 2(1): 1-119. DOI: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10918
11. Contreras ZM. Disfunción beta pancreática. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab*. 2008; 6 (3): 1-5.
12. Secretaria de Salud. En México, 12.4 millones de personas viven con diabetes. [En línea].; 2022 [citado 02 Abril 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/547-en-mexico-12-4-millones-de-personas-viven-con-diabetes?idiom=es>

13. INEGI. Comunicado de prensa Num. 657722. [En línea]; 2022 [citado 02 Abril 2023] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_DI_ABETES2022.docx.
14. Carrera CB, Martínez JM, Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo insulin resistance-secretion deficit. *Nutr. Hosp* [Internet]. 2013 [Citado 14 ene 2024]; 28 (2): 78-87. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000800012&lng=es.
15. Perez BF. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Clin Condes*. 2009; 20 (5):565-571.
16. Martínez JS, Torres PD, Juárez MO. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Rev. Fac. Med*. 2012; 56 (1): 05-18.
17. Cano R, Villalobos M, Aguirre M, Corzo G, Ferreira A, Medina M, et al. De la obesidad a la diabetes: la insulino-resistencia es un mecanismo de defensa tisular y no una enfermedad. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab*. 2017; 15 (1): 20-28.
18. Padhi S, Kumar NA, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug bases therapeutics. *Biomed. Pharmacother*. 2020; 131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
19. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment Standards of Care in Diabetes. 2024; 47 (1): S158-S178. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
20. Vazquez MC. Nuevos mecanismos en los efectos antidiabéticos de la metformina [En línea]. España: SED; 2023 [Acceso 29/05/2024] Disponible <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/nuevos-mecanismos-en-los-efectos-antidiabeticos-de-la-metformina/>
21. Luengo TM. Plantas medicinales con actividad hipoglucemiante. *Offarm*. 2006; 25 (5): 82-88.
22. Suksomboon N, Poolsup N, Boonkaew S, Suthisisang CC. Meta-analysis of the effect of herbal suplemento n glycemic control in type 2 diabetes. *J*

- Ethnopharmacol. 2011; 137 (2011): 1328-1333. DOI: :10.1016/j.jep.2011.07.059
23. Guilherme SA, Batista AM, Nunes SA, Barreto PD, Ferreira SF, Andrade B, et al. Effect of saffron and fenugreek on lowering blood glucosa: A systematic review with meta-analysis. *Phytother Res.* 2023; 37 (5):2092-2101. DOI: 10.1002/ptr.7817.
24. Ruwali P, Pandey N, Jindal K. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): Nutraceutical values, phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological overview. *S. African J. Bot.* 2022; 151: 423-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.04.014>
25. Salarbashi D, Bazeli J, Fahmideh-Rad E. Fenugreek seed gum: Biological properties, chemical modifications, and structural analysis- A review. *Int J Biol Macromol.* 2019; 138: 386-393. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.006.
26. Peter K. *Handbook of Herbs and Spices.* Handbook. 2nd ed. Philadelphia: Woodhead Publishing; 2012. 286-298.
27. Singh N, Yadav SS, Kumar S, Narashiman B. Ethnopharmacological, phytochemical and clinical studies on Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Food Bioscience.* 2022; 46:1-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101546>
28. Preedy V, Watson RR, Patel V. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention.* London: ELSEVIER; 2011. 469-478.
29. Rashid R, Ahmad H, Ahmed Z, Rashid F, Khalid N. Clinical investigation to modulate the effect of fenugreek polysaccharides on type-2 diabetes. *Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre.* 2019; 19: 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2019.100194>
30. Marzouk M, Soliman A, Omar TY. Hypoglycemic and antioxidative effects of fenugreek and termis seeds powder in streptozotocin-diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):559-65.
31. Kim J, Noh W, Kim A, Choi Y, Sik YK. The effect of fenugreek in type 2 diabetes and prediabetes: A systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (18): 13999. DOI: 10.3390/ijms241813999
32. Lu FR, Shen L, Qin Y, Gao L, Li H, Dai Y. Clinical observation on trigonella foenum-graecum L. total saponins in combination with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med.* 2008;14(1):56-60. DOI: 10.1007/s11655-007-9005-3.
33. Verma N, Usman K, Patel N, Arvind J, Dhakre S, Swaroop A, Bagchi M, et al. A multicenter clinical study to determine the efficacy of a novel fenugreek seed (*Trigonella foenum-graecum*) extract (Fenfuro) in patients with type 2 diabetes. *Food Nutr Res.* 2016; 60: 32382. DOI: 10.3402/fnr.v60.32382.
34. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N, Grupo MINCIR. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp.* 2013; 91(3): 149-155. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.07.009
35. Page M, McKenzie J, Bossuyt, P, Boutron, I, Hoffmann T, Mulrow C. *et. al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(9):790-799. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
36. Letelier LS, Manríquez JM, Rada GG, Revisión sistemática y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia?. *Rev. Med. Chile* 2005; 133 (2): 246-249. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000200015>
37. Perdomo GH. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *RUC.* 2015; 24 (1): 28-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.03.005>
38. Fernández-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondán A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de metaanálisis. *Acta Med Peru.* 2019; 36(2): 157-69.
39. Gong J, Fang K, Dong H, Wang D, Hu M, Lu. Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: A meta-analysis. *J Ethnopharmacol.* 2016; 194:260-268. DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.003

40. Shabil M, Bushi G, Bodige P, Sagar P, Prasad B, Padhi B, Khybchandani J. Effect of Fenugreek on Hyperglycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(2): 1-14. DOI:10.3390/medicina59020248.
41. Fakhr L, Chehregosha F, Zarezadeh M, Chaboksafar M, Tarighat-Esfanjani, A. Effects of fenugreek supplementation on the components of metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res* 2023; 187: 1-13. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106594.
42. Najdi RA, Hagraas MM, Kamel FO, Magadmi RM. A randomized controlled clinical trial evaluating the effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) versus glibenclamide in patients with diabetes. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1594-1601. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.34.
43. Ranade M, Mudgalkar N. A simple dietary addition of fenugreek seed leads to the reduction in blood glucose levels: A parallel group, randomized single-blind trial. *Ayu*. 2017;38(1-2):24-27. DOI: 10.4103/ayu.AYU_209_15.
44. Kandhare AD, Rais N, Moullick N, Deshpande A, Thakurdesai P, Bhaskaran S. Efficacy and safety of herbal formulation rich in standardized fenugreek seed extract as add-on supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus on sulfonylurea therapy: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Pharmacogn Mag*. 2018; 14(57), S393-S402. DOI: https://doi.org/10.4103/pm.pm_260_18
45. Khlifi S, Ben HJ, Ben H, Abaza H, Karmous I, Abid A, et al. Antioxidant, Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of *Trigonella foenum-graecum* Seeds. *Int J Pharmacol*. 2016; 12: 394-400. DOI: 10.3923/ijp.2016.394.400
46. Hadi A, Arab A, Hajianfar H, Talaei B, Miraghajani M, Babajafari S, et al. The effect of fenugreek seed supplementation on serum irisin levels, blood pressure, and liver and kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus: A parallel randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020; 49:102315. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102315.

47. Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr J.* 2014; 18;13:7. DOI: 10.1186/1475-2891-13-7.

XII. ANEXOS

Anexo XII.1 Lista de cotejo PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	1
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	3
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	3
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	24
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	24
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	24
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de	25

		manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	24
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.	24
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	26
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	25
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	26
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	26

	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	26,27
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	27
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	NA
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	27
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	NA
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	28
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	65
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	31-33
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	37
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	31-34

Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	36
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	38-48
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	NA
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	NA
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	35-37
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	NA
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	49-53
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	53
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	53
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	53
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	NA
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	NA

	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	NA
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	NA
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	NA
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	NA

Anexo XII.2 Artículos de texto completo revisados que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

Número	Referencia	Razón de exclusión
1	Geberemeskel GA, Debebe YG, Nguse NA. Antidiabetic Effect of Fenugreek Seed Powder Solution (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.) on Hyperlipidemia in Diabetic Patients. <i>J Diabetes Res.</i> 2019: 8507453. DOI: 10.1155/2019/8507453	No existe grupo control
2	Sharma RD. Effect of fenugreek seeds and leaves on blood glucose and serum insulin responses in human subjects. <i>Nutr Res.</i> 1986; 6 (12): 1353-1364. DOI: 10.1016/S0271-5317(86)80020-3	No existe grupo control
3	Raghuram TC, Sharma RD, Sivakumar B, Sahay BK. Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients. <i>Phytpther Res.</i> 1994; 8 (2): 83-86. DOI: 10.1002/ptr.2650080206	No existe grupo control
4	Hassani SS, Fallahi Arezodar F, Esmaeili SS, Gholami-Fesharaki M. Effect of Fenugreek Use on Fasting Blood Glucose, Glycosylated Hemoglobin, Body Mass Index, Waist Circumference, Blood Pressure and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trials. <i>Galen Med J.</i> 2019; 8: e1432. DOI: 10.31661/gmj.v8i0.1432	No existe grupo control
5	Losso JN, Holliday DL, Finley JW, Martin RJ, Rood JC, Yu Y, Greenway FL. Fenugreek bread: a treatment for diabetes mellitus. <i>J Med Food.</i> 2009;12(5):1046-9. doi: 10.1089/jmf.2008.0199.	No existe grupo control
6	Sharma RD, Raghuram TC. Hypoglycaemic effect of fenugreek seeds in non-insulin dependent diabetic subjects. <i>Nutr Res.</i> 1990; 10(7): 731-739. DOI: 10.1016/S0271-5317(05)80822-X	No existe grupo control
7	Sharma RD, Sakar A, Hazara DK, Mishra B, Singh JB, Sharma SK. et al. Use of Fenugreek seed powder in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus. <i>Nutr Res.</i> 1996; 16(8): 1331-339. DOI: https://doi.org/10.1016/0271-5317(96)00141-8	El grupo control son pacientes sanos

8	Elsaadany MA, Altwejry MH, Zabran AR, Alshuraim AS, Alshaia AW, Abuzaid IO, et al. Curr Nutr Food Sci. 2022; 18 (2): 231-237. DOI: 10.2174/1573401317666210706121806	No existe grupo control
---	--	-------------------------