



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
Biología**



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

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIÓLOGA  
PRESENTA  
Yolanda Ramos Hernández**

**Directora:** Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez  
**Asesor:** Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez  
**Asesor:** Dr. Edelmiro Santiago Osorio

Ciudad de México, 2022



# CONTENIDO

**I. MARCO TEÓRICO**

**II. PROBLEMA**

**III. OBJETIVO**

**IV. MÉTODO**

**V. RESULTADOS**

**VI. ANÁLISIS**

**VII. CONCLUSIONES**

**VIII. REFERENCIAS**



# I. Revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas (RS) son estudios secundarios que buscan responder una pregunta de investigación.

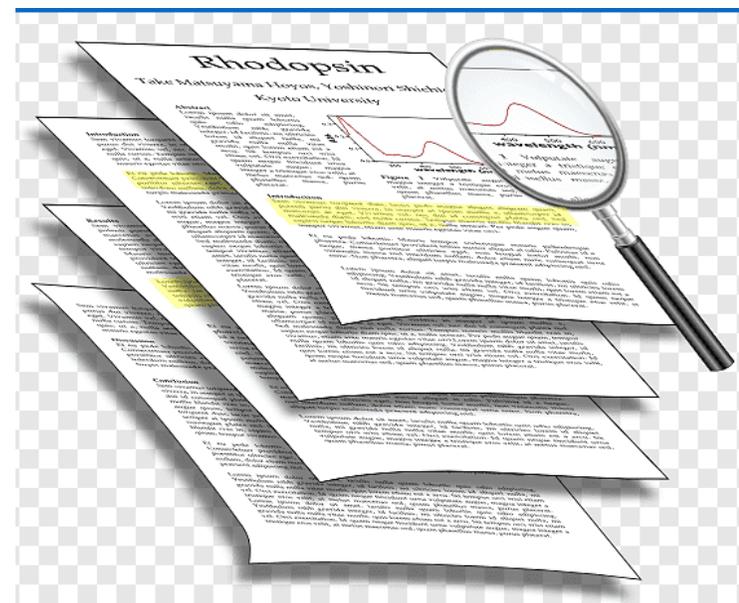
## Acrónimo PICO:

**Población:** definición precisa de un grupo de participantes

**Intervención:** Informar dosis, frecuencia y duración del tratamiento

**Comparación:** Informar la intervención del grupo control.

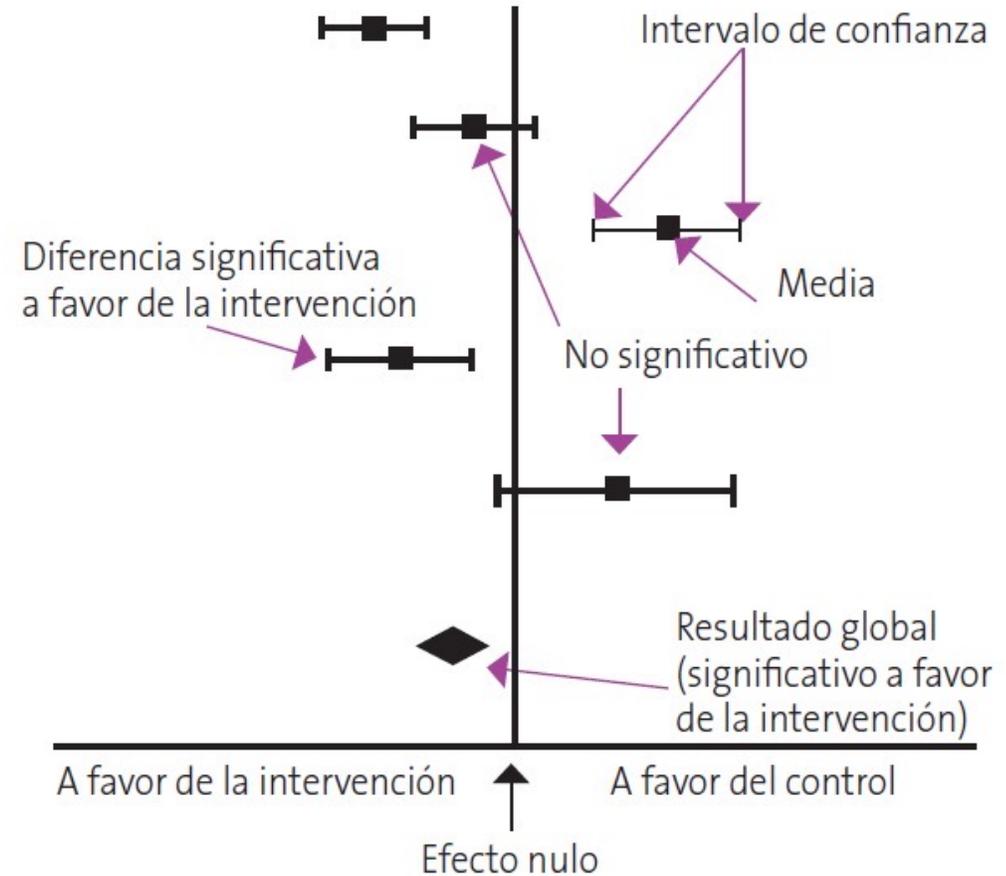
**Outcome:** Los resultados de la intervención que se evalúa





# I. Meta-análisis

Combinar mediante modelos estadísticos los resultados de diferentes estudios que han dado respuesta a una misma pregunta de investigación.



Forest Plot

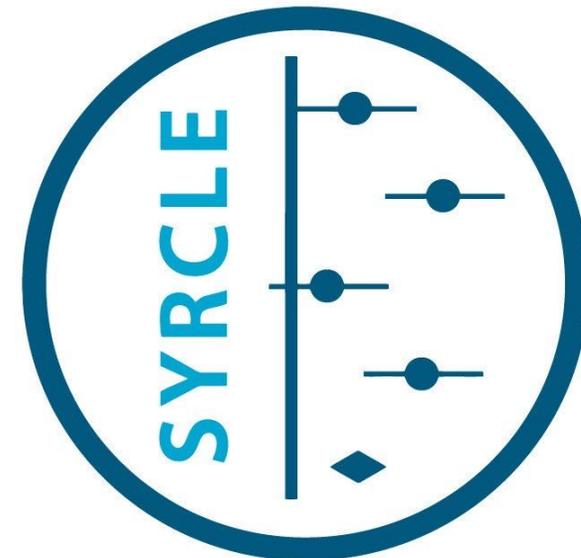


# I. Sesgo

Los sesgos son errores sistemáticos o desviaciones de la verdad en los resultados que puede llevar a subestimar o sobrestimar el efecto de una intervención.

Para estudios de animales se ocupa la herramienta RoB de SYRCLE.

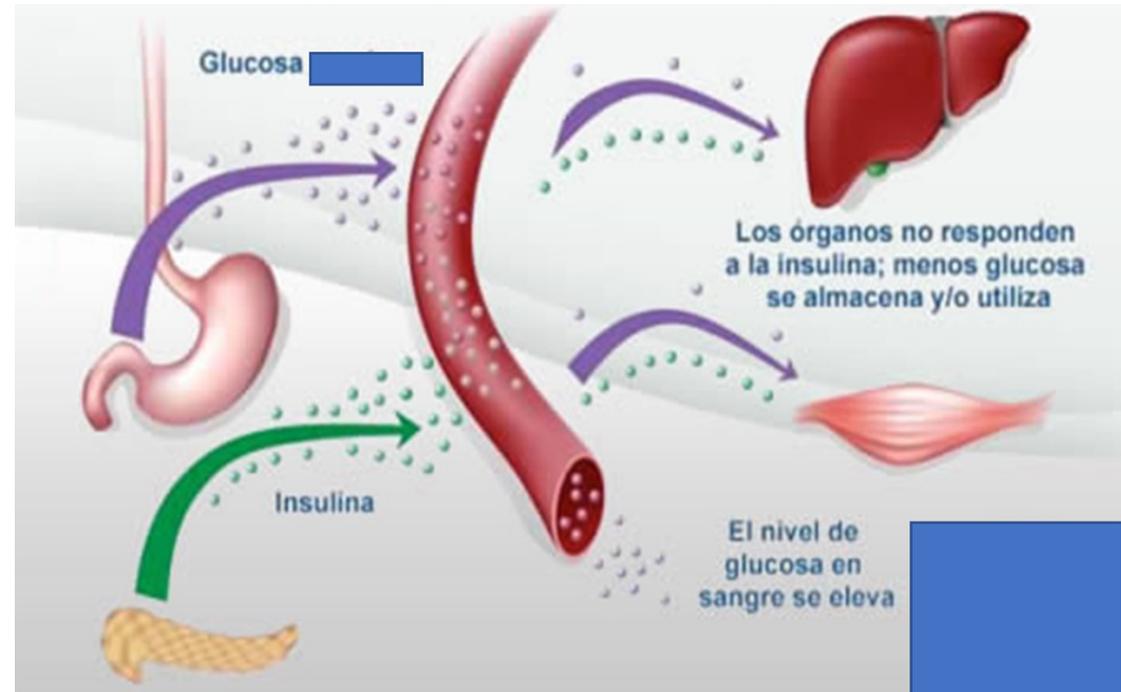
Consta de 10 dominios que tienen como objetivo obtener información sobre las características del ensayo que son relevantes para el riesgo de sesgo





# I. Diabetes mellitus

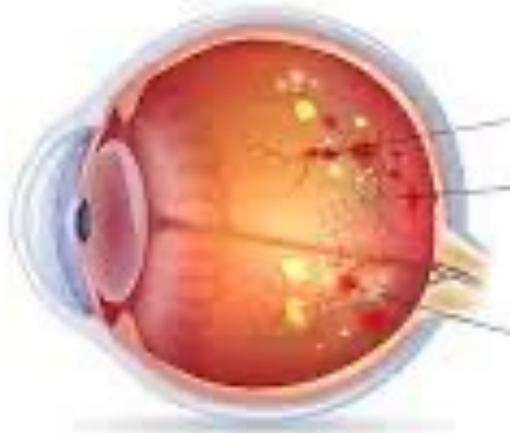
La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Diabetes Mellitus como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce la insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.



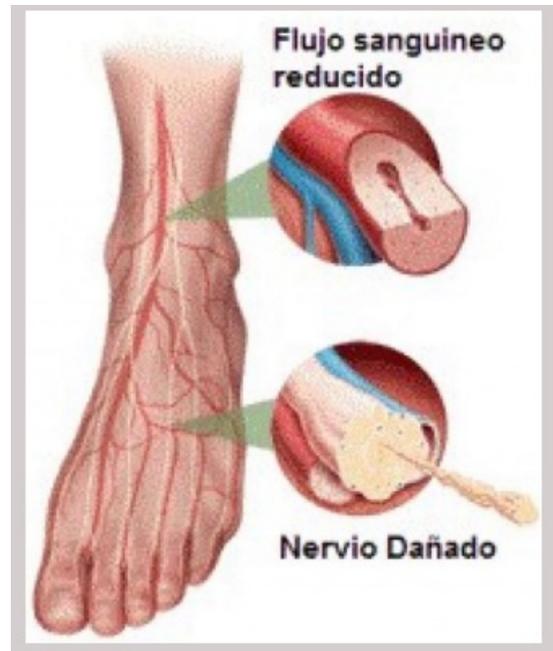


# I. Complicaciones

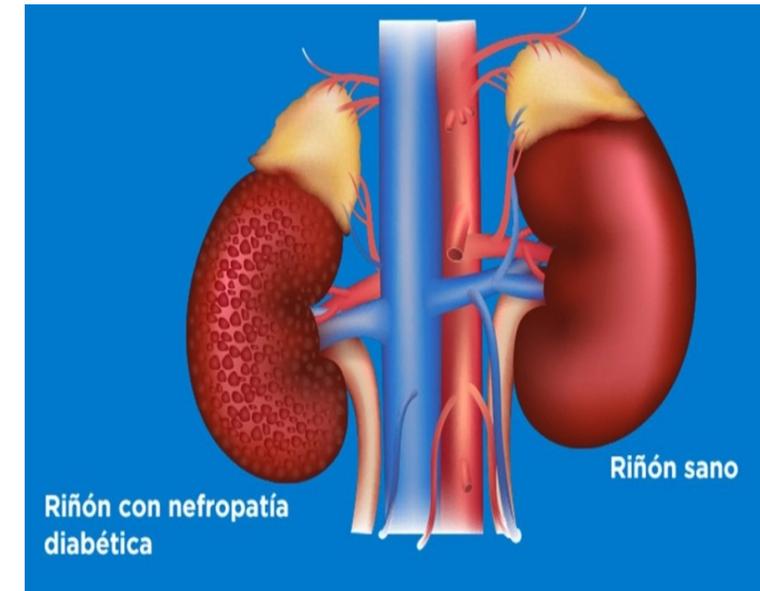
Retinopatía  
Diabética



Neuropatías



Nefropatía  
diabética





# I. Diabetes Mellitus tipo 2

1. Predisposición genética
2. Obesidad
3. Factores ambientales



Resistencia a la insulina

Fallo de islotes pancreáticos



Aumento de:

- Triglicéridos
- Colesterol
- LDL
- VLDL

Disminución:

- HDL



# I. Tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento no farmacológico:

- ✓ Modificación en la dieta
- ✓ Ejercicio físico
- ✓ Sueño reparador



Tratamiento farmacológico:

- ✓ Biguanidas (merfotmina)
- ✓ Sulfonilureas (glibenclamida)





# I. Tratamiento Natural

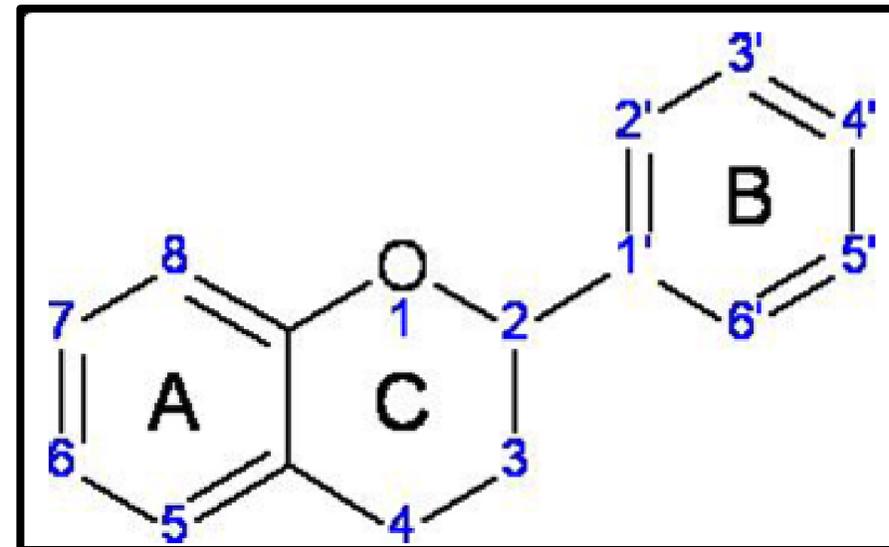
- Se estima en el 60% de la población a nivel mundial.
- Se basa principalmente en plantas y frutos comestibles.





# I. Flavonoides

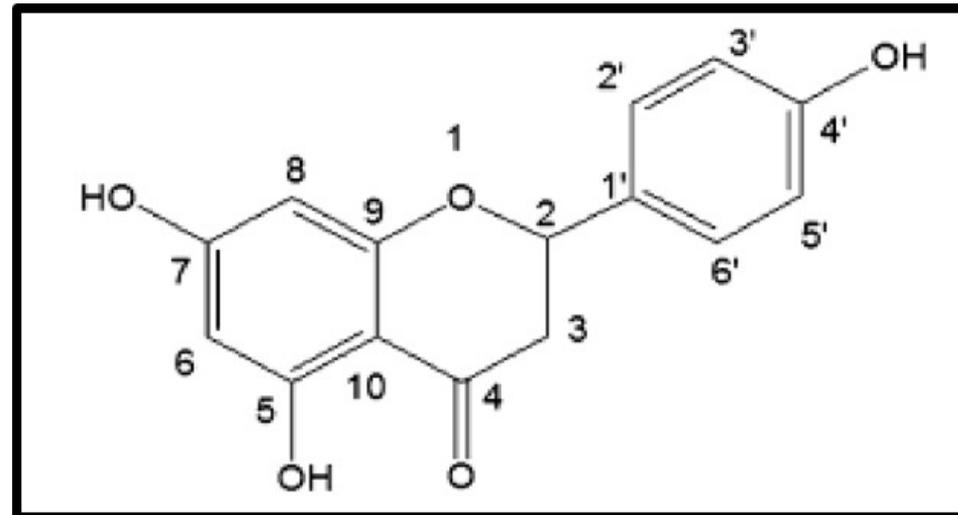
- Los flavonoides reciben su nombre de la palabra latina flavus, que significa amarillo, son abundantes en las plantas.
- Tienen una función importante en la agricultura, la industria química y farmacéutica.
- Se comercializan como remedios antiinflamatorios y antiespasmódicos





# I. Naringenina

La naringenina es el flavonoide primario, presente en la toronja, naranja, cáscara de limón y limas.





# I. Antecedentes

Autor año	Objetivo	Conclusiones
Wu et al. 2022	Evaluar el efecto hipoglucemiante de 5 flavonoides(naringenina, kaempferol, puerarina, baicaleína y luteolina) que se encuentran en hierbas chinas en ratas diabéticas.	Los 5 flavonoides administrados por vía oral, disminuyen los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas
Viswanatha et al. 2022	Conocer los beneficios terapéuticos de la naringina en varios trastornos cardiovasculares usando evidencia preclínica.	Disminuyen los valores de, LDL, colesterol, triglicéridos, y aumenta HDL



## II. Problema

### Pregunta de Investigación:

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

**P:** Modelos animales de diabetes tipo 2

**I:** Tratados con naringenina

**C:** Control (sin tratamiento)

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



# III. Objetivo

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



## IV. Método

### Criterios de inclusión

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

### Criterios de exclusión

#### Estudios:

- En humanos.
- En los que se combinó naringenina con otros compuestos.
- Se administrarán compuestos derivados de naringenina.
- Se ocupó extracto de planta.
- Sin un grupo de control.
- Administración vía intraperitoneal.



## IV. Método

Estrategia de búsqueda: PubMed, Scopus, Web of science, Sciencedirect, LILACS, SciELO y TesiUNAM.

Palabras clave: Naringenin, diabetes mellitus type 2, animal



Selección de estudios: Se realizó la búsqueda por dos investigadoras (IAS y YRH), las discrepancias fueron resueltas por un tercero (VMMN). La búsqueda se realizó el periodo que comprende del 23 agosto y 12 de septiembre de 2021.



Todo fue reportado en el diagrama PRISMA.



## IV. Método

Extracción de datos: Creación de bases de datos por duplicado con nombre de los autores, título y año de publicación.



Riesgo de sesgo: Se evaluó la calidad de cada estudio que se incluirá en la RS por medio de la herramienta SYRCLE



Análisis estadístico y síntesis de datos: El MA se realizó con la versión 5.4.1 del programa *Review Manager (RevMan)*. Los resultados se presentaron por medio de gráficas “Forest plot”.



Identificación

Registros identificados en las bases de datos N = 183

Pubmed n= 10  
Scopus n = 74  
Web of science n = 3  
Scienccidiret n=42  
LILACS n=41  
SciELO n= 9

Registros adicionales identificados a través de otras fuentes

N = 4  
TESIUNAM =4

# V. Resultados

Revisión

Artículos tras eliminar duplicados  
(n = 131)

Artículos examinados  
(n = 131)

Artículos excluidos después de revisar título/resumen  
(n = 78)

Elegibilidad

Artículos completos analizados para decidir su elegibilidad  
(n = 53)

Artículos excluidos  
(N= 36)

Otros parámetros	9	Revisión	2
Extracto de planta	8	Insilico	1
Otro tema	3	Otra molécula	1
Otro modelo	3	in vitro	1
Vía de administración intraperitoneal	3	No encontrado	1
Combinación de molécula	2	Retirado	1

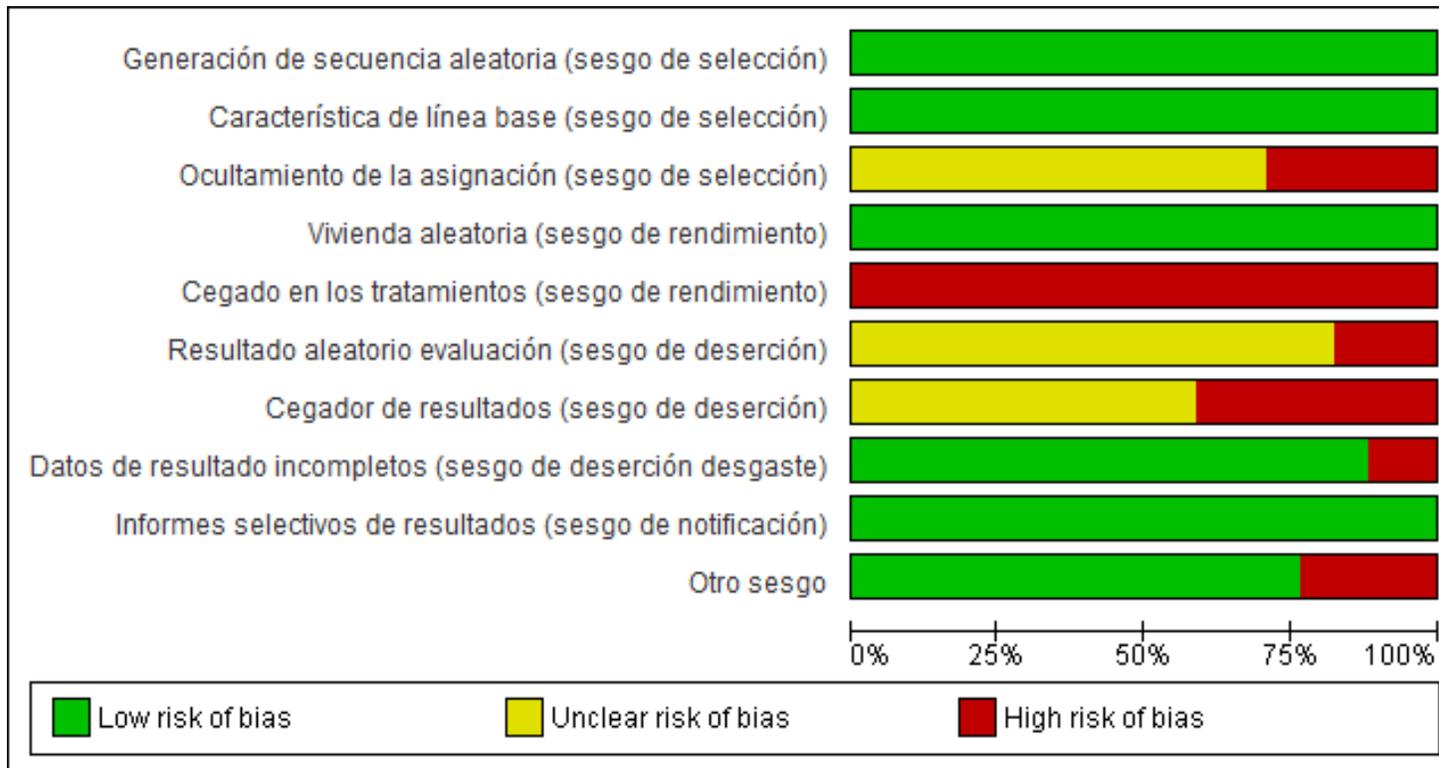
Inclusión

Estudios incluidos para su análisis cualitativo  
(n = 17)

Estudios incluidos para su análisis cuantitativo  
(n = 9)



## V. Gráfico de riesgo de sesgo presentado como porcentaje.



58 % Bajo riesgo de sesgo  
22 % Poco claro  
20 % Alto riesgo



# V. Riesgo de sesgo

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

V.1 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de estudios en animales.





# V. Características de los estudios incluidos en la RS

17 Artículos cubrieron los criterios de elegibilidad

Tamaño de muestra n= 5 a n=10

Todos los estudios se mide glucosa:  
Dosis de naringenina: 2 mg hasta 100 mg  
Duración de tratamiento: 5 días a 10 semanas.  
La dosis que se ocupó principalmente fue de 50 mg (12 artículos)

Parámetro	Número de estudios
Colesterol y Triglicéridos	9
HDL	8
LDL	7
Insulina y VLDL	5
Hb1Ac	2



## V. Síntesis de los estudios (Revisión sistemática)

Parámetro	Dosis de Naringenina (mg/kg)	Tiempo de tratamiento (semanas)	Menor disminución	Dosis de Naringenina (mg/kg)	Tiempo de tratamiento (semanas)	Mayor disminución
Glucosa	20	8	16 mg/dl	10	10	460 mg/dl
HbA1c	50	3	4 %	100	8	8 %
Colesterol	50	5 días	3 mg/dl	10	10	290 mg/dl
Triglicéridos	50	5	2 mg/dl	10	10	190 mg/dl
LDL	50	5	1 mg/dl	100	6	109 mg/dl
VLDL	2 100	6 6	6 mg/dl	10	10	25 mg/dl



## V. Síntesis de los estudios (Revisión sistemática)

Parámetro	Dosis de Naringenina (mg/kg)	Tiempo de tratamiento (semanas)	Menor aumento	Dosis de Naringenina (mg/kg)	Tiempo de tratamiento (semanas)	Mayor aumento
Insulina	100	6	1 pmol/ml	100	6	48 pmol/ml
HDL	50	3	5 mg/dl	50	5	53 mg/dl

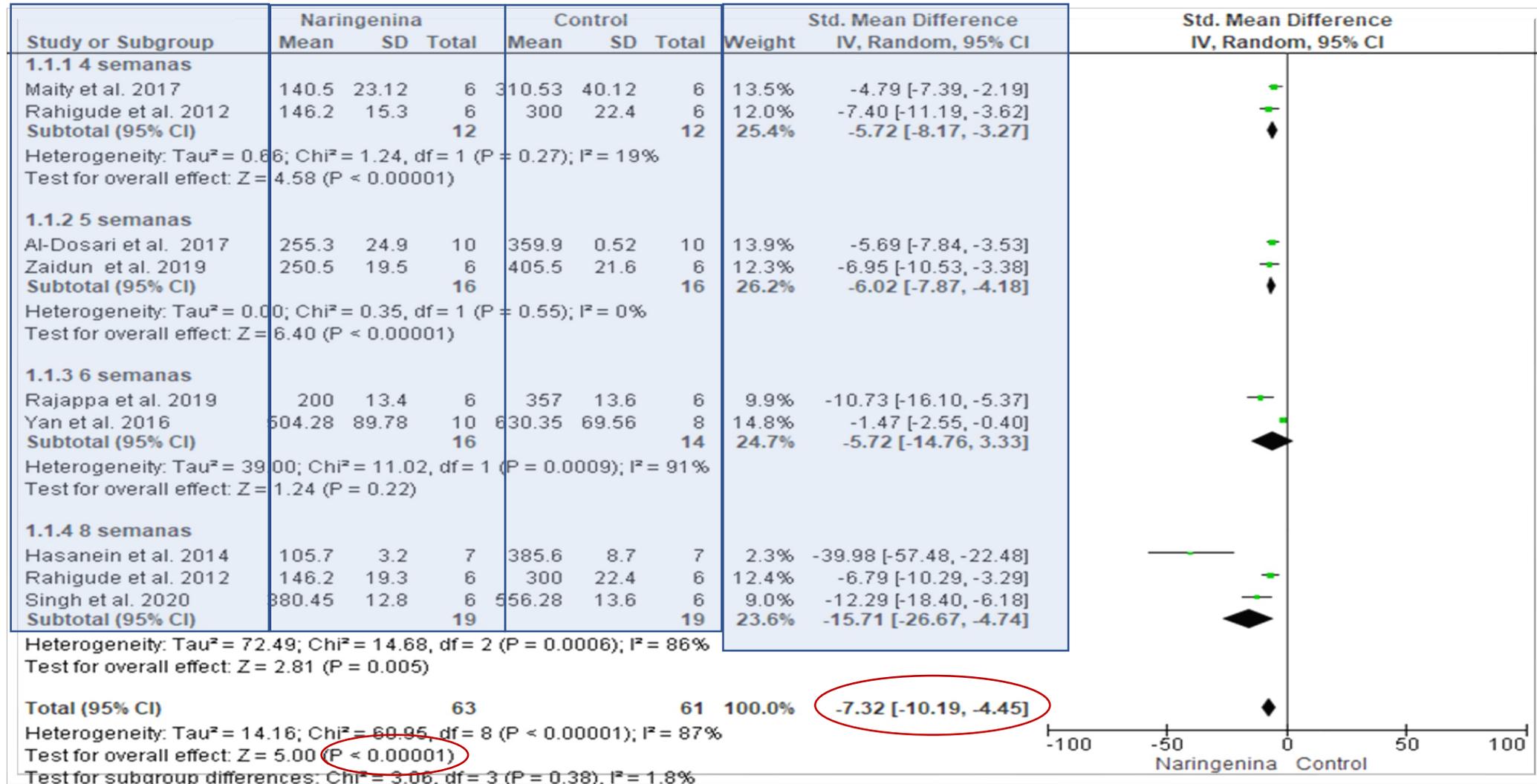


## V. Síntesis de análisis cuantitativo

**Nueve estudios cumplieron los criterios para el meta-análisis:**

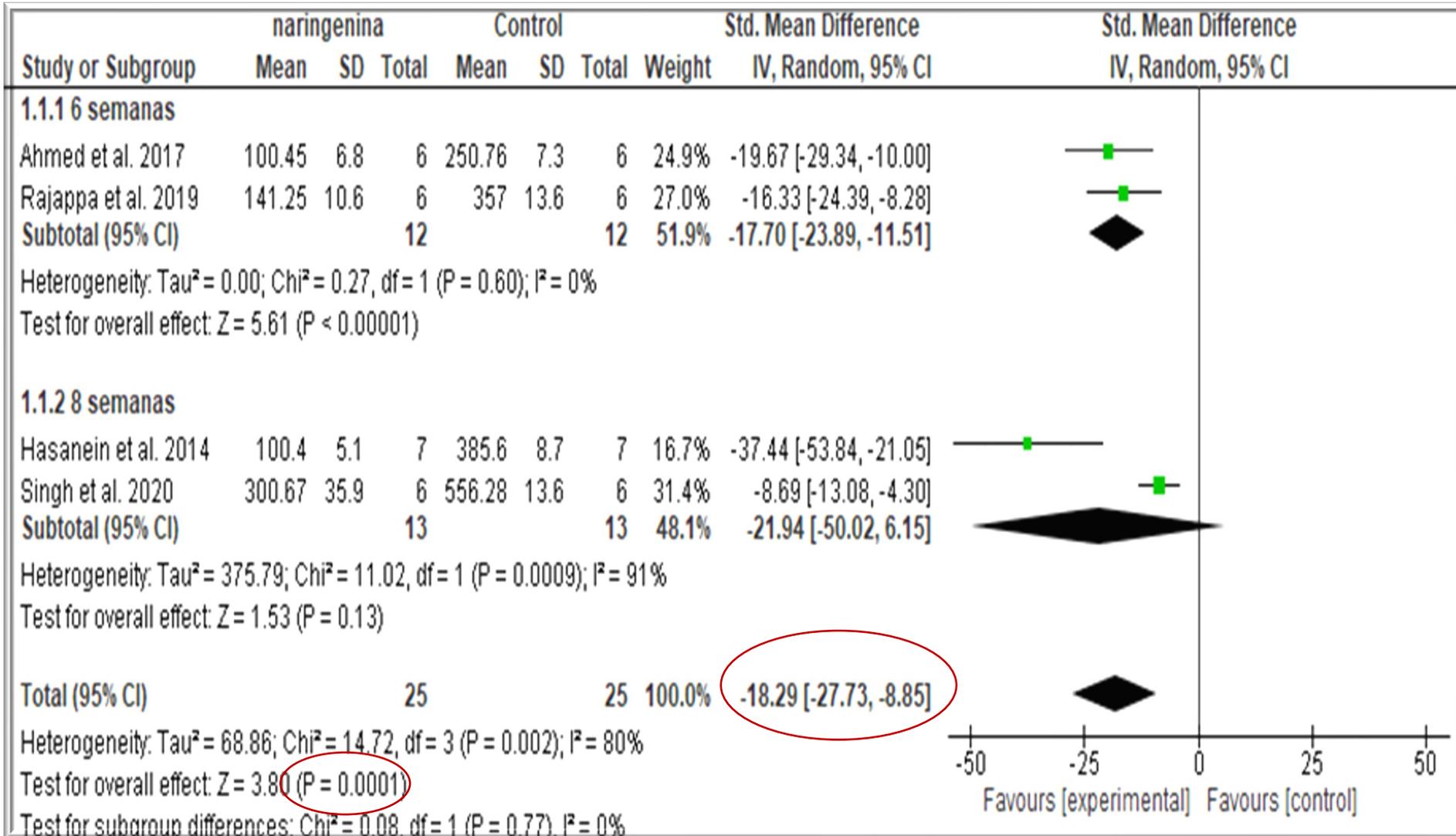
- Ocho para la dosis de 50 mg/kg en 4,5,6 y 8 semanas de tratamiento.
- Cuatro para la dosis de 100 mg/kg en 6 y 8 semanas de tratamiento.
- Dos para los valores de insulina, triglicéridos, colesterol, LDL, HDL, VLDL en dosis de 100 mg y 6 semanas de tratamiento

## V. Efecto de la naringenina (50 mg/kg) sobre la glucosa en animales diabéticos.



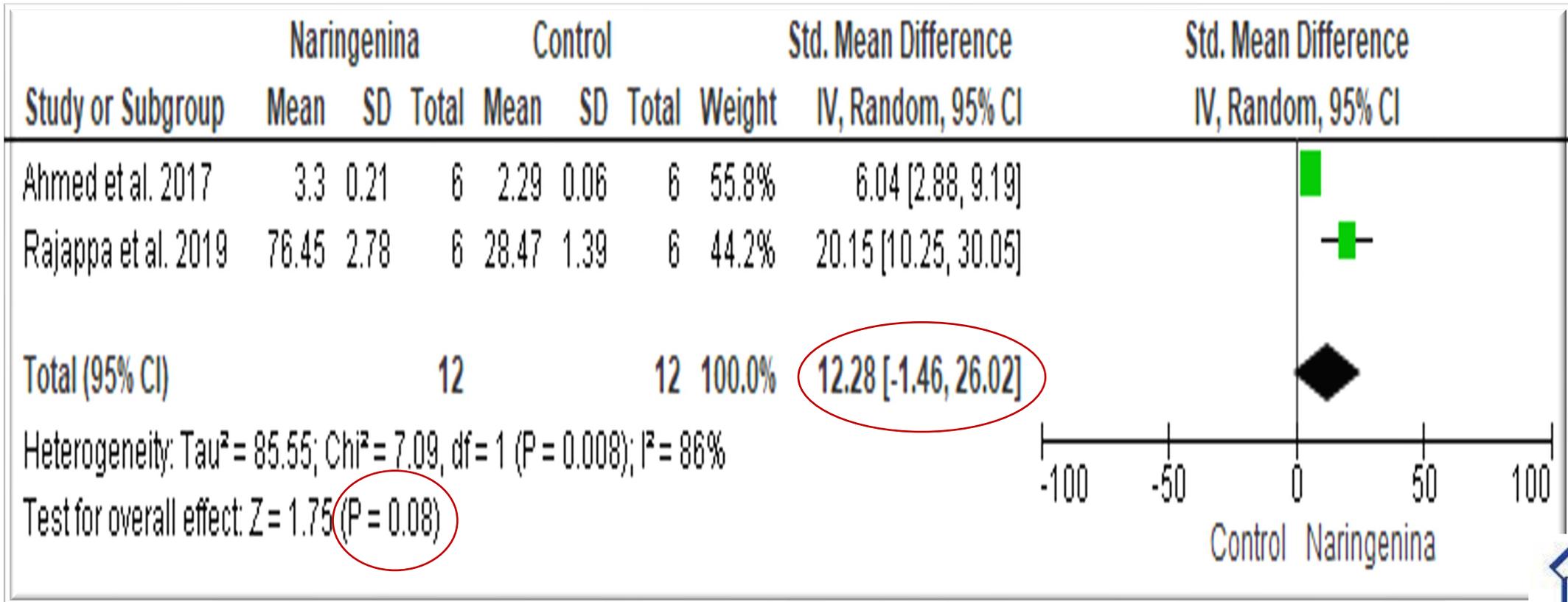


## V. Efecto de la naringenina (100 mg/kg) sobre la glucosa en animales diabéticos.



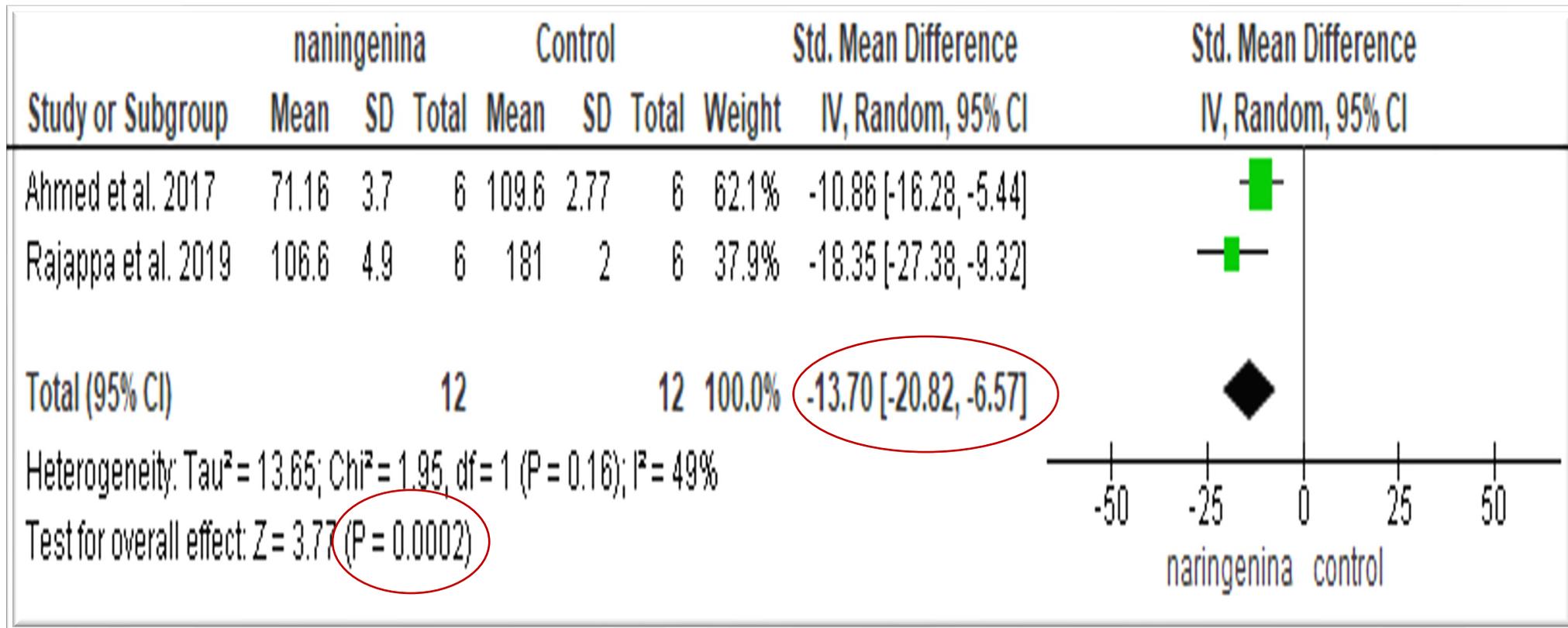


## V. Efecto de naringenina sobre la concentración de insulina en animales diabéticos.



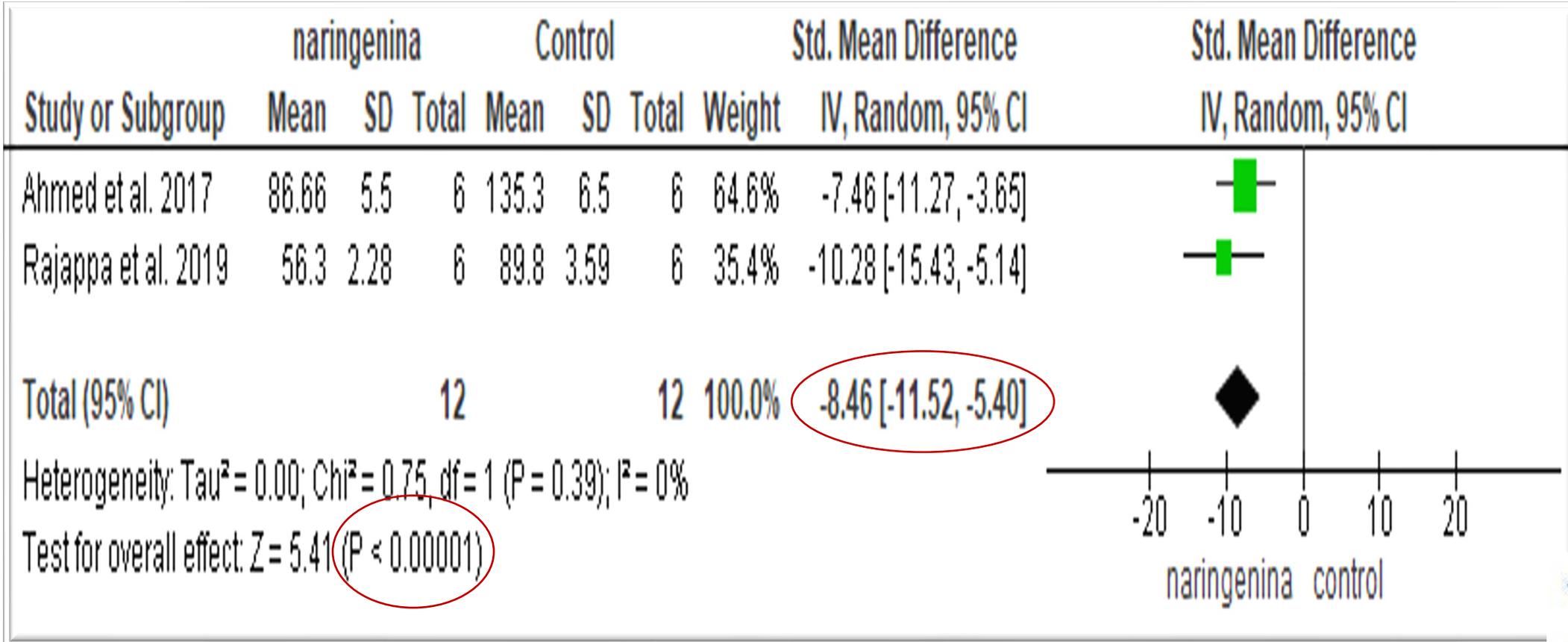


## V. Efecto de la naringenina sobre el valor de colesterol en animales diabéticos.



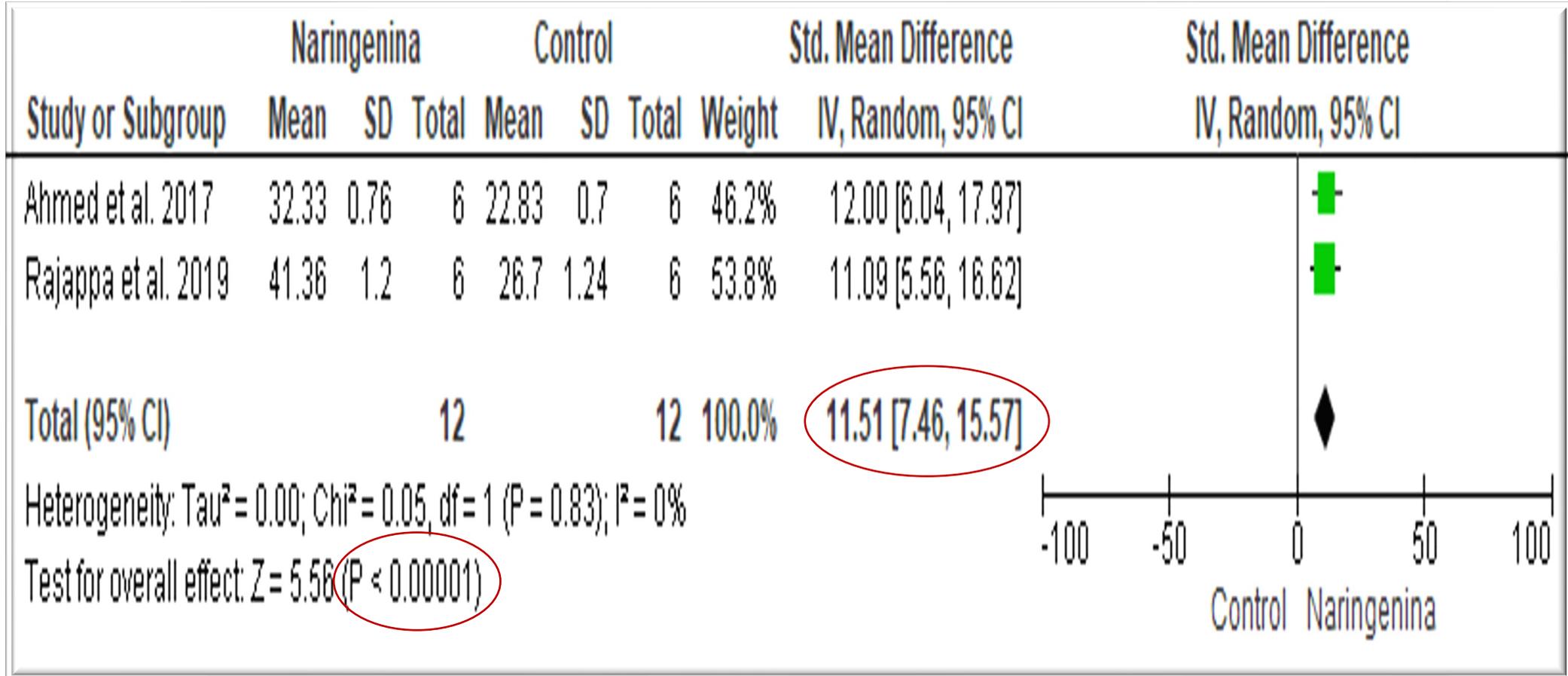


## V. Efecto de la naringenina sobre el valor de triglicéridos en animales diabéticos.



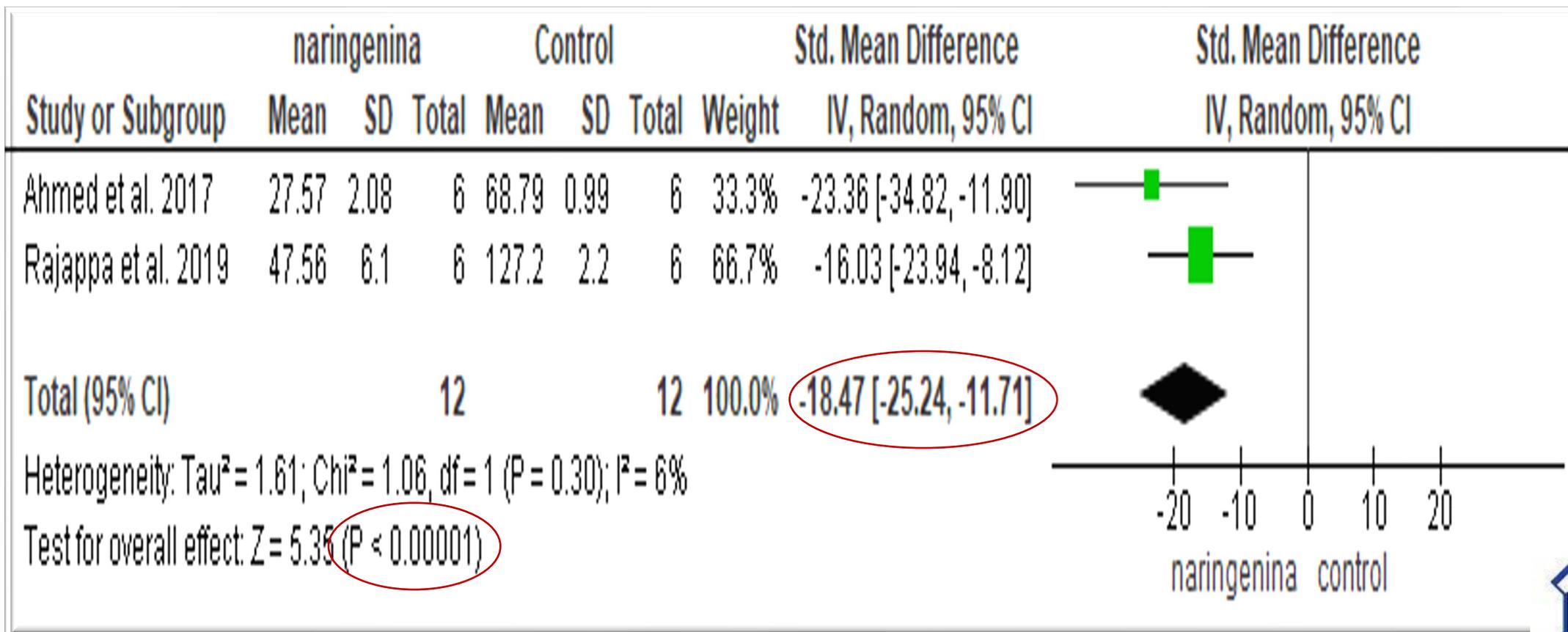


## V. Efecto de la naringenina sobre el valor de HDL en animales diabéticos.



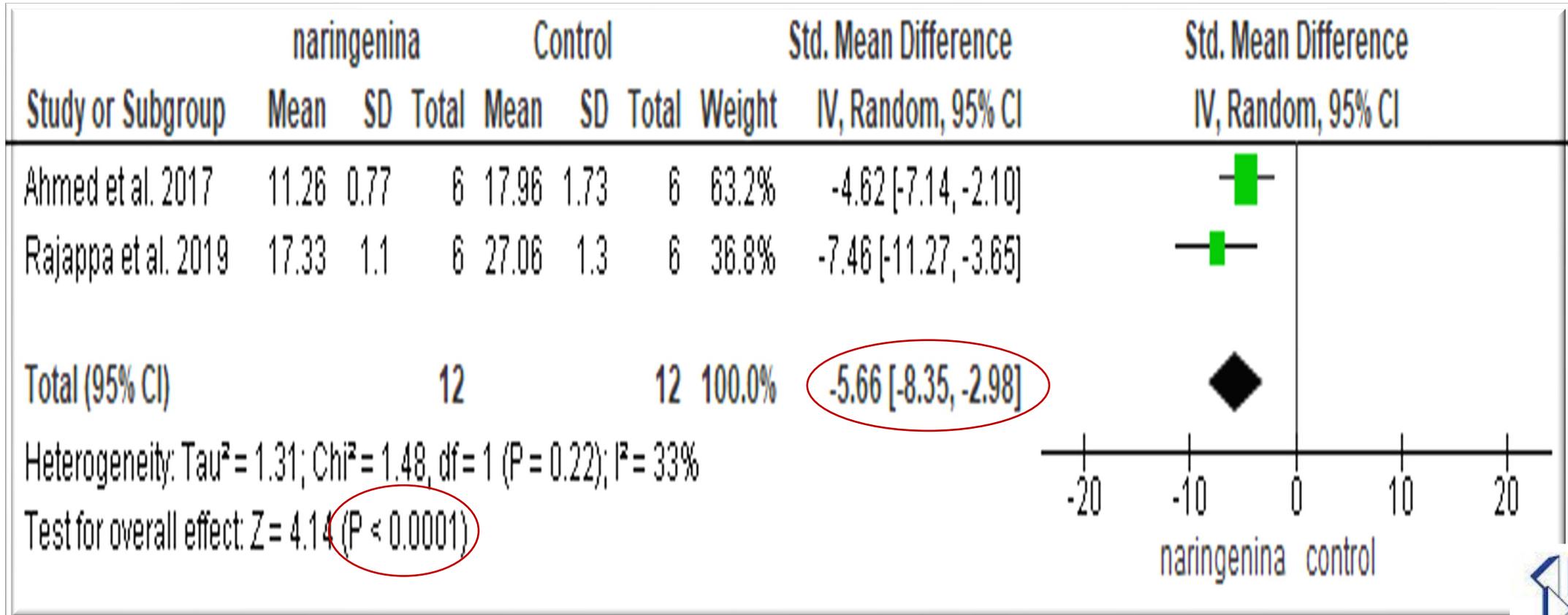


## V. Efecto de la naringenina sobre el valor de LDL en animales diabéticos



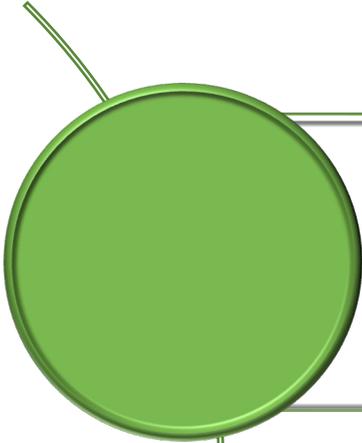


## V. Efecto de la naringenina sobre el valor de VLDL en animales diabéticos.

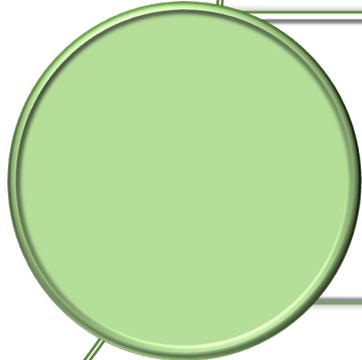




## VI. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



La herramienta SYRCLE para la evaluación de riesgo de sesgo se basa en la herramienta Rob de Cochrane e indica cegamientos que no se ocupan en estudios preclínicos, por lo que se recomienda crear una herramienta especialmente para estudios preclínicos.



En esta revisión se incluyeron los parámetros HbA1c e insulina ya que son importantes en la evaluación del control en el paciente diabético, de ahí lo valioso de la presente de este trabajo.





## VI. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Mayor efectividad de la dosis de 100 mg/kg y se recomienda usar para futuros estudios.

Se realizó un estudio in vivo por Nguyen-Ngo et al. 2019, sobre el efecto de la naringenina en diabetes gestacional en humanos y se demostró que mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la inflamación y el estrés oxidativo, cuyos resultados permiten sugerir que la naringenina podría ser un complemento terapéutico en los diferentes tipos de Diabetes.



## VI. LIMITACIONES

- La heterogeneidad entre los resultados, ya que existen diferencias entre las dosis y tiempo de tratamiento lo que hace difícil una estandarización.
- El estudio no fue registrado en PROSPERO.



## VI. IMPLICACIONES

- **La práctica:** La naringenina disminuye la glucosa, regula los lípidos aumenta insulina en DM2 en estudios preclínicos. El único estudio hecho en humanos, sugiere que esta propiedad se conserva y puede tener gran relevancia clínica en dicha enfermedad y es necesario hacer mas estudios clínicos para ver dosis y tiempo de tratamiento.

- **La Investigación:** La revisión sistemática y meta-análisis respalda el efecto de la naringenina en animales diabéticos y se sientan las bases para explorar su uso en pacientes con dicha enfermedad.



## VII. CONCLUSIÓN

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



## AGRADECIMIENTOS A:

Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, **Proyecto PAPIME PE203421** y la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (**RAARS**) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.

**Dra. Itzen Aguiñiga Sánchez** Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia.

**Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez** Jefe de la Unidad de Investigación en Gerontología.

**Dr. Edelmiro Santiago Osorio** Jefe del Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia.

**Dra. Juana Rosado Pérez** Laboratorio de Gerontología.

**Mtro. Armando Cervantes Sandoval**

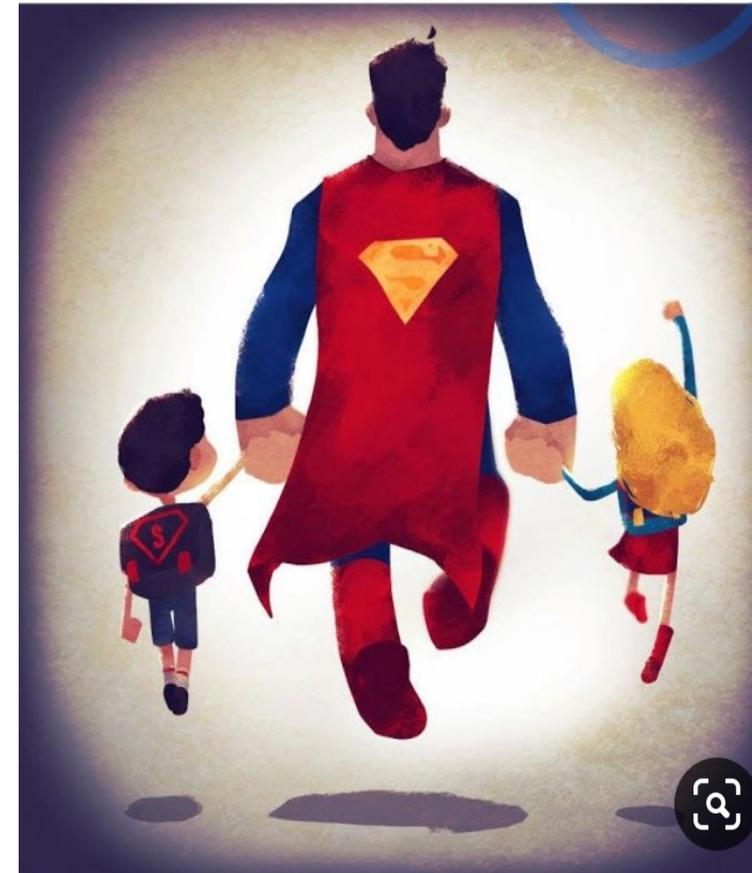
Todos los miembros del Laboratorio de Hematopoyesis y Leucemia.





# GRACIAS

Rewards





## VIII. REFERENCIA

1. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Med Peru*. 2019;36(2):157-169.
2. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339: b2700.
3. Vries RB, de Wever KE, Avey MT, Stephens ML, Sena ES, Leenaars M. The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. *ILAR J*. 2014;55(3):427-437.
4. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII: Del juicio clínico a los metaanálisis. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc*. 2014;5(5):558-565..
5. Hernández MRD. El metaanálisis consideraciones sobre su aplicación. *CES Med*. 2002:55-65.
6. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019.
7. Standards of American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:S8-S16.
8. Vergès, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetol*. 2015;58(5):886-899.
9. Ramírez-Roca LA, Palencia-Prado J, Castro Martínez MG. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. *Med Int Méx*. 2015;31:733-748.
10. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2002;4(42):217–226.
11. Bedekar A, Shah K, Koffas M. Natural products for type II diabetes treatment. *Adv Appl Microbiol*. 2010;71:21-73. Perez TG. Los flavonoides: antioxidantes y prooxidantes. *Rev Cub Invest Biomed*. 2003;22(1):48-57.
12. Hossain MK, Dayem AA, Han J, Yin Y, Kim K, Saha SK, Yang GM, Choi HY, Cho SG. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):569.
13. Brodowska KM. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *Europ J Biol Res*. 2017;7(2):108-123.
14. You WU, Yuli HU, Wei LIU, Boju SUN, Chengfei ZHANG LW, Tonghua LIU. Flavonoids from traditional Chinese herbs for diabetes in rats: a network Meta-analysis. *J Tradit Chin Med*. 2022;42(1):1-8.
15. Viswanatha GL, Shylaja H, Keni R, Nandakumar K, Rajesh S. A systematic review and meta-analysis on the cardio-protective activity of naringin based on pre-clinical evidences. *Phytother Res*. 2022;36(3):1064-1092.
16. Najafian M, Ebrahim-Habibi A, Yaghmaei P, Parivar K, Larijani B. Core structure of flavonoids precursor as an antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent: an in vivo study in rats. *Acta Biochim Pol*. 2010;57(4):553-60.



## X. REFERENCIA

17. Roy S, Ahmed F, Banerjee S, Saha U. Naringenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment by downregulation of TGF- $\beta$ 1 and IL-1 via modulation of oxidative stress correlates with decreased apoptotic events. *Pharm Biol.* 2016;54(9):1616-1627.
18. Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2012;68(3):307-318.
19. Zaidun, NH, Sahema ZCT, Mardiana AA, Santhana RL, Abd Latiff A, Fuad SB. Effects of naringenin on vascular changes in prolonged hyperglycaemia in fructose-STZ diabetic rat model. *Drug Discov Ther.* 2019;13(4):212-221.
20. Ren B, Qin W, Wu F, Wang S, Pan C, Wang L, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2016;773:13-23.
21. Rahigude A, Bhutada P, Kaulaskar S, Aswar M, Otari K. Participation of antioxidant and cholinergic system in protective effect of naringenin against type-2 diabetes-induced memory dysfunction in rats. *Neuroscience.* 2012;226:62-72.
22. Hasanein P, Fazeli F. Role of naringenin in protection against diabetic hyperalgesia and tactile allodynia in male Wistar rats. *J Physiol Biochem.* 2014;70(4):997-1006.
23. Ahmed OM, Hassan MA, Abdel-Twab SM, Abdel Azeem MN. Navel Orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials type 2 diabetics rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:197-205.
24. Singh AK, Raj V, Keshari AK, Rai A, Kumar P, Rawat A, et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR $\gamma$ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. *Chem Biol Interact.* 2018;280:33-44.
25. Zaidun, NH, Sahema ZCT, Mardiana AA, Santhana RL, Abd Latiff A, Fuad SB. Effects of naringenin on vascular changes in prolonged hyperglycaemia in fructose-STZ diabetic rat model. *Drug Discov Ther.* 2019;13(4):212-221.
26. Rajappa R, Sireesh D, Salai MB, Ramkumar KM, Sarvajayakesavulu S, Madhunapantula SV. Treatment with naringenin elevates the activity of transcription factor Nrf2 to protect pancreatic  $\beta$ -cells from streptozotocin-induced diabetes in vitro and in vivo. *Front Pharmacol.*
27. Singh P, Bansal S, Kuhad A, Kumar A, Chopra K. Naringenin ameliorates diabetic neuropathic pain by modulation of oxidative-nitrosative stress, cytokines and MMP-9 levels. *Food Func.* 2020;11(5):4548-4560.
28. Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu PP, Chakraborti AS. Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals—An in vitro and in vivo approach. *Carbohydr Polym.* 2017;170:124-32.



## X. REFERENCIA

29. Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS, Ola MS. Flavonoid naringenin attenuates oxidative stress, apoptosis and improves neurotrophic effects in the diabetic rat retina. *Nutrients*. 2017;9(10):1161.
30. Yan N, Wen L, Peng R, Li H, Liu H, Peng H, et al. Naringenin ameliorated kidney injury through Let-7a/TGFBR1 signaling in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2016;(2016): 8738760.