



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

**“Efecto hipoglucemiante de *Momordica charantia* L.
en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Una revisión
sistemática y meta-análisis”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

BIÓLOGO

PRESENTA:

ARTURO ARAMIZ LÓPEZ DE LA PIEDRA

DIRECTORA DE TESIS

Vo. Bo.

DRA. ITZEN AGUIÑIGA SÁNCHEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

MÉXICO, CDMX. 2022





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

Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE203421, por la beca recibida para la realización de la tesis de licenciatura. También a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.

A la Dra. Itzen Aguiñiga Sanchez, por la oportunidad que me brindo, por su valiosa asesoría y dirección de esta tesis, por su apoyo, consejos, enseñanzas y tiempo dedicado en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Edelmiro Santiago Osorio, por su valiosa asesoría y apoyo, su tiempo dedicado, los consejos y las enseñanzas.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, por su valiosa asesoría en esta tesis, sus sabios consejos, y tiempo dedicado en la elaboración de este trabajo.

DEDICATORIAS

Índice

I. Resumen	1
Abstract	2
II. Introducción.....	3
III. Marco teórico.....	4
III.1. Revisiones Sistemáticas	4
III.1.2. Sesgos	7
III.1.3. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	7
III.1.4 Meta-análisis	8
III.2. Diabetes Mellitus en México	10
III.2.1. Fisiopatología y complicaciones de la DM2.....	15
III.2.2. Indicadores de la DM2.....	27
III.2.3. Tratamientos para la DM2.....	28
III.3. Plantas medicinales para el tratamiento de la DM2	31
III.4. <i>Momordica charantia</i> L. (cucurbitaceae)	33
III.5. Revisiones sistemáticas sobre el efecto de <i>Momordica charantia</i> sobre la DM2.....	34
IV. Planteamiento del problema	37
V. Objetivo	38
VI. Métodos.....	38
VI.1. Diseño de investigación	38
VI.2. Estrategia de búsqueda.....	38
VI.3 Criterios de elegibilidad	40
VI.3.1 Criterios de inclusión.....	40
VI.3.2 Criterios de exclusión	40
VI.4.- Selección de estudios.....	40
VI.5.- Extracción de los datos	41
VI.6. Evaluación del riesgo de sesgo.....	41
VI.7. Análisis estadístico y síntesis de datos.....	41
VII. Resultados.....	42
VII.1. Análisis cualitativo.....	44
VII.1.1. Efecto de <i>Mch.</i> sobre control glucémico	44
VII.1.2. Efecto de <i>Mch</i> sobre control lipídico	45
VII.2. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)	52

VII.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis)	53
VII.3.1. Efecto de <i>Mch.</i> sobre concentración sanguínea de glucosa y HbA1c.....	54
VII.3.2. Efecto de <i>Mch</i> sobre concentración sanguínea de Colesterol, HDL, LDL y triglicéridos55	
VIII. Discusión	56
VIII.1. Análisis de la evidencia.....	56
IX. Implicaciones en la practica	59
X. Implicaciones en la investigación.....	59
XI. Conclusión.....	59
XII. Referencias.....	60
Anexo 1. Elemento de lista de comprobación de PRISMA-2009	69
Anexo 2. Artículos de texto completo revisados que no cumplieron los criterios de elegibilidad.....	73

Abreviaturas

ADA	American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECNT	Enfermedades crónicas no Transmisibles
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EVC	Enfermedad vascular cerebral
FPG	Fasting Plasma Glucose (glucosa en plasma en ayunas)
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	High-density lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad)
HGP	Hepatic Glucose Production (producción de glucosa hepática)
LDL	Low-density lipoprotein (lipoproteínas de baja densidad)
MA	Meta-análisis
MAC	Medicina alternativa complementaria
<i>Mch</i>	<i>Momordica charantia</i>
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis)
RI	Resistencia a la Insulina
RoB 2	The Risk of Bias 2 (Riesgo de sesgo 2)
RS	Revisión Sistemática
SVEHDMT2	Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2.
VLDL	Very low density lipoprotein (lipoproteína de muy baja densidad)

I. Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor prevalencia en el mundo y en México, sin embargo, un alto porcentaje de los pacientes no tienen un control metabólico adecuado. Por tal motivo, se ha propuesto el uso de medicina alternativa o complementaria para dicho control. Al respecto uno de los tratamientos sugeridos es el consumo de *Momordica charantia*, sin embargo, los reportes clínicos son inconsistentes, de ahí la relevancia de llevar a cabo una revisión sistemática sobre su utilidad clínica. **Objetivos:** Presentar una síntesis de conocimiento sobre el efecto hipoglucemiante de *Momordica charantia* (Mch) en pacientes diagnosticados con DMT, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método:** Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos de PubMed, Scopus, SciELO, LILACS, Epistemonikos, Web of Science, Cochrane y TESIUNAM. En este sentido, se utilizaron palabras clave como: "*Momordica charantia*", "*Bitter melon*", "*Bitter gourd*", "*Kugua*", "*Balsam pear*" y "*Karela*", se encontraron 228 estudios, 31 en PubMed, 40 en Scopus, 30 en SciELO, 53 en Web of Science, 28 en Cochrane, 44 en LILACS, 1 en Epistemonikos y 1 en TESIUNAM, de los cuales 8 cumplieron los criterios para el análisis cualitativo (revisión sistemática) y 2 para el análisis cuantitativo (meta-análisis). Se presenta una síntesis de diferencias significativas e intervalos de confianza al 95% (IC95%), para los estudios incluidos en el meta-análisis, considerando así la significancia estadística cuando " $p < 0.05$ ". Los datos fueron analizados con ayuda del software Review Manager 5.4.1. **Resultados:** Un total de 540 sujetos (242 hombres y 298 mujeres) sumaron las muestras de los 8 estudios analizados. En los cuales se observó un efecto hipoglucemiante, no obstante, muestran una alta heterogeneidad entre la dosis, tiempo de tratamiento y parte de la estructura de la planta. Por tal motivo, solo fue posible llevar a cabo un meta-análisis en dos estudios, que son similares respecto a la dosis, tiempo de tratamiento y estructura de la planta consumida, de lo cual se encontró una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de glucosa en sangre de -26.48 mg/dL [IC95% $-39.28, -13.69, p < 0.0001$], HbA1c -0.29% [IC95% $-0.52, -0.05, p < 0.05$] y en triglicéridos -29.50 mg/dL [IC95% $-57.48, -1.52, p < 0.05$]. **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que existe un efecto hipoglucemiante e hipolipídico de *Momordica charantia* en pacientes adultos diagnosticados con DM2, sobre todo con dosis de 2000-3000 mg/día utilizando pulpa de fruto durante 12 semanas. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más investigaciones, para confirmar los resultados. **Palabras clave:** *Momordica charantia*, pacientes, diabetes mellitus tipo

Abstract

Diabetes Mellitus type II (DM2) is one of the most prevalent chronic non-transmissible diseases in the world and Mexico, however, a high percentage of patients do not have adequate metabolic control. For this reason, the use of alternative or complementary medicine has been proposed for such control. In this regard, one of the suggested treatments is the consumption of "Momordica charantia", however, clinical reports are inconsistent, hence the relevance of conducting a systematic review on its usefulness. **Objectives:** To present a synthesis of knowledge on the hypoglycemic effect of "Momordica charantia" (Mch) in patients diagnosed with T2DM, through a systematic review and meta-analysis. **Method:** A search of scientific articles was carried out in the databases of PubMed, Scopus, SciELO, LILACS, Epistemonikos, Web of Science, Cochrane and TESIUNAM. In this regard, keywords were used such as: "Momordica charantia", "Bitter melon", "Bitter gourd", "Kugua", "Balsam pear" and "Karela", 228 studies were found, 31 in PubMed, 40 in Scopus, 30 in SciELO, 53 in Web of Science, 28 in Cochrane, 44 in LILACS, 1 in Epistemonikos and 1 in TESIUNAM, of which 8 met the criteria for qualitative analysis (systematic review) and 2 for quantitative analysis (meta-analysis). A summary of significant differences and 95% confidence intervals (95%CI) is presented for the studies included in the meta-analysis, thus considering statistical significance when " $p < 0.05$ ". The data were analyzed using Review Manager 5.4.1 software. **Results:** A total of 540 subjects (242 men and 298 women) were included in the samples of the 8 studies analyzed. In which a hypoglycemic effect was observed, however they show a high heterogeneity between dosage, treatment time and part of the plant structure. For this reason, it was only possible to carry out a meta-analysis in two studies, which are similar with respect to dosage, treatment time and structure of the plant consumed, from which a statistically significant decrease in blood glucose concentrations of -26.48 mg/dL [IC95% $-39.28, .13.69$, $p < 0.0001$], HbA1c -0.29% [IC95% $-0.52, -0.5$, $p < 0.05$] and in triglycerides -29.50 mg/dL [IC95% $-57.48, -1.52$, $p < 0.05$]. **Conclusions:** Our findings suggest that there is a hypoglycemic and hypolipidemic effect of Momordica charantia in adult patients diagnosed with DM2, especially with doses of 2000-3000 mg/day using fruit pulp for 12 weeks. However, further research is needed to confirm the results.

Key words: Momordica charantia, patients, type 2 diabetes mellitus.

II. Introducción

La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) define a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) como un trastorno metabólico progresivo crónico caracterizado por hiperglucemia, la cual es resultado de un defecto en la secreción o acción de la insulina; que afecta a varias vías bioquímicas y conduce a complicaciones secundarias como neuropatía, retinopatía, nefropatía y miocardiopatía. La diabetes es un problema de salud pública en México, que causa pérdida de años de vida saludables en quienes la padecen. El tratamiento de la DM2 incluye la indicación de agentes hipoglucemiantes orales solos o combinados, además de estilos de vida saludables (ejercicio físico y alimentación hipocalórica e hipolipídica). Respecto al tratamiento farmacológico, se han observado algunos efectos adversos y baja adherencia terapéutica, de ahí la propuesta de considerar el uso de la medicina alternativa o complementaria (MAC). En este sentido, el uso de productos naturales particularmente los de origen vegetal son el principal blanco de investigación, para el desarrollo de MAC, ya que contienen una concentración de productos químicos bioactivos, que están libres de efectos secundarios indeseables y poseen poderosas acciones farmacológicas, por lo que podrían ser una buena opción para el control de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la DM2.

En este contexto, una de las opciones que se han propuesto para el control de la DM2 es el consumo de *Momordica charantia* (*Mch*) perteneciente a la familia *Cucurbitaceae*, se le conoce comúnmente como “calabaza amarga”, “pera balsámica”, “melón amargo”, “kugua” o “karela”. *Mch* se cultiva ampliamente en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, como medio oriente, América central y del sur.

Los resultados de los estudios clínicos sobre el efecto hipoglucemiante del consumo de *Mch* muestran inconsistencias, sobre todo por la heterogeneidad en la dosis, tiempo de tratamiento y estructura de la planta (fruto, hojas, tallo, raíz).

En este contexto es necesario tener un conocimiento preciso respecto a los diferentes estudios realizados sobre este tema, por lo que una de las mejores

estrategias metodológicas es la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis, acorde con los lineamientos internacionales (PRISMA, del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Al respecto, se encontraron dos revisiones sistemáticas, sobre el efecto hipoglucemiante de *Mch* en pacientes con DM2, no obstante, es necesario presentar una actualización, además de incluir estudios publicados en español y resultados de literatura gris, para tener un conocimiento más amplio y preciso, que permita identificar la dosis, tiempo y estructura de la planta más eficaces para el control de niveles de glucosa en pacientes con DM2. Por tal motivo, el propósito de esta revisión sistemática es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto hipoglucemiante de *Mch*, acorde con la metodología PRISMA.

III. Marco teórico

El presente estudio se llevó a cabo acorde con la metodología internacional de PRISMA, para revisiones sistemáticas, por tal motivo, iniciamos con un primer capítulo sobre los fundamentos y marco conceptual de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, con el propósito de que se contextualice la lectura del marco teórico con dicho enfoque. Posteriormente, se presentan los apartados clínico epidemiológicos de la DM2 y las características fitoquímicas de *Mch* con propiedades hipoglucemiantes reportadas.

III.1. Revisiones Sistemáticas

Al realizar una investigación, uno de los procesos principales y más complejos es la búsqueda de información, la enorme y creciente cantidad de información representa un reto para los investigadores ya que se enfrentan a una gran cantidad de artículos y sitios web que a menudo ofrecen información poco clara, incompleta o contradictoria debido a diferencias en el enfoque de la intervención, las expectativas de los resultados o el uso de distintas herramientas de medición [1].

Las características principales de las revisiones sistemáticas son que se rigen por una metodología explícita, una estrategia de búsqueda, un análisis crítico y un resumen cualitativo de la información o evidencia recopilada de un tema seleccionado. Las revisiones sistemáticas surgen a partir de una pregunta de investigación, junto a un análisis crítico de acuerdo con diferentes herramientas y un resumen cualitativo de la evidencia, la cual se reúne de manera metódica, por lo que es necesario establecer criterios de inclusión y exclusión con el fin de responder de forma clara a la pregunta de investigación; realizar una búsqueda exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes en bases de datos formales y en medios de difusión no ordinarios de publicación comercial conocidos como literatura gris; selección de acuerdo a los criterios explícitos y reproducibles, síntesis de los datos obtenidos e interpretación de resultados con el fin de llegar a conclusiones válidas y objetivas sobre la pregunta de investigación [2]. Las revisiones sistemáticas deben cubrir los siguientes aspectos: tener una pregunta de investigación clara y basada en la estrategia PICO que es el acrónimo de Población, Intervención, Comparación y *Outcome* (desenlace o resultado), una estrategia de búsqueda clara y reproducible, la selección apropiada de los estudios junto a la extracción de sus datos, la evaluación de la calidad de la evidencia con alguna de las diferentes herramientas y, si existen datos robustos y homogéneos, se podrá realizar un meta-análisis [3].

El meta-análisis es una herramienta poderosa para sintetizar la información entre múltiples estudios, sin embargo, puede ser engañosa si los estudios no se combinan apropiadamente, el meta-análisis es una extensión de la revisión sistemática que incorpora una combinación estadística de los estudios que se han relacionado con la hipótesis de investigación. Las principales ventajas del meta-análisis son, aumentar el poder estadístico debido al aumento de tamaño de la muestra, mejorar las estimaciones del tamaño del efecto, resolver la incertidumbre cuando se producen resultados contradictorios, y mejorar la generalización de los resultados [4]. La metodología de las revisiones sistemáticas ha cambiado a lo largo del tiempo; desde el uso de la herramienta QUOROM (del inglés, *Quality of Reporting of Meta-Analyses*) cuando las revisiones sistemáticas se componían

únicamente de ensayos clínicos, la herramienta MOOSE (del inglés, *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*) cuando la revisión se componía sólo de estudios observacionales. Esto generaba mucha confusión por lo que estas herramientas se fusionaron a la herramienta PRISMA (del inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), con el fin de analizar el riesgo de sesgo en los reportes de la revisión [5].

En cuanto a las revisiones sistemáticas, se ha encontrado que es un diseño de investigación eficiente al incrementar el alcance y la precisión en la estimación, consistencia y generalización de los resultados de los datos que recauda al hacer una evaluación estricta y crítica de la información que se recopila de las investigaciones publicadas. Al recolectar y combinar la información de estudios primarios permiten el análisis de la consistencia de los resultados obtenidos por estas, ya que al ser estudios generalmente de muestras pequeñas en muchos de los casos no representativas, su poder estadístico que tienen es insuficiente por sí mismo, pero si son integrados múltiples estudios destinados al mismo objetivo, la muestra crece exponencialmente y de ese modo aumenta el tamaño de la muestra en general y por lo tanto su poder estadístico se fortalece [6,7].

Sin embargo, una debilidad de las revisiones sistemáticas se encuentra en la posibilidad de la inclusión de estudios de una mala calidad metodológica que no aseguran la minimización de sesgos posibles. Si la revisión sistemática incluye uno de estos estudios de mala calidad, causara resultados erróneos que no corresponden con la realidad y que perjudican los resultados de las otras investigaciones incluidas al homogeneizar las muestras. Otro problema que puede surgir es en la interpretación, esto debido a la heterogeneidad de los estudios primarios que pueden utilizar diferentes tipos de diseños, lo que conlleva también una diversidad de calidad metodológica en cada uno de ellos [6].

III.1.2. Sesgos

A pesar de que las revisiones sistemáticas pueden proveer buena información resumida y completa a los clínicos y a los tomadores de decisiones, también pueden estar sujetas a sesgos o a imprecisiones y en un estudio clínico. Un sesgo es un error sistemático o desviación de la veracidad en los resultados que puede llevar a subestimar o sobreestimar el efecto de una intervención. Sin embargo, puede ayudar a explicar la variación de resultados de estudios independientes incluidos en una revisión sistemática. Existen diferentes tipos de sesgos, los cuales principalmente son:

Sesgo de selección: relacionado con el proceso de obtención de los grupos a comparar (asignación aleatoria de tratamientos).

Sesgo de ejecución: relacionado con las diferencias en la aplicación de la maniobra y a que los médicos tienden a poner mayor atención a los pacientes que pertenecen al grupo experimental que a aquellos que están asignados al grupo control de un estudio.

Sesgo de deserción: relacionado con las pérdidas de participantes durante el estudio

Sesgo de detección: Este ocurre cuando la evaluación del resultado difiere entre los grupos de comparación [7].

III.1.3. Evaluación de la calidad de la evidencia.

Existen herramientas para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos dentro de una revisión sistemática, de las cuales la mayoría son escalas a las que se les otorga una puntuación compuesta por varios componentes de calidad, en los estudios como el riesgo de sesgo Cochrane es una de las herramientas de evaluación de riesgo a sesgo más utilizados, pues incluye variables como la aleatorización, la secuencia de ocultamiento, el cegamiento de los participantes y de los evaluadores, las pérdidas ocurridas durante el seguimiento, el manejo del análisis de datos y reporte

de resultados, para finalmente clasificar el riesgo de sesgo en tres categorías: alto, bajo y riesgo no claro, en donde un bajo riesgo se interpreta como aquel que no afecta seriamente los resultados, un alto riesgo es aquel que compromete la confianza de los resultados y un riesgo incierto es el que genera dudas sobre el resultado [1].

Para evaluar el riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2) es la herramienta recomendada en las revisiones Cochrane. RoB 2 está estructurado en un conjunto fijo de dominios de sesgo, centrándose en diferentes aspectos del diseño, la realización y el informe del ensayo. Dentro de cada dominio, una serie de preguntas ("preguntas de señalización") tienen como objetivo obtener información sobre las características del ensayo que son relevantes para el riesgo de sesgo. Un algoritmo genera un juicio propuesto sobre el riesgo de sesgo que surge de cada dominio, basado en las respuestas a las preguntas de señalización. El juicio puede ser de riesgo de sesgo 'bajo' o 'alto', o puede expresar 'incierto'. Todo esto ha permitido determinar si existen sesgos que afecten la validez de los artículos incluidos en la revisión. Incluso en los ensayos clínicos aleatorizados, los artículos pueden no proporcionar información suficiente sobre los elementos específicos utilizados para evitar los sesgos. Evaluar la validez de cada estudio es útil para decidir cuáles pueden ser incluidos en la revisión o cuáles pueden ser comparados en un meta-análisis, ya que al incorporar artículos con diferencias en la calidad de los estudios pueden explicar las contradicciones en los resultados de los estudios [8].

III.1.4 Meta-análisis

El meta-análisis es una extensión de la revisión sistemática que incorpora una combinación estadística de los estudios que se han relacionado con la hipótesis de investigación. El meta-análisis se puede hacer tanto para las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos como para la evaluación de la prueba diagnóstica o estudios epidemiológicos. El primer meta-análisis fue realizado en 1904 por Karl Pearson dónde; combinó datos de varias fuentes para comparar las tasas de infección y mortalidad entre los soldados británicos que se habían ofrecido como

voluntarios para la inoculación de fiebre tifoidea, y observó que el tamaño de la muestra de un solo estudio puede ser demasiado pequeño para obtener un resultado concluyente. A Gene Glass, investigador educativo, se le atribuye haber acuñado el término “meta-análisis” que significa “el análisis estadístico de una gran colección de análisis de los resultados de estudios individuales con el fin de integrar los resultados” [1].

El meta-análisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos que combinan los resultados numéricamente de dos o más estudios primarios independientes con características similares o comparables en cuanto a la intervención, participantes de los estudios y las variables de resultados estudiados, resumiéndolos para dar un resultado final que permite ponderar los resultados obtenidos en distintos artículos del mismo tema (validez externa), obtener estimaciones con mayor poder estadístico al aumentar el tamaño de muestra y más precisas, al igual que explorar tanto la consistencia como las diferencias entre los estudios además, facilita la comprensión de la pregunta que se responde en la revisión sistemática y otorga información para el cálculo de tamaño de muestra para estudios futuros [1,2,9].

El meta-análisis es una herramienta muy útil y poderosa para sintetizar la información entre múltiples estudios, sin embargo, puede ser engañosa si los estudios no se combinan apropiadamente. Cuando las mediciones no son coherentes o la comparación no tiene sentido.

El uso de PRISMA es indispensable, para garantizar la calidad metodológica de los estudios, estos lineamientos metodológicos fueron publicados por primera vez en 2009, con el propósito de homogeneizar y garantizar la calidad de las revisiones y meta-análisis. En la última década, los avances en la metodología y la terminología de la revisión sistemática han requerido una actualización de la guía. La declaración PRISMA 2020 reemplaza la declaración de 2009 e incluye una nueva guía de informes que refleja los avances en los métodos para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios. La estructura y presentación de los ítems se han modificado para facilitar su implementación [10].

III.2. Diabetes Mellitus en México

En México la diabetes tipo 2 (DM2) representa un problema de salud pública con un alto costo para el sistema de salud. La DM2, se presenta con más frecuencia en adultos mayores, pero es cada vez se diagnóstica más en niños y adultos jóvenes por los niveles crecientes de obesidad, inactividad física y dieta inapropiada. Este tipo de diabetes puede aparecer con síntomas similares a los de la diabetes tipo 1, tales como poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso, aunque la DM2 puede cursar asintomática, de ahí la importancia de realizar estudios de detección, sobre todo en personas con antecedentes heredofamiliares y factores de riesgo. Como consecuencia, el período prediagnóstico es a menudo prolongado y es probable que entre un tercio y la mitad de las personas con DM2 no reciban el diagnóstico oportuno correspondiente [11].

Como ocurre en la mayoría de las ECNT, la DM2 se produce como resultado de factores ambientales y genéticos, el estilo de vida juega un papel decisivo para determinar si la predisposición genética conducirá a la enfermedad. En las últimas décadas se ha observado en México una tendencia alarmante y de rápido crecimiento en la prevalencia. Este aumento se debe al envejecimiento de la población, al desarrollo económico y al incremento de la urbanización, lo que deriva en estilos de vida más sedentarios e incremento en el consumo de alimentos poco saludables que se relacionan con estilos de vida sedentarios y la obesidad. Sin embargo, los resultados beneficiosos de la detección temprana, los tratamientos más eficaces y la consecuente supervivencia prolongada también contribuyen al aumento de la prevalencia [12].

La DM2 en México ha ido en aumento. En 1993 se reportó una prevalencia de 6.7%, la cual se incrementó a más del doble para el año 2006, cuando se estimó que 7.3 millones de personas vivían con la enfermedad, lo que representó 14.4% de la población (7.3% con diagnóstico previo y 7.1% recién diagnosticada) [13]. En México, durante el 2018 de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) había 82 767 605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales 10.32% reportaron contar con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus. Por sexo, 13.22% de las mujeres de 20 años y más disponían de este

diagnóstico y 7.75% en los hombres de 20 años y más. Se observa un incremento del diagnóstico de la enfermedad conforme aumenta la edad de las personas; a nivel nacional poco más de una cuarta parte de la población de 60 a 69 años (25.8%) declaró contar con un diagnóstico previo de diabetes que representan 2.3 millones de personas. En el caso de las mujeres en este grupo de edad se presenta la prevalencia más alta con 35.6%. Es en los hombres del grupo de 70 y más años donde se concentra la prevalencia más alta 18.4% de casos de diagnósticos previos de DM2. En el año 2020, según datos nacionales del INEGI 151 019 personas fallecieron a causa de la DM2, lo cual equivale a 14% del total de defunciones ocurridas en el país; (52%) defunciones en hombres y (48%) en mujeres. La tasa de mortalidad por diabetes para 2020 es de 12 personas por cada 10 mil habitantes, la cifra más alta en los últimos 10 años (Figura 1) [14].

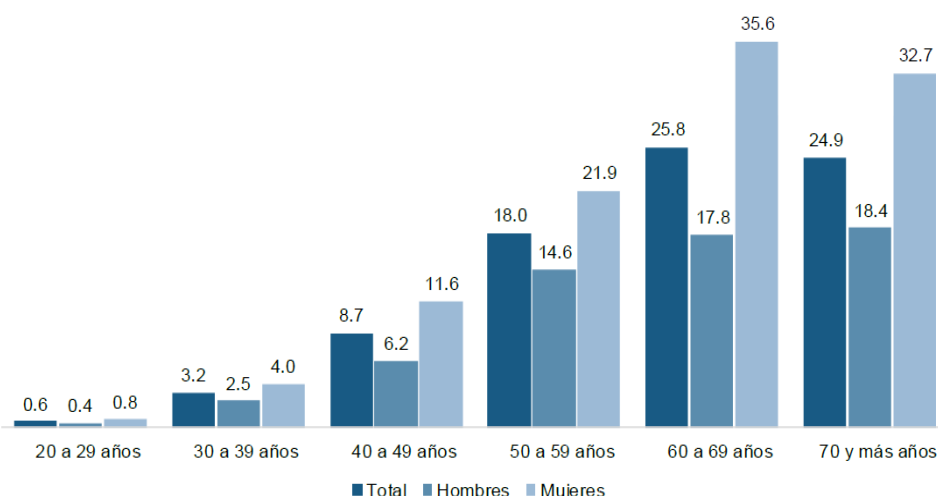


Figura 1. Prevalencia de diabetes mellitus en población de 20 años y más, por grupo de edad según sexo en 2018 (porcentaje). La prevalencia se refiere a la población de 20 años y más que al momento de la encuesta declararon tener un diagnóstico previo de diabetes. El cálculo por edad se obtuvo sobre el total de población de la encuesta de 20 años y más, de hombres y de mujeres en cada grupo de edad. Tomada de: INEGI, 2020 [14].

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2) es un sistema con modelo centinela, el cual proporciona información útil, válida, confiable y actualizada de los pacientes con DM2 hospitalizados. Dicha información es de gran utilidad para orientar intervenciones enfocadas a mejorar

las actividades de control y seguimiento de los pacientes, en el primero y segundo nivel de atención médica. El problema que representa para el sector de salud pública el aumento de pacientes con DM2; es el gasto directo en la atención de este grupo de la población, según datos del SVEHDMT2 para el año 2021 la secretaria de salud registro casi el 100% de los casos (93.7%) seguido por el sector privado (1.17%) (Figura 2) [15].

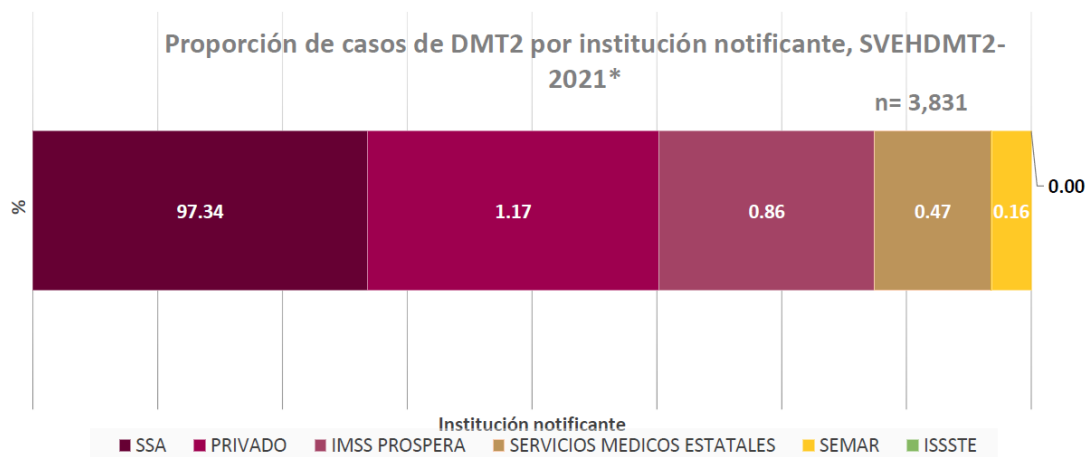


Figura 2. Grafica en porcentaje de notificación de pacientes por institución de salud. Tomada de: *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2.* *Información hasta el primer trimestre del 2021 [15].

Los individuos con padre o madre con DM2, lo que es considerado un antecedente de familiar de primer grado, tienen entre dos y tres veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, se puede llegar a duplicar el riesgo si ambos padres presentan la misma condición. Según datos de SVEHDMT2 el 46.65% tiene antecedente de padres con diabetes mellitus y el 26.29% antecedente de hermanos con la misma enfermedad (Figura 3).

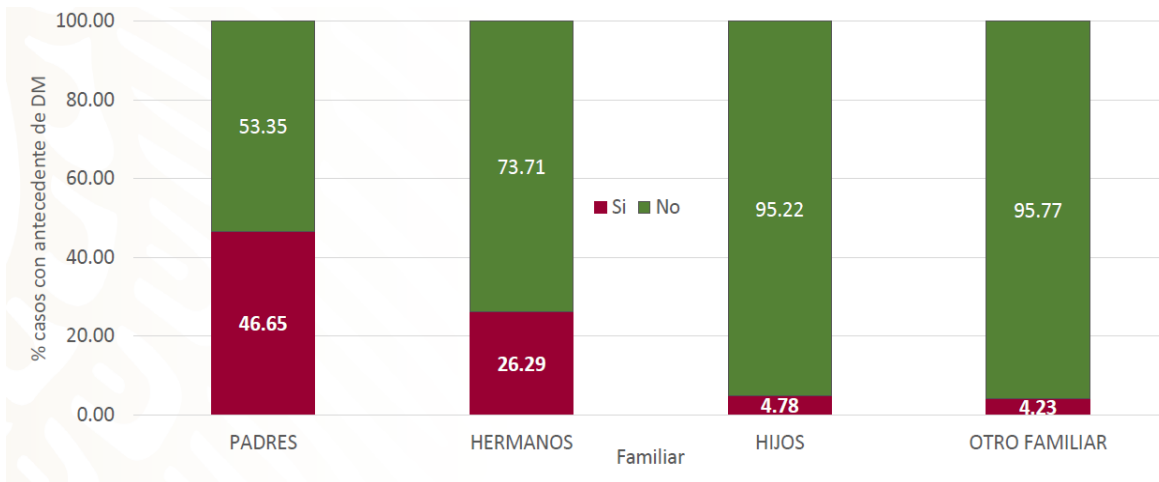


Figura 3. Proporción de casos con antecedente familiar de diabetes, datos SVEHDMT2 2021 Tomada de: *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2* *Información hasta el primer trimestre 2021 [15].

En México en el 2020, la diabetes mellitus pasó a ser la tercera causa de defunciones, superada por el COVID-19 y las enfermedades del corazón. La mortalidad en pacientes con DM2 en México de acuerdo con datos de mortalidad para el año 2020, se reportaron 1 086 743 fallecimientos [14], de los cuales 14% correspondieron a defunciones por diabetes mellitus. De estas, 52% ocurrieron en hombres y 48% en mujeres. Del total de fallecimientos 98% fueron por diabetes no insulino dependiente y de otro tipo y 2% por diabetes insulino dependiente. Hay una tendencia al alza de dicha tasa durante el periodo comprendido entre los años 2011 y 2016, después una caída en los años de 2017 a 2019 y un incremento para el año 2020, lo que demuestra el creciente impacto de la diabetes en la sociedad (Figura 4) [14].

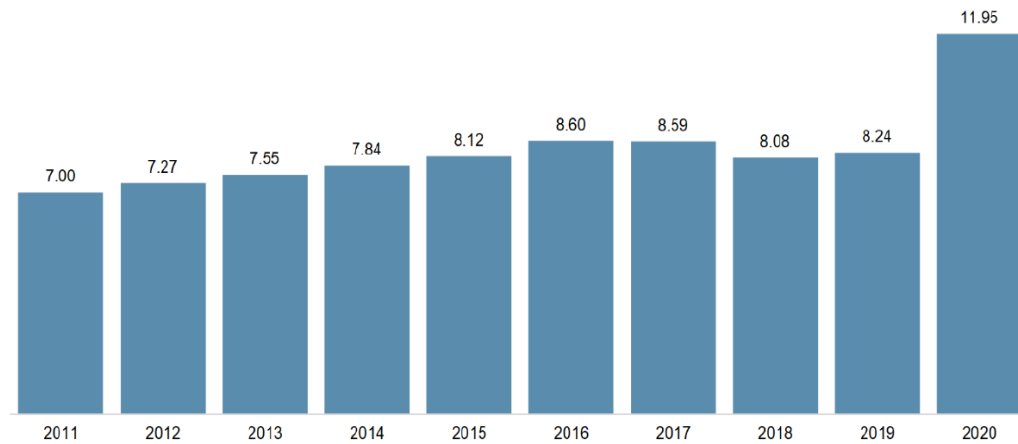


Figura 4. Tasa de mortalidad por diabetes mellitus 2011-2020 Por cada 10 mil habitantes. Tomada de: INEGI. Defunciones registradas en 2020. Base de datos [14].

Las defunciones por DM2, registradas en el año 2020, se distribuyen en todos los grupos de edad, aunque se presenta un incremento conforme avanza la edad, afectando en mayor medida a las personas de mayores de 65 años. En la mayoría de los grupos de edad se observan más defunciones en hombres que en mujeres (Figura 5). Estas defunciones se deben principalmente a que la diabetes es una enfermedad con alta predisposición a complicaciones crónicas, convirtiéndose en un factor de riesgo de múltiples patologías.

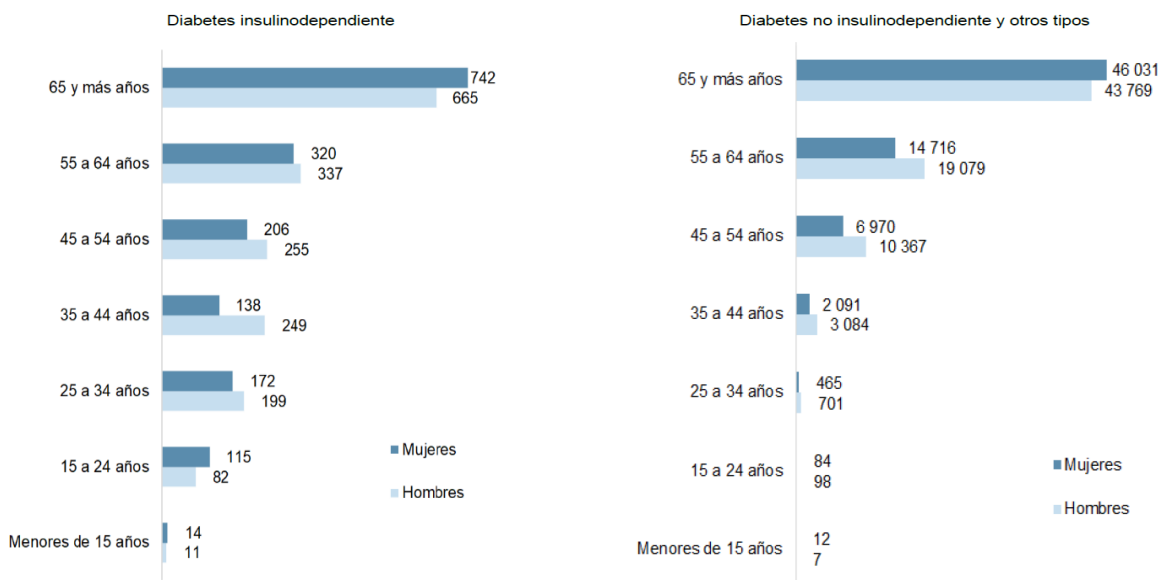


Figura 5. Defunciones registradas por diabetes mellitus por sexo y grupo de edad, según tipo de diabetes 2020. Tomada de: INEGI. Defunciones registradas en 2020. Base de datos.[14].

III.2.1. Fisiopatología y complicaciones de la DM2

La DM2 es una enfermedad metabólica compleja en la que la fisiopatología implica una interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se relacionan a dos eventos perfectamente identificables: (i) la deficiente acción de la insulina, (ii) la deficiente secreción de la hormona o un efecto combinado de estas dos características. La resistencia a la insulina (RI) se manifiesta como una reducción en la capacidad de la insulina para activar la cascada de señalización celular y como consecuencia, estimular los procesos celulares mediados por la insulina [16].

La fisiopatología de la DM2 se debe primeramente a la inducción de la RI en el musculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de la glucosa causando hiperglicemia postprandial. Dado que el músculo esquelético es el principal órgano responsable de la eliminación de la glucosa posprandial, la RI en el musculo esquelético restringe de forma estricta la capacidad de la eliminación de la glucosa en pacientes diagnosticados con DM2. A nivel celular, la RI muscular se expresa de la siguiente forma: el deterioro del reclutamiento mediado por la insulina de las principales proteínas transportadoras de glucosa en el musculo esquelético (GLUT4) a la membrana plasmática; la capacidad disminuida para el almacenamiento de glucógeno; la reducción de la oxidación de la glucosa y el deterioro de la función mitocondrial. La RI afecta la función hepática ya que se asociada a la incapacidad de suprimir la producción de glucosa hepática en el estado postprandial debido a la alteración de la gluconeogénesis y a la glucogenólisis. En el tejido adiposo la RI se caracteriza por el transporte alterado de la glucosa mediado por la insulina, y una capacidad reducida para la absorción de lípidos y una nula capacidad de eliminar la lipólisis y la inflamación, esta da lugar a un aumento de los ácidos grasos libres y la presencia de citoquinas en plasma [17].

Otra consecuencia de la RI a nivel celular, es la acumulación de lípidos ectópicos en los tejidos sensibles a la insulina como lo son; hígado y músculo esquelético, este depósito de lípidos ectópicos gracias a la acumulación intracelular que es

ocasionada por la obesidad y en consecuencia de un tráfico de intermediarios de señalización de lípidos como lo son las ceramidas y diacilgliceroles, y que estos desempeñan un importante papel en una deficiente activación de la cascada de señalización celular de la insulina. Estos lípidos mediadores de la resistencia a la insulina a través de efectos nocivos sobre la activación de las moléculas de señalización de la insulina, como lo son los sustratos del receptor de insulina (IRS-1), proceso mediado gracias a la activación de serina/treonina proteínas quinasas (Figura 6). Es importante mencionar que la obesidad en pacientes con DM2 se asocia altamente con un metabolismo alterado de los adipocitos que da como resultado; una lipólisis excesiva, que es el proceso metabólico mediante el cual los lípidos del organismo son transformados para producir ácidos grasos y glicerol para cubrir las necesidades energéticas. Y el consiguiente aumento de los niveles de ácidos grasos libres en plasma genera una producción y secreción excesiva de citocinas proinflamatorias, que son originadas a partir de macrófagos del tejido adiposo. Es por lo consiguiente que el mal funcionamiento del metabolismo del tejido adiposo para aquellos pacientes diagnosticados con DM2 contribuye directamente a la RI en los tejidos diana a través de un incremento en la acumulación de lípidos o directamente gracias a la interrupción mediada por las citocinas de la cascada de señalización de la insulina en el hígado y musculo esquelético [16,17].

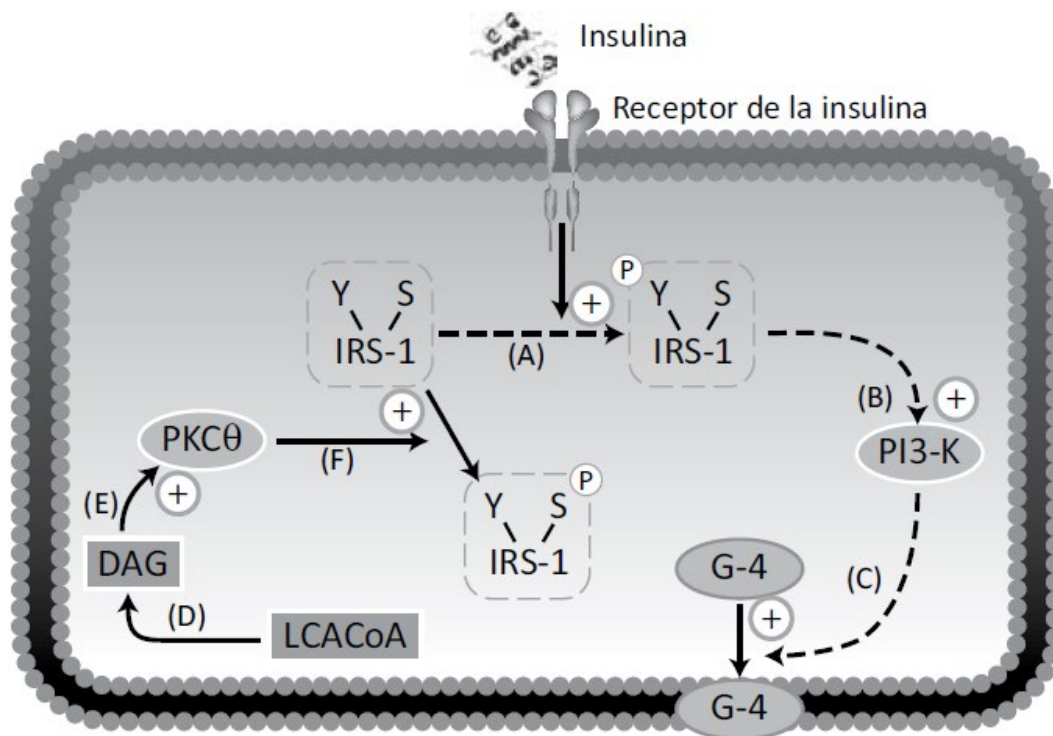


Figura 6.- Vías intracelulares de respuesta a la insulina. La unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual a su vez activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los ácidos grasos como los Aciles-CoA de cadena larga (LCACoA), se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína cinasa C (PKC0); ésta a su vez fosforila el IRS, pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la RI. Tomado de Alejandro, Barcias 2010 [18].

Uno de los principales factores que contribuyen en la fisiopatología de la DM2 es la insuficiencia de los islotes pancreáticos que junto con la RI dan paso al establecimiento de la hiperglucemia. La principal manifestación de la falla en los islotes pancreáticos en pacientes diagnosticados con DM2, es la pérdida o activación inapropiada de la secreción de insulina estimulada por glucosa. Esta alteración de la secreción de insulina se atribuye a una provocación de la disfunción en la secreción de células beta y la disminución en el número de estas mismas. La pérdida en número de las células beta en pacientes con DM2 se le atribuye al aumento en la apoptosis de estas células y a que sucede un proceso de desdiferenciación de estas. La causa de las fallas en su función y pérdida de la secreción de las células beta es muy compleja. La evidencia señala que esto

puede deberse al estrés oxidativo intracelular o del retículo endoplásmico que es provocado por una exposición mayor a la toxicidad que está directamente asociada con la hiperglucemia. Aquellos mecanismos que ocultan la pérdida alterada de la liberación de glucagón que es producido por las células alfa, tiene evidencia limitada, pero esta apunta a que hay un aumento en el número de células alfa que conlleva a un aumento de glucagón provocando así una hiperglucemia (Figura 7) [17].

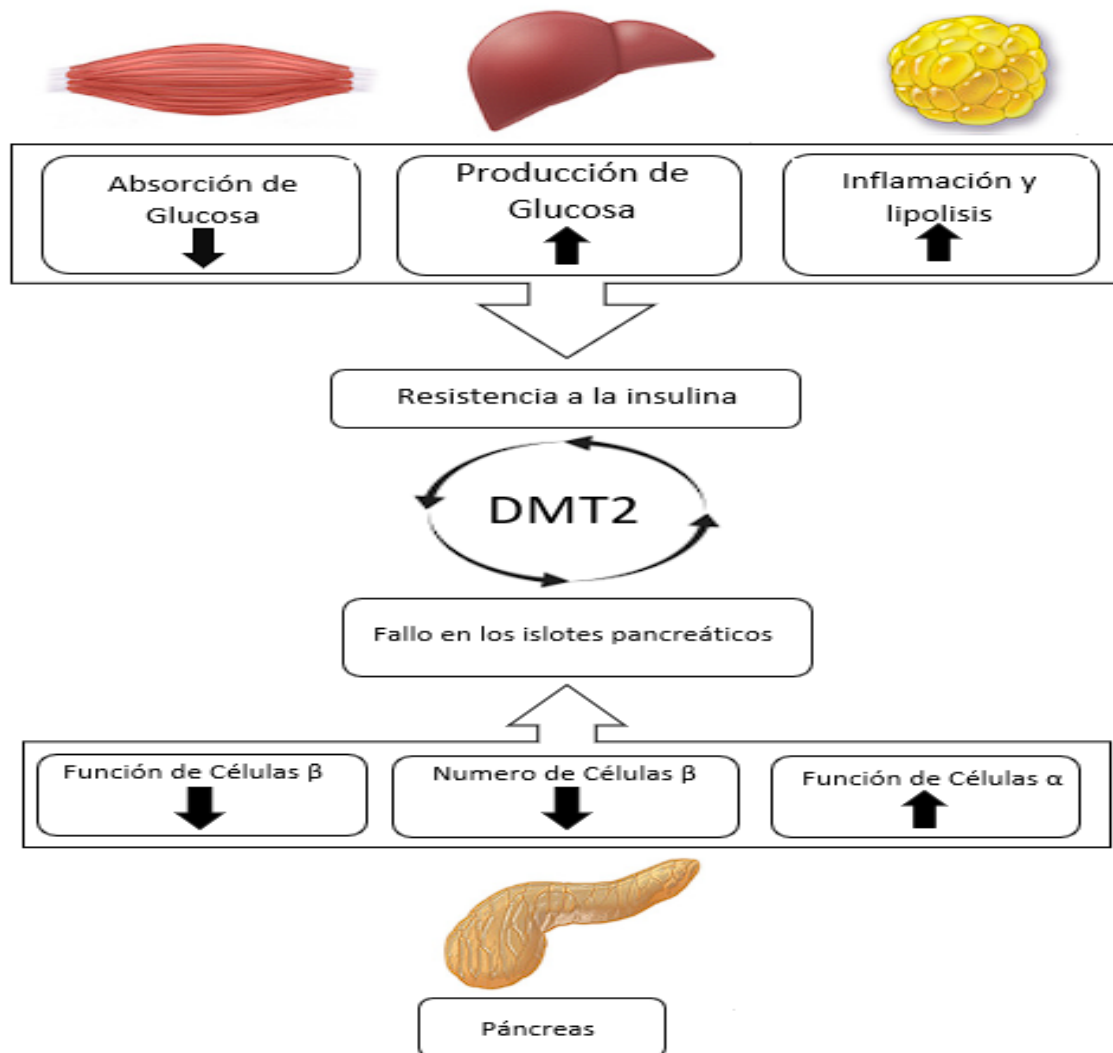


Figura 7.- Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina en la DM2 se manifiesta principalmente a nivel del músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, y se caracteriza por la eliminación alterada de glucosa, que es estimulada por la insulina, la falla de la supresión en la producción de glucosa hepática y aumento en la lipólisis e inflamación del tejido adiposo. La

hiperglucemia causada por el fallo de los islotes pancreáticos se asocia a un déficit de masa y función de las células beta y una mayor secreción de glucagón por parte de las células alfa. Tomada y modificado de Javeed *et al.* (2018) [17].

La diabetes es una enfermedad con alta predisposición a complicaciones crónicas, convirtiéndose en un factor de riesgo de múltiples patologías, junto con otros factores como la hipertensión, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y sedentarismo que nos predispone a la obesidad. La DM2 es una enfermedad que provoca serias secuelas, pero las complicaciones más graves debidas a episodios de hiperglucemia que se mantienen por mucho tiempo, pueden ser de dos tipos de complicaciones, las macrovasculares: enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad arterial periférica (EAP), enfermedad vascular cerebral (EVC) y las complicaciones microvasculares: retinopatía, nefropatía diabética y neuropatías, estas pueden aumentar considerablemente la tasa de mortalidad de los pacientes afectados. Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad que es de dos a cuatro veces más común en pacientes con DM2. La aparición temprana de estas enfermedades y que causen lesiones más severas ya que la concentración de glucosa en sangre es alta de forma crónica, es como las paredes internas de los vasos sanguíneos se ven alteradas, lo que disminuye la elasticidad de estas. El riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular o coronaria o de fallecer por su causa es de dos a tres veces superior al de la población general, y el riesgo de presentar enfermedad vascular periférica es cinco veces mayor. Aproximadamente, el 70-80% de las personas diagnosticadas con diabetes fallecen a consecuencia de enfermedades cardiovasculares [19].

La enfermedad artero-coronaria (EAC), es la enfermedad cardiovascular más común, se caracteriza por la acumulación de placa aterosclerótica en los vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes al corazón [20]. El proceso inicia con una anomalía de las células endoteliales que recubren las arterias coronarias; estas células ya no pueden regular adecuadamente el tono vascular (estrechamiento o constricción de los vasos). La infiltración progresiva de la pared

del vaso por partículas de lipoproteínas que transportan colesterol propaga una respuesta inflamatoria de las llamadas "células espumosas" que son macrófagos cargados de colesterol que reunidas en la pared del vaso forman un cumulo de grasa que puede conducir al estrechamiento del vaso que obstruye el flujo sanguíneo. Este es el inicio de la formación de placa ateroma. La formación de una placa de ateroma comienza en la capa más interna de la arteria, el aumento de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulante, el aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (una forma de almacenamiento de grasa) o la disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) están asociados con el riesgo de EAC [21].

La enfermedad arterial periférica (EAP), se trata de un conjunto de síndromes, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial, que afecta diferentes lechos vasculares, condicionan el flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores. Es un marcador de riesgo aterotrombótico en otros territorios, especialmente el coronario y el cerebral. Los factores de riesgo para EAP son similares a los de la enfermedad aterosclerótica, sin embargo, el tabaquismo, obesidad y la DM2 son los de mayor importancia. La DM2 incrementa el riesgo de EAP entre dos y cuatro veces, y está presente entre el 12 y el 20% de los pacientes con EAP, además, los pacientes diabéticos con EAP tienen de 7 a 15 veces más riesgo de amputación que los no diabéticos con EAP, de allí la importancia en detectarla tempranamente en todo paciente, sea sintomático o no [22,23].

La neuropatía diabética incluye la pérdida motora, de sensibilidad y la afección autónoma. La neuropatía motora afecta a todos los músculos del pie, lo que da lugar a deformidades articulares, se estimula la formación de callosidades que serán las precursoras de las ulceraciones. La neuropatía sensitiva favorece la formación de ulceraciones, ya que reduce la percepción del dolor y, por lo tanto, predispone a que las lesiones en el pie sean detectadas de forma tardía y en un

estado más avanzado. El más común de los padecimientos ligados a los EAP es el llamado pie diabético, una complicación de la diabetes asociada con una gran morbilidad, una elevada mortalidad, grandes costos y una calidad de vida reducida; que es el resultado de la coexistencia de neuropatía (afección en los nervios) y vasculopatía que favorecen la aparición de lesiones hísticas e infección, y puede progresar a situaciones tan graves como la gangrena, esta es inducida por la hiperglucemia y un previo desencadenante traumático, lesión o ulceración del pie. Constituye, por tanto, una importante causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos, e incluso puede llegar a ocasionar situaciones invalidantes como consecuencia de amputación, que se puede desencadenar incluso en la muerte. Las causas para que los pacientes diabéticos sean más sensibles a infección se debe a la ausencia de sensibilidad, dolor en la extremidad lo que lleva al favorecimiento de lesiones o abscesos, ya que los elevados niveles de glucosa en sangre disminuyen las defensas del organismo y la vasculopatía que se comprende como la irrigación y el aporte de oxígeno [24]. La mortalidad a 30 días después de la amputación en los pacientes con pie diabético es del 8.6%, entre el 13% y el 40% en 1 año, del 35% al 65% en 3 años y del 39% al 80% en 5 años [25-27]. Estos porcentajes pueden aumentar en los países en desarrollo, ya que los pacientes tienden a buscar atención médica cuando la infección de la úlcera está avanzada, lo que incrementa el riesgo de amputación y muerte [26].

Enfermedad vascular cerebral EVC comprende un conjunto de trastornos de la vasculatura cerebral que conlleva a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro, que lleva a afectaciones de la función de una región del cerebro, esta puede ser causada por la ruptura de un vaso, embolia, trombosis, una alteración de la permeabilidad de la pared los vasos o un aumento en la viscosidad de la sangre que fluye a través de los vasos cerebrales. El riesgo de padecer un EVC aumenta en los pacientes diagnosticados con DM2 siendo el ictus un evento común de morbilidad y mortalidad. La DM2 sumada a la hipertensión arterial aumenta hasta 6 veces la probabilidad de sufrir un EVC. La enfermedad cerebrovascular trae como consecuencia procesos isquémicos (falta de sangre) o

hemorrágicos (derrames), causando o no la subsecuente aparición de sintomatología o secuelas neurológicas [28-32].

La EVC es la causa de morbilidad más común, a largo plazo, en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 [33]. Los pacientes con diabetes en el período agudo del ictus tienen la mayor mortalidad, peores resultados neurológicos, y más incapacidades de tipo severo que aquellos sin estas características. Existe una relación continua entre el control de la glucemia y la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares. La hipertensión, el tabaquismo la ingesta de alcohol el sedentarismo que conlleva a obesidad tiene también un efecto adverso en las complicaciones microvasculares [34].

La retinopatía diabética, una afección de la microvascularización de la retina. La retina es la estructura ocular mayormente afectada por la diabetes mellitus, los pacientes diabéticos corren el riesgo de padecer cataratas que es la opacidad del cristalino del ojo que impide el paso de luz y dificulta la visión y glaucoma, que es la enfermedad ocular caracterizada por el aumento en la presión intraocular, acompañada de la dureza del globo del ojo y atrofia de la papila óptica y dando como resultado la ceguera. La retinopatía es la enfermedad ocular más frecuente asociada con la DM2, esta se trata de una enfermedad vascular de la retina que se caracteriza por el aumento anormal de la permeabilidad vascular retiniana, y la formación de micro aneurismas que es la dilatación localizada de un vaso sanguíneo por debilitamiento de sus paredes [35].

El deficiente control de la glucemia acompañado de aumento de presión arterial produce que las paredes de los vasos sanguíneos se vuelvan más permeables y débiles, lo que ocasiona el escape de líquido que se filtra desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos cercanos del humor vítreo. Cuando esta se encuentra en un estadio avanzado, la proliferación de nuevos pero deficientes vasos sanguíneos producen hemorragias, esta sangre vuelve opaco al humor vítreo causando una disminución de la visión.

La nefropatía diabética que es causada por la DM2 es una de las principales causas de insuficiencia renal terminal en todo el mundo [36]. Y una de las

complicaciones más importantes de la diabetes de larga evolución [37]. Entre el 20-30% de los pacientes diabéticos presentan nefropatía aumentando la incidencia sobre todo a expensas de los diabéticos tipo 2, mientras que en los diabéticos tipos 1 dicha incidencia tiende a estabilizarse o incluso a descender [38]. Esta se trata de un proceso progresivo en el que, de primera instancia se presentan lesiones funcionales como la hiperfiltración glomerular, que es un complejo fenómeno hemodinámico que ocurre en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad, que posteriormente conlleva a lesiones estructurales. El aumento del filtrado glomerular se produce por un doble mecanismo: un aumento de presión de filtración porque se eleva el flujo sanguíneo del glomérulo, manteniéndose el calibre de la arteriola aferente mayor que de la eferente, y un aumento de la constante de filtración porque los glomérulos se hipertrofian, lo que supone un incremento de la superficie de membrana filtrante. Estos cambios son inducidos por la hiperglucemia, que estimula la síntesis de factores de crecimiento. Este proceso se manifiesta clínicamente en diversos estadios:

-Estadio 1. Hipertrofia renal e hiperfiltración. Esta fase se caracteriza por aumento rápido del tamaño renal, elevación del filtrado glomerular y aumento del flujo plasmático y de la presión hidráulica glomerular.

-Estadio 2. Lesión renal sin signos clínicos. Se desarrolla en los 2 o 3 años siguientes al diagnóstico de la diabetes mellitus, la membrana basal glomerular aumenta su espesor y puede aparecer en algún caso microalbuminuria que esta consiste en la excreción de albúmina (proteínas) por la orina, en cantidades superiores a los límites normales, pero sin alcanzar los límites marcados para definir la nefropatía diabética clínica.

-Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente. Viene definida por la aparición de microalbuminuria, en ausencia de infección urinaria. Suele asociarse en esta fase un incremento de la presión arterial y descenso de la filtración glomerular.

-Estadio 4. Nefropatía diabética establecida. Suele comenzar a los 10 o 15 años después del diagnóstico de la diabetes. En ella están presentes cifras de albúmina mayores de 300 mg/día que se asocian a un progresivo descenso del filtrado glomerular y a una presencia de hipertensión arterial (75% de los pacientes) que, a su vez agrava la progresión del daño renal.

-Estadio 5. Insuficiencia renal terminal. Puede empezar entre los 10 y 20 años del diagnóstico de la diabetes y tras 7-10 años de proteinuria persistente, que es la presencia de proteínas en gran cantidad en la orina. Se define por valores de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl, hipertensión arterial, retinopatía y muy frecuentemente, afección cardiovascular [38-40]. El deterioro de la función en los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus es un proceso progresivo, que conlleva a una insuficiencia renal terminal. Este proceso puede ser interrumpido o incluso remitir con ayuda de un tratamiento temprano o terminar en cualquier momento de su evolución debido al fallecimiento del paciente, generalmente por causas de origen cardiovascular [38].

Las neuropatías periféricas diabéticas se asocian con dos tipos de alteraciones patológicas. La primera de ellas consiste en un aumento del espesor de las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan los nervios afectados, lo que permite pensar que la isquemia vascular; que es la reducción del flujo sanguíneo al corazón, desempeña un papel patogénico importante en estos trastornos nerviosos. La segunda consiste en un proceso de desmielinización segmentaria; que es un proceso patológico por el cual se daña la capa de mielina de las fibras nerviosas, esta afecta a las células de Schwann; que son células gliales que se encuentran en el sistema nervioso periférico que acompañan a las neuronas durante su crecimiento y desarrollo de su función. Este proceso desmielinizante se acompaña de una disminución de la velocidad de conducción nerviosa. La neuropatía está presente en el 40-50% de los diabéticos después de 10 años del comienzo de la enfermedad, tanto en los tipos 1 como en los tipos 2, aunque

menos del 50% de estos pacientes presentan síntomas [41]. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia. La neuropatía es la complicación de la diabetes mellitus que más afecta a la calidad de vida de los pacientes, la mayoría de ellos la desarrolla tarde o temprano, aunque su frecuencia es mayor conforme la enfermedad avanza. Es una complicación silenciosa, pero cuando se presentan síntomas, éstos suelen ser incapacitantes [42]. Todas las complicaciones que se tiene gracias a la diabetes pueden ser evitadas con estilos de vida saludables, evitando el sedentarismo el consumo de tabaco, alcohol y las dietas altas en carbohidratos. Se recomienda que se tenga actividad física diaria, pero esta no es realizada según datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2 (SVEHDMT2), solo el 12.77% dijeron realizar actividad física y de entre ellos solo un 2.43% cumple con el tiempo de actividad física recomendado diariamente (Figura 8) [15].

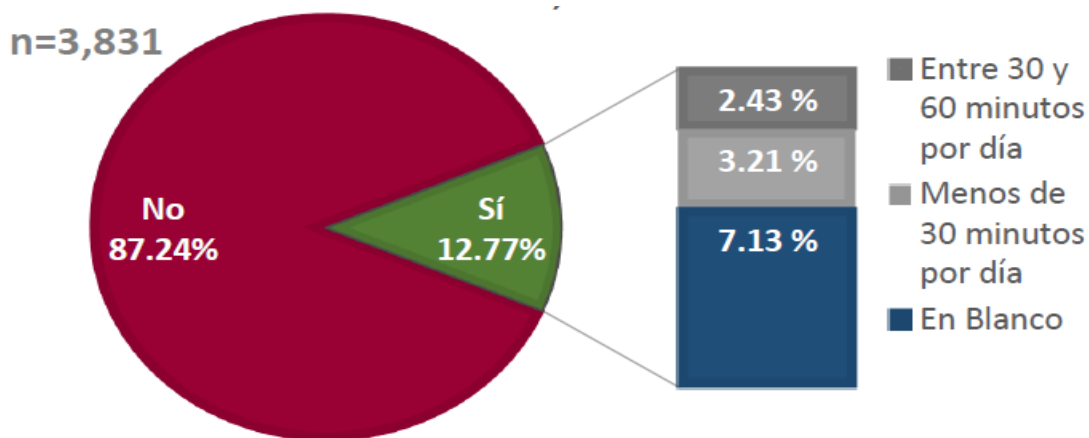


Figura 8. Proporción de casos de DM2 que realizan actividad física. Tomada de *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2*. *Información hasta el primer trimestre del 2021 [15].

La hipertensión arterial constituyó la comorbilidad más frecuente reportada en los casos de DM2, seguida de la obesidad (Figura 9). Con respecto a las revisiones de seguimiento de pacientes diagnosticados con DM2, en el examen general de

orina fue la más realizada, seguida por la revisión oftalmológica y de nutrición (Figura 10). Estos datos son alarmantes ya que el aumento de los hábitos poco saludables en la vida diaria y la falta de seguimiento en los tratamientos y revisiones médicas agrava la situación de pacientes con DM2 [15].

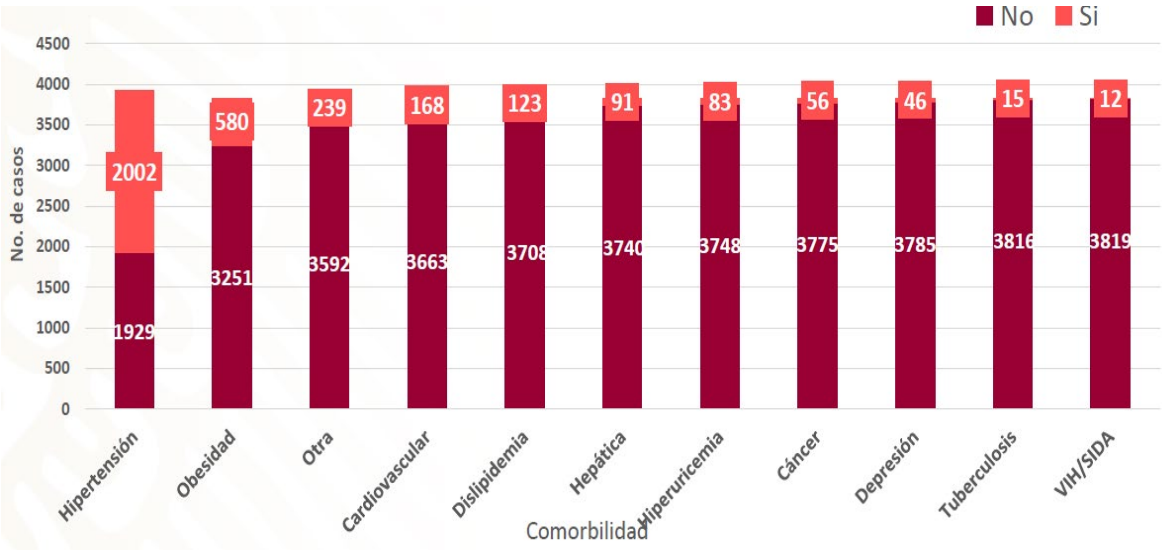


Figura 9. Distribución de casos de DM2 por comorbilidad acompañante. Tomada de *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2*. *Información hasta el primer trimestre del 2021 [15].

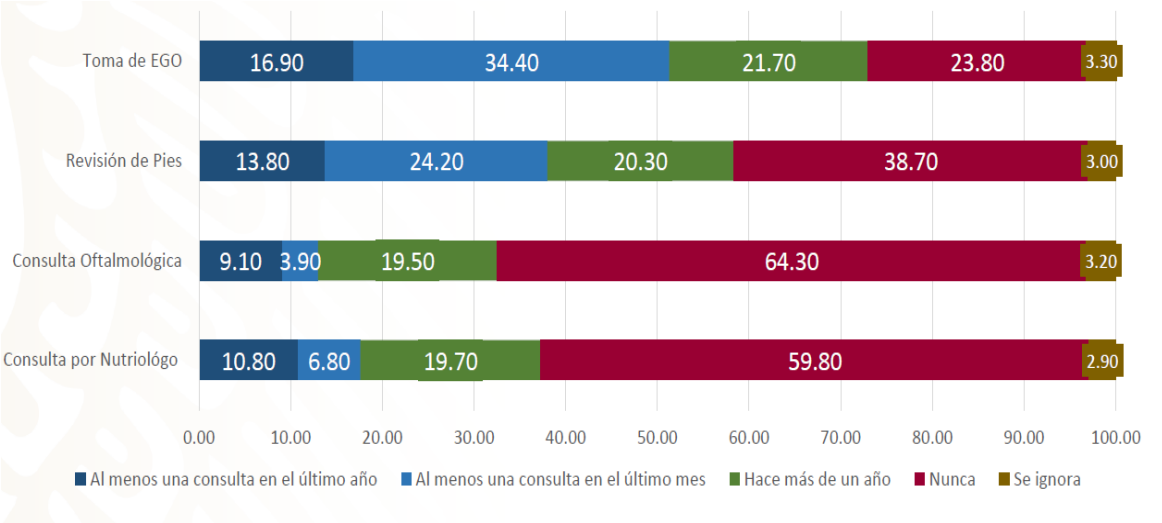


Figura 10. Proporción de revisiones en los casos de DM2. Tomada de *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2*. *Información hasta el primer trimestre del 2021. **EGO: examen general de orina [15].

III.2.2. Indicadores de la DM2

Los indicadores antropométricos asociados a DM2, en población mexicana son las más estudiadas y funcionan como un factor predictor de este padecimiento, como lo es el peso corporal, seguida del índice de masa corporal y en menor medida el perímetro abdominal y el porcentaje de masa corporal [43]. Pero sin duda los indicadores bioquímicos dan certeza si el paciente tiene DM2. Esta es una enfermedad crónico-degenerativa y existe un estado que la precede que es llamado prediabetes. Estas condiciones se diagnostican y se requiere de un tratamiento de por vida acompañado de cooperación de quienes la padecen. En criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la prediabetes se determina con los niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) entre 5.7 y 6.4% y en diagnosticados con DM2 es cuando es igual o mayor de 6.5% [44].

La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) es el indicador más fiel para monitorear pacientes diabéticos, se usa ampliamente para la detección y el diagnóstico y el seguimiento de la hiperglucemia, así como, para supervisar la eficiencia de los tratamientos en el control glucémico, la medición de los niveles de HbA1c es rápida y conveniente y muestra efectos mínimos de las condiciones fisiológicas y farmacológicas. La HbA1c se forma cuando la glucosa se une a un grupo amino de la cadena beta de la hemoglobina a través de una reacción no enzimática que está influenciada por la concentración de glucosa en la sangre, por lo que un estado de hiperglucemia se manifiesta como un alto porcentaje de HbA1c [45]. Los niveles de HbA1c también reflejan la progresión de las lesiones microvasculares diabéticas por lo que han sido ampliamente estudiados [46]. El análisis de HbA1c indica el nivel de glucemia en sangre promedio en los últimos dos o tres meses [47].

La DM2 se asocia con un grupo de lípidos plasmáticos y anomalías de las lipoproteínas interrelacionadas, que incluyen colesterol HDL, predominio de partículas LDL y triglicéridos elevados [48]. Estas anomalías ocurren en la mayoría de los pacientes a pesar de los niveles normales de colesterol LDL. Estos cambios también son una característica del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome

metabólico), que es la base de muchos casos de diabetes mellitus tipo 2 [49,50]. Estos niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad LDL y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad HDL determina un gran riesgo para pacientes diabéticos de padecer enfermedades vasculares.

III.2.3. Tratamientos para la DM2

Como tratamiento no farmacológico para la DM2 es mantener un estilo de vida saludable que incluya pérdida de peso que esta ayudara a mejorar el estado metabólico con disminuciones proporcionales de la presión arterial, las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre y el contenido de grasa hepática. Una actividad física regular, evitar el consumo de alcohol y tabaco e ingesta de dieta altamente calórica para alcanzar niveles de glucosa en sangre tan bajos como sea posible sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Este tratamiento no farmacológico a la larga no basta y cuando falla se recurre a tratamientos farmacológicos, este consiste en una estrategia escalonada, empezando por tratamiento oral utilizando normalmente metformina o sulfonilureas para los pacientes no obesos. Los objetivos de la farmacoterapia, que es el tratamiento a largo plazo para pacientes diagnosticados con DM2, tiene los siguientes objetivos; la prevención de complicaciones micro y macrovasculares y restaurar la calidad de vida.

Las sulfonilureas son una familia de hipoglucemiantes no insulínicos comercializada desde la década de 1950, de la que se tiene una amplia experiencia de uso y considerada durante años la segunda línea de tratamiento en la DM2 después de la metformina. Su principal mecanismo de acción es la estimulación de la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, motivo por el que requieren la existencia de cierta reserva insulínica, pero no pueden mantener indefinidamente la estimulación, ya que el deterioro de la célula beta forma parte de la progresión natural de la enfermedad. Se acepta que la causa del fracaso de las sulfonilureas es la disminución de la función de la célula beta, observándose que incluso pueden acelerar su deterioro, por lo que este fármaco

no es adecuado en pacientes con una función celular beta muy disminuida y tampoco son adecuadas en pacientes obesos. A nivel de eficacia, las sulfonilureas han demostrado reducciones en la HbA1c en torno al 1,5% superiores a otras familias de hipoglucemiantes no insulínicos, y la reducción de complicaciones microvasculares de la diabetes [51,52].

La glibenclamida es una sulfonilurea activa de tratamiento por la vía oral que estimula las células beta del páncreas y hace que aumente la liberación de la insulina preformada, acción que depende de su unión a una porción receptora del complejo que regula la entrada de potasio en las células beta del páncreas; el complejo fármaco-receptor inhibe la entrada de potasio, se despolariza la membrana celular, se favorece la entrada de calcio a la célula y la liberación de insulina, la cual reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa en pacientes con DM2. Son fármacos muy eficaces en la reducción de HbA1c, el principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia grave que puede ser prolongada [53].

El tratamiento con metformina es un tratamiento farmacológico no insulino dependiente, dada su probada eficacia y accesibilidad en el mercado, es utilizada a nivel primario para la atención no solo en pacientes diagnosticados con DM2 sino en población de riesgo; este es generalmente administrado en pacientes obesos por que se asocia a un menos aumento de peso respecto a otro tratamiento farmacológicos. La metformina actúa principalmente mejorando la acción de la insulina en el hígado para reducir la tasa de producción de glucosa hepática [54]. Las mejoras en la acción de la insulina en el músculo esquelético también contribuyen a las acciones terapéuticas de la metformina, lo que resulta principalmente en una mayor eliminación de glucosa no oxidativa [55]. Juntas, estas acciones reducen la glucosa en sangre en el contexto de la hiperglucemia, con muy poco potencial para inducir hipoglucemia [56]. También, se ha demostrado que el tratamiento con metformina aumenta los niveles circulantes del péptido 1, este similar al glucagón; hormona producida por el páncreas (GLP-1), al aumentar la secreción de GLP-1 ayuda a disminuir la actividad de la dipeptidil

peptidasa-4 (DPP4), que es la enzima principalmente responsable de inactivar GLP-1 en los tejidos y la circulación [57,58]. La metformina también puede inducir la regulación positiva de la expresión de los receptores GLP-1 en la superficie de las células β pancreáticas [59]. Dado que el GLP-1 aumenta la liberación de insulina dependiente de la glucosa del páncreas, este mecanismo puede proporcionar un apoyo modesto a la función de la célula β (beta) [57,60].

Sin embargo, el uso de farmacoterapia para tratar y controlar a los pacientes diabéticos tiene un efecto adverso, en el caso de la metformina, estos ocurren en el tracto gastro intestinal desarrollando principalmente diarreas. A estos agentes hipoglucemiantes no insulino-dependientes, se le han asociado con el riesgo de acidosis láctica; esta se refiere a la acumulación de ácido láctico en el torrente sanguíneo, pero hoy en día está probado que el riesgo de acidosis láctica por metformina es extremadamente bajo cuando este agente se administra adecuadamente [61,62].

El diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado para la DM2 es importante para evitar la aparición de las complicaciones que trae consigo dicha enfermedad. Según datos del SVEHDMT2 en el 94.9% de los casos ya se conocía el diagnóstico de diabetes, un 65.3% con tratamiento adecuado indicó la realización de ejercicio, al 73.4% se le indicó dieta y un 80.5% se le indicó utilizar algún fármaco hipoglucemiante (Figura 11).

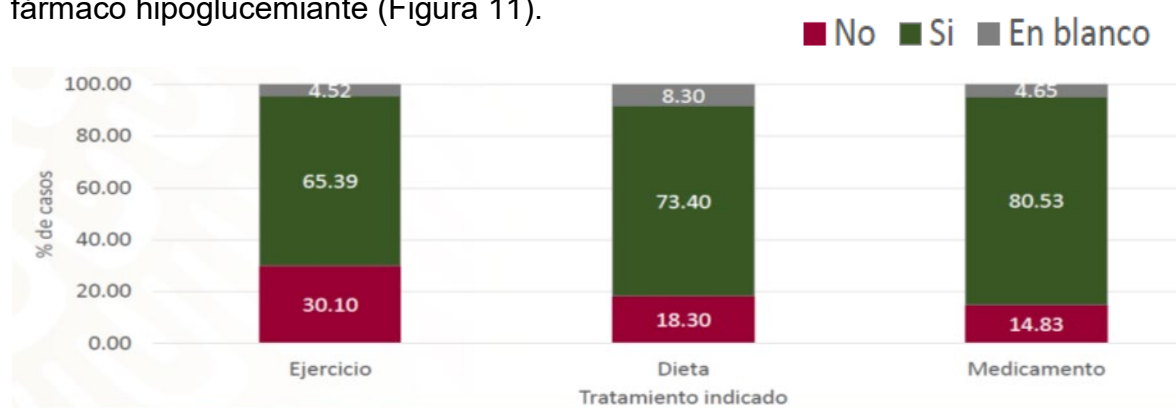


Figura 11. Proporción de casos de DMT2 por tratamiento indicado. Tomada de *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2*. *Información hasta el primer trimestre del 2021 [15].

El uso de fármacos orales como primera instancia para tratamiento en pacientes diagnosticados según datos del SVEHDMT2, metformina fue el más utilizado 51.17%, en comparación con otros como la glibenclamida y los combinados. Estos datos fueron en una media de 10 meses de tratamiento (Figura 12).

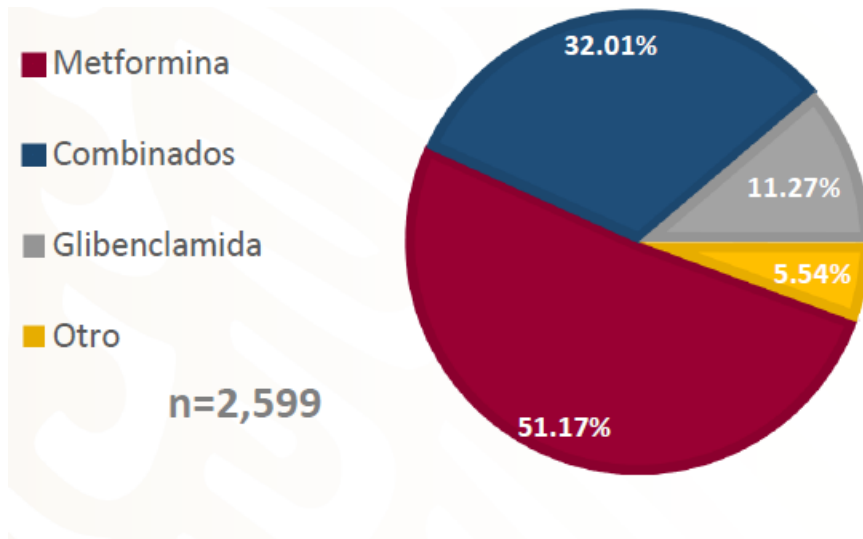


Figura 12. Proporción de casos de DM2 con uso de hipoglucemiantes orales. Tomada de *Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2*. *Información hasta el primer trimestre del 2021 [15].

III.3. Plantas medicinales para el tratamiento de la DM2

Alrededor del 80% de la población mundial usa plantas para tratar diversas enfermedades. Los productos naturales son muy diversos en composición y estructura, y muchos tienen actividad similar a los medicamentos de prescripción, por lo que son objeto de programas de búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Actualmente alrededor de la mitad de los fármacos disponibles son compuestos naturales o están relacionados con ellos [63]. Por lo que seguir en búsqueda de productos naturales para el uso terapéutico, ya sea coadyubando con el medicamento alopático o que sea de paso a nuevas investigaciones con el fin de llevar a cabo la elaboración de un posible nuevo fármaco.

Como ha sido señalado la DM2 es un problema de salud pública en todo el mundo, representa un gran gasto en los sectores de salud y una potencial fuente de morbilidad y mortalidad en las poblaciones, si bien el uso y eficacia de fármacos es la primera línea de tratamiento en contra de este padecimiento, estos

conlleven a efectos secundarios inevitables, por esta problemática se ha buscado nuevas alternativas que ayuden en los tratamientos de pacientes diagnosticados con diabetes, por ello se ha puesto gran interés en alternativas herbolarias (plantas medicinales) con foco en estudios preclínicos y clínicos. Estas han sido consideradas a través de los años como el origen o punto de partida del desarrollo de nuevos medicamentos, o mejoras de estos, ya que han contribuido al descubrimiento de sustancias con actividad biológica y a la producción de fitoterápicos, que esta a su vez es la fuente de medicamentos más económica y de mayor disponibilidad en la mayoría de los países [64]. Hoy en día, se recomienda el uso de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades, incluida la DM2 [65], estas plantas contienen varios fitocomponentes como flavonoides, terpenoides, saponinas, carotenoides, alcaloides y glucósidos, que pueden poseer actividades hipoglucemiantes [66]. Estos efectos hipoglucemiantes que son resultantes del tratamiento con plantas se atribuyen a su capacidad para mejorar el rendimiento del tejido pancreático, con lo que se logra un aumento de las secreciones de insulina o reduciendo la absorción intestinal de glucosa [67]. Es por eso por lo que una amplia variedad de géneros de distintas especies de plantas de varias partes del mundo ha reportado sus efectos positivos contra la diabetes (Cuadro 1).

Cuadro 1.- Plantas medicinales reportadas para el tratamiento de diabetes.

Género	Especies	Zona Geográfica	Actividad	Referencia
<i>Acacia</i>	<i>Acacia arábica</i>	India	Hipoglucemiante	[68]
<i>Acantopanax</i>	<i>Acanthopanax koreanum</i>	Corea	Hipoglucemiante	[69]
<i>Alisma</i>	<i>Alisma orientale</i>	China	Hipoglucemiante	[70]

<i>Brasicáceas</i>	<i>Brassica juncea</i>	India	Hipoglucemiante	[71]
<i>Canela</i>	<i>Cinnamomum japonicum</i>	Corea	Hipoglucemiante	[72]
<i>Cucurbita</i>	<i>Cucurbita ficifolia</i>	Irán y México	Hipoglucemiante	[73,74,75]
<i>Menta</i>	<i>Mentha arvensis</i>	India	Hipoglucemiante	[76]
<i>Curcumá</i>	<i>Curcuma domestica</i>	India	Hipoglucemiante	[76]

III.4. *Momordica charantia* L. (cucurbitaceae)

Momordica charantia (*Mch*) se conoce popularmente como “melón amargo”, “calabaza amarga”, “karela”, “kugua”o “balsam pear”. Es una especie tropical o subtropical, crece en las sabanas y matorrales del África tropical y Asia, fue introducida y aclimatada en América y Europa. Se cultiva principalmente en el sur y sureste de Asia, en China, África y las Antillas. Esta planta es una enredadera anual, herbácea, con zarcillos, de flores solitarias y amarillas unisexuadas, fruto oblongo, tuberculado, anaranjado amarillento, y semillas de color rojo intenso (Figura 13). Entre los principales usos empíricos son el uso hipoglucemiante, anticolesterolémico y antianémico, purgante, antiherpético, antirreumático, cicatrizante, estomáquico, antihemorroidal [77].

Momordica charantia es la hierba más estudiada por sus efectos anti hipoglucémicos in vivo y estudios clínicos [78]. Esta se ha utilizado comúnmente como alimento nutritivo y medicina durante siglos, la bioquímica y actividades asociadas al efecto hipoglucemiante de los extractos de *Mch*; en el fruto entero como en semillas y pulpa se han encontrado metabolitos secundarios bioactivos tales como; flavonoides, terpenos, saponinas, esteroides y polisacáridos,

charantina, vicina, que tienen una actividad hipoglucemiante con diversos modos de acción [79-82]. En algunos estudios y revisiones sistemáticas (RS) se ha reportado el efecto hipoglucemiante de *Mch*, sin embargo, los resultados son inconsistentes, debido a la heterogeneidad de los estudios. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo una RS y MA que permita evidenciar la eficiencia de *Mch* en la regulación de glucosa, HbA1c, insulina, y perfil lipídico en pacientes con DM2, los factores que influyen en el efecto, tales como edad, dosis, tiempo de tratamiento y estructura de la planta (fruto, hojas, tallo y raíz).



Figura 13. Hojas, flores, fruto de *Momordica charantia* [95].

III.5. Revisiones sistemáticas sobre el efecto de *Momordica charantia* sobre la DM2

Se encontraron dos revisiones sistemáticas (RS) sobre el efecto de *Mch* en pacientes con diabetes mellitus (Cuadro 2). Uno de ellos establece que no existe ninguna mejora, en la otra sustenta que se encontró que *Mch* ayuda a reducir los niveles de glucosa en plasma en ayunas (FPG por sus siglas en inglés) en pacientes prediabéticos, pero no en pacientes diabéticos así mismo no mostro eficacia en la reducción de niveles de HbA1c, pero con alto nivel de riesgo.

Por lo anterior, es necesario llevar a cabo más estudios de RS y MA, sobre el uso de *Mch* como agente hipoglucemiante donde podría evaluarse más a fondo su efectividad en pacientes prediabéticos, diabéticos, adultos jóvenes y adultos

mayores donde se hace más presente esta enfermedad a través de la metodología establecida en PRISMA [83].

Cuadro 2.- Revisiones sistemáticas sobre el efecto de *Momordica charantia* en DM2

AUTOR/AÑO	OBJETIVO	PALABRAS CLAVE	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	HALLAZGOS	CONCLUSION
Peter <i>et al.</i> (2019) [84]	Evaluar la eficacia de las preparaciones de <i>M. charantia</i> para reducir el nivel elevado de glucosa en plasma en pacientes con prediabetes y diabetes mellitus tipo 2.	Calabaza amarga, Diabetes mellitus tipo 2, Eficacia, Seguridad, Metaanálisis, Prediabetes	Fue una estrategia de búsqueda de tres pasos en PUBMED, SCOPUS, CINAHL y Biblioteca Cochrane utilizando las palabras clave <i>Momordica charantia</i> , calabaza amarga, amargo melón, diabetes tipo 2, NIDDM, ensayo clínico, humanos, adultos, estudios prospectivos, uso combinado términos de lógica booleana AND, OR and NOT. Se identificaron un total de 130 artículos mediante búsqueda electrónica y manual. Después de la eliminación de duplicados y se examinó	Se sugiere que las preparaciones mono y poli herbales de <i>Momordica charantia</i> tomadas por vía oral en dosis de 2 a 6 gr/día durante 4 semanas reduce significativamente la FPG elevada en prediabéticos	Las preparaciones adjuntas de <i>M. charantia</i> mejoraron el control glucémico en pacientes con DM2. Sin embargo, esta conclusión se basa en evidencias de baja a muy baja calidad para los resultados primarios y datos escasos para varios resultados de seguridad, por lo que justifica más investigación.

			<p>los artículos en función de los títulos y resúmenes, quedaron 27 artículos. Obteniendo al final 13 artículos para revisión sistemática y 10 para meta-análisis.</p>		
Yin <i>et al.</i> (2014) [85]	<p>Determinar si el melón amargo tiene un efecto favorable en la reducción de la glucosa plasmática en pacientes con DM</p>	<p>melón amargo (<i>M. charantia</i>), diabetes tipo 1 y tipo 2, niveles de glucosa y hemoglobina A1c</p>	<p>Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PUBMED, EMBASE y Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados sin restricción de idioma para identificar ensayos controlados aleatorios que compararan melón amargo con ningún tratamiento en pacientes con DM tipo 1 o tipo 2</p>	<p>Se identificaron un total de cuatro ECA, cada uno con 40 a 66 participantes, seguidos entre 4 y 12 semanas. Se determinó que el riesgo general de sesgo de cada artículo incluido era incierto. En total, se evaluaron 208 participantes con DM tipo 2 (edad media de 56,5 años). En comparación con ningún tratamiento, el melón amargo no redujo significativamente la A1C ni la glucosa plasmática en ayunas.</p>	<p>La suplementación con melón amargo en comparación con ningún tratamiento no mostró mejoras glucémicas significativas en A1c o FPG.</p>

IV. Planteamiento del problema

En la actualidad la DM2 ocupa el segundo lugar como causa de muerte en México, esto representa un grave problema de salud pública y enorme desafío para la sociedad y el sistema de salud debido al gran costo económico que representa y la pérdida de calidad de vida para quienes padecen de diabetes. A pesar de los tratamientos que existen actualmente esta enfermedad no tiene cura, por lo que aún sigue vigente la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas eficientes para el control glucémico. *Momordica charantia* (*Mch*) es una planta que ha mostrado efectos positivos sobre el control glucémico en pacientes con DM2, sin embargo, los hallazgos reportados en revisiones sistemáticas (RS) no son concluyentes. En este sentido, en las RS publicadas sobre el efecto de *Mch* no se considera la heterogeneidad de los estudios, respecto a los factores que pueden influir en el control glucémico, tales como edad, dosis, tiempo de tratamiento y estructura de la planta (hojas, tallo, fruto o raíz), de ahí que sea llevar a cabo una RS en la que se consideren dichos factores, además de incluir los estudios publicados en español y de la literatura gris, para tener un conocimiento más amplio y preciso respecto al efecto hipoglucemiante de *Mch*. Por lo cual, acorde al acrónimo PICO se planteó la siguiente pregunta de investigación:

P: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

I: Tratamiento con *Momordica charantia*.

C: Placebo o tratamiento alopático.

O: Niveles de glucosa, HbA1c, colesterol, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos.

¿Cuál es el efecto *Momordica charantia* L. sobre el control glucémico y lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, considerando la dosis, tiempo de tratamiento y estructura de la planta consumida?

V. Objetivo

Presentar una síntesis de conocimiento sobre el efecto hipoglucemiante e hipo lipídico de *Momordica charantia* a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

VI. Métodos

VI.1. Diseño de investigación

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las pautas para la presentación de sistemas revisiones sistemáticas y meta-análisis PRISMA (2009) [10] (Anexo 1).

VI.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes plataformas de documentos científicos: PubMed-Medline; Scopus; Biblioteca Cochrane; Web of science; Epistemonikos; SciELO; LILACS y como literatura gris TESIUNAM. La búsqueda se realizó entre todos los artículos publicados. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: “(Momordica charantia OR bitter melon OR bitter gourd OR kugua OR balsam pear OR karela) AND (diabetes mellitus type 2) NOT (animal) NOT (review OR systematic review)”. También llevó a cabo una búsqueda de tesis para identificar estudios no publicados que podrían incluirse en la revisión. Una vez seleccionados los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de selección, se recuperaron los textos completos de los artículos potencialmente relevantes para la revisión y se realizó una revisión exhaustiva para seleccionar los estudios definitivos (Cuadro 3).

Cuadro 3.- Palabras clave utilizadas en la estrategia de búsqueda.

Base de datos	Fecha	Estrategia	No artículos
PubMed	22/08/20	<ul style="list-style-type: none"> • (Momordica charantia OR bitter melon OR bitter gourd OR kugua OR balsam pear OR karela) AND (diabetes mellitus type 2) NOT (animal) NOT (review OR systemic review) 	31
Scopus	22/08/20	<ul style="list-style-type: none"> • (momordica AND charantia) AND (diabetes AND mellitus AND type AND 2) AND (human) AND (EXCLUDE (DOCTYPE, "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE, "sh") AND (SUBJAREA, "BIOC") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "AGRI") AND EXCLUDE (LANGUAGE, "German") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Czech") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Arabic") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Chinese")) 	145
LILACS	22/08/20	<ul style="list-style-type: none"> • (momordica) AND (charantia) AND (diabetes) AND (mellitus) AND (human) AND NOT (review) AND NOT (animal) • (bitter) AND (melon) AND (diabetes) AND (mellitus) AND (human) AND NOT (review) AND NOT (animal) • (balsam) AND (pear) AND (diabetes) AND (mellitus) AND (human) AND NOT (review) AND NOT (animal) • (kugua) AND (diabetes) AND (mellitus) AND (human) AND NOT (review) AND NOT (animal) • (karela) AND (diabetes) AND (mellitus) AND (human) AND NOT (review) AND NOT (animal) 	118
SciELO	22/08/20	<ul style="list-style-type: none"> • Momordica AND charantia • Melon AND amargo • Calabaza AND amargo • Karela 	49
Web of Science	12/09/20	<ul style="list-style-type: none"> • (Momordica charantia OR bitter melon OR bitter gourd OR kugua OR balsam pear OR karela) AND (diabetes mellitus type 2) NOT (animal) NOT (review OR systemic review) 	53
Epistemonikos	12/09/20	<ul style="list-style-type: none"> • Title Abstract Keywords "Momordica charantia" AND Title Abstract Keywords Diabetes mellitus type 2 	1
Cochrane	12/09/2020	<ul style="list-style-type: none"> • Title Abstract Keywords "Momordica charantia" AND Title Abstract Keywords Diabetes mellitus type 2 	30
Tesiunam	12/09/2020	<ul style="list-style-type: none"> • Momordica charantia • Melon amargo • Calabaza amarga • Karela • Kagua 	1

VI.3 Criterios de elegibilidad

VI.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Ensayos clínicos aleatorios; el uso de *Momordica charantia* como complemento nutricional; controlado con placebo o tratamiento alopático, evaluación de al menos uno de los siguientes marcadores bioquímicos: glucosa, HbA1c, perfil lipídico, y la participación de adultos, sin distinción de sexo, diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

VI.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Estudios que administraron *Momordica charantia* en combinación con otros compuestos (por ejemplo, hipoglucemiantes, otras especies de plantas), estudios *In vitro* e *In silico*, estudios sin un grupo de control (placebo); pacientes diagnosticados con diabetes tipo 1, diabetes gestacional o prediabéticos, estudios preclínicos, revisiones sistemáticas, estudios observaciones, analizaron otros parámetros bioquímicos.

VI.4.- Selección de estudios

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

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

estudios excluidos estos especificando el motivo de su exclusión disponible en el apartado anexo 2.

VI.5.- Extracción de los datos

Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron el apellido del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, dosis de *Momordica charantia* utilizada, duración de la intervención, tamaño de la muestra, características de los participantes (edad, sexo), parámetros evaluados y hallazgos de cada estudio. Para el meta-análisis, se extrajeron los siguientes datos: las medias y las desviaciones estándar del pre y postratamiento mediciones correspondientes a los niveles de glucosa, HbA1c, y perfil lipídico.

VI.6. Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores evaluaron el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios seleccionados que fueron incluidos en la revisión utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo RoB 2.

VI.7. Análisis estadístico y síntesis de datos

Para estimar el efecto general de la suplementación con *Momordica charantia* sobre la glucosa, los niveles de HbA1c y perfil lipídico, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Este modelo considera la heterogeneidad intra e inter-estudios. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de I^2 , considerando la existencia de heterogeneidad significativa si $I^2 > 50\%$. Se realizaron análisis de estudios donde se utilizará una dosis entre 2000-3000 mg/día, por 12 semanas de tratamiento, utilizando como estructura de la planta, pulpa de fruto.

VII. Resultados.

Se identificaron un total de 228 artículos en búsqueda de las plataformas de documentos científicos consultadas. Después de la eliminación de duplicados quedaron 158, de la revisión de título y resumen se quedaron 82 artículos de texto completo, de los cuales 74 fueron excluidos porque no cumplieron con los criterios de elegibilidad (Anexo 2), por lo tanto, ocho estudios fueron considerados para la revisión sistemática y dos para el meta-análisis (Figura 14).

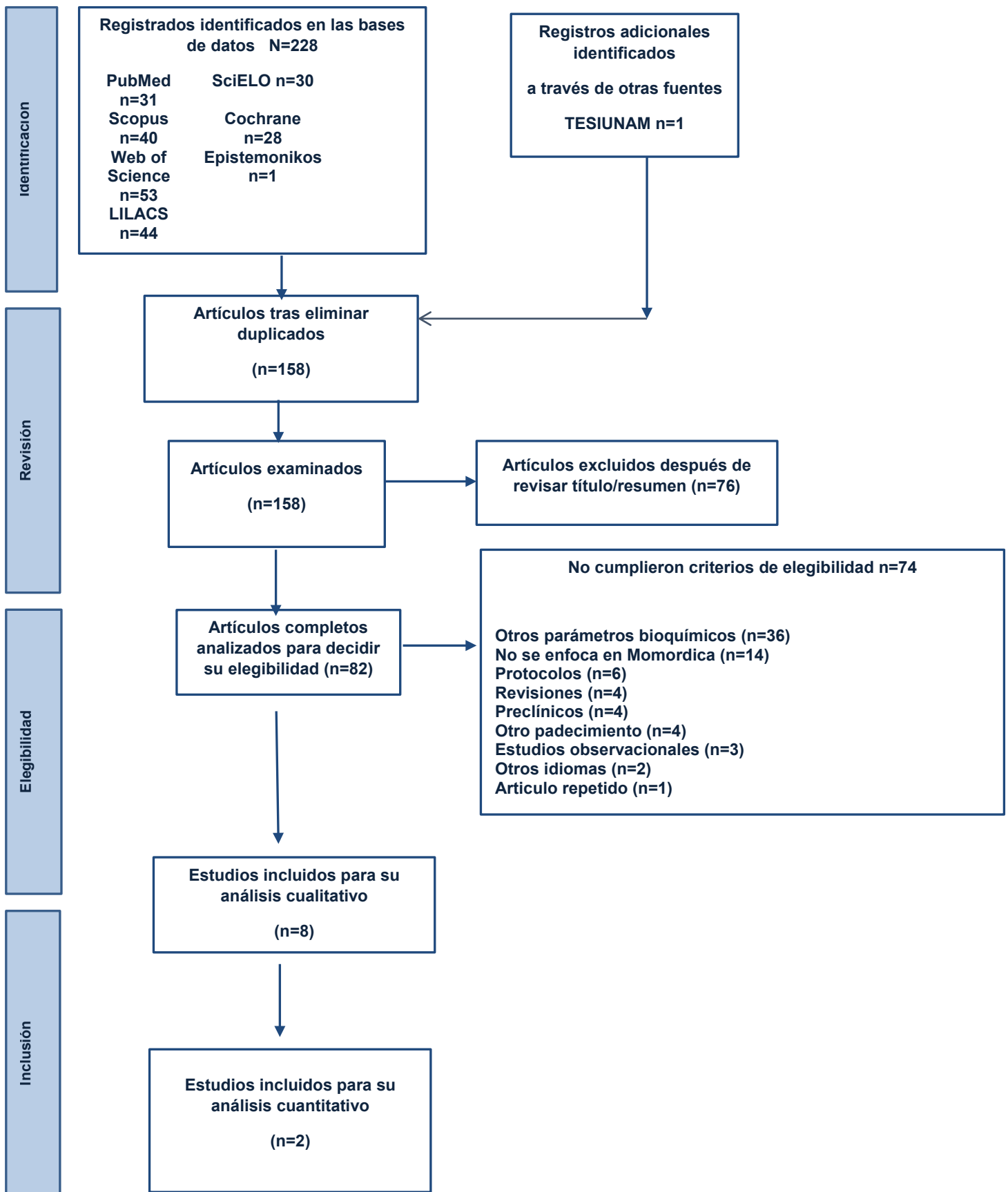


Figura 14. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos en la revisión sistemática y el meta-análisis. PRISMA

VII.1. Análisis cualitativo

El tamaño de muestra de los ocho estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fue de n=24 hasta n=129, sumando un total de 540 sujetos (242 hombres y 298 mujeres), con edades promedio desde 41.3±6 hasta 60.3±7.6 años. En seis estudios se midió el efecto del consumo de *Momordica charantia* (*Mch*) a diferentes dosis, duración de tratamiento y estructura de la planta en comparación con un placebo [86,87,89,91,92,93] sobre marcadores bioquímicos para el control glucémico y lipídico. Asimismo, en dos ensayos clínicos se llevó a cabo una comparación del efecto de *Mch* vs. Glibenclamida [88] y *Mch* vs. Metformina [90] (Cuadro 4).

VII.1.1. Efecto de *Mch*. sobre control glucémico

En dos de los seis estudios en los que se evaluó el efecto de *Mch* vs. placebo, sobre la concentración sanguínea de glucosa después del consumo de *Mch* se observó una disminución estadísticamente significativa [86,89] ($p < 0.05$). En este sentido, en cuatro se administró extracto de fruto seco [86,89,91,93] con dosis desde 2000 mg/día [86,89] hasta 6000 mg/día [91,93]. Al respecto, el mayor efecto sobre los niveles glucosa sanguínea se observó con la dosis de 1200 mg/día [87] y 2380 mg/día [89] durante 12 semanas, aunque la concentración de HbA1c con ambas dosis fue similar. Asimismo, en el estudio en el que se administró frutos semillas y plantas a dosis de 3000 mg/día durante 12 semanas [92], se observó una disminución en la concentración de glucosa sanguínea que no fue reportada como estadísticamente significativa, paradójicamente los niveles de HbA1c reportan un aumento. En el otro estudio en el que se administró 1200 mg/día de fruto con semilla durante 12 semanas, se observó una disminución estadísticamente significativa en la concentración de glucosa sanguínea y en HbA1c, hay una disminución que no fue reportada como estadísticamente significativa ya que el cambio es marginal [87]. Y un estudio reportó baja en los niveles de HbA1c mas no los niveles de glucosa [91].

Por otro lado, en un ensayo clínico se llevó a cabo una comparación de diferentes dosis de *Mch* (2000 y 4000 mg/día de fruto) vs. glibenclamida 5 mg/día durante 12

semanas, observando un efecto significativamente mayor con el tratamiento de glibenclamida [88]. Asimismo, en otro estudio se comparó el tratamiento de metformina 1000 mg/día vs. diferentes dosis de *Mch* (500, 1000 y 2000 mg/día) durante 4 semanas, en el que se reportó una disminución estadísticamente significativa en los niveles sanguíneos de glucosa con el tratamiento de metformina en comparación las 3 dosis de *Mch*, lo cual se confirma al analizar la concentración de hemoglobina total [90].

VII.1.2. Efecto de *Mch* sobre control lipídico

En cinco de los ocho estudios analizados se evaluó el efecto de *Mch* sobre algún marcador del perfil lipídico (colesterol, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos), en cuatro se comparó contra un placebo [86,87,89,92] y en uno contra glibenclamida [88]. En este sentido, en cuatro se valoró la concentración sanguínea de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos [86,87,88,89] y en uno solo se midieron los niveles sanguíneos de colesterol [92]. Al respecto, no se observó algún efecto hipo lipídico estadísticamente significativo con la administración de *Mch* a las diferentes dosis, estructura y tiempo de administración probados en los cinco estudios, excepto una disminución de la concentración sanguínea de triglicéridos ($p < 0.05$) en el ensayo clínico en el que se comparó el efecto de *Mch* vs. glibenclamida [88].

Cuadro 4. Estudios incluidos sobre el efecto de *Momordica charantia* para el control glucémico y lipídico de adultos con DM2

Autor (año)	Diseño de estudio	Estructura de la planta/Dosis <i>Mch</i>	Tiempo de Tx	Pacientes analizados n=	Sexo	Edad	Parámetros evaluados	Principales resultados
Cortez-Navarrete <i>et al.</i> (2018) [86]	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.</p> <p>Se utilizó un análisis (Wilcoxon Rank test) y (Mann–Whitney U test)</p>	<p>Polvo de fruto</p> <p>GP: Placebo (Magnesia calcinada)</p> <p>GE: <i>Momordica charantia</i> 2000 mg</p>	12 semanas	n=24	Hombres n=8 Mujeres n=16	GP: 47.0± 7 años GE: 50.1±7 años	Glucosa HbA1c Colesterol HDL LDL VLDL Triglicéridos	<p>Glucosa (mg/dl) GP: Pre 127.9±41.43 vs Post 129.7±41.43 GE: Pre 147.72±25.22 vs Post 133.3±52.24 P> 0.05</p> <p>HbA1c (%) GP: Pre 7.6±0.6 vs Post 7.1±1.1 GE: Pre 7.8±0.8 vs Post 7.1±1.3 P< 0.05*</p> <p>Colesterol (mg/dl) GP: Pre 170.27±28.96 vs Post 169.58±20.08 GE: Pre 188.8±28.19 vs Post 180.62 ±39.38 P> 0.05</p> <p>HDL (mg/dl) GP: Pre 40.2±8.9 vs Post 42.1±10.4 GE: Pre 43.7±7 vs Post 40.6±12 P> 0.05</p> <p>LDL (mg/dl) GP: Pre 90.7±24.7 vs Post 93.1±18.5 GE: Pre 103.9±30.9 vs Post 106.2±90.7 P> 0.05</p> <p>VLDL (mg/dl) GP: Pre 303.47±104.25 vs Post 279±76.45 GE: Pre 318.92±173 vs Post 267.18 ±128.19 P> 0.05</p> <p>Triglicéridos (mg/dl) GP: Pre 194±67.3 vs Post 178.9±49.6 GE: Pre 204.6±110.7 vs Post 170.9±81.5 P> 0.05</p>

Suthar <i>et al.</i> (2016) [87]	Estudio cuasiexperimental Se aplicaron las pruebas 't' pareadas de Student Pruebas 't' no apareadas de Student	Fruto con semilla/ GP: Placebo (no especificado) GE: <i>Momordica charantia</i> 1200 mg/día	12 semanas (datos incluidos en esta tabla) 8 semanas 4 semanas	n=79	Hombres n=49 Mujeres n=30	GP: 41.31 ± 6 años GE: 41.33 ± 7 años	Glucosa HbA1c Colesterol HDL LDL VLDL Triglicéridos	Glucosa (mg/dl) GP: Pre148.76±34.8 vs Post 150.88±22.8 GE: Pre150.02±35.2 vs Post 128.12±16.8 P<0.05* HbA1c (%) GP: Pre 7.83±1.1 vs Post 7.62±0.9 GE Pre 7.87±1 vs Post 7.08±0.9 P> 0.05 Colesterol (mg/dl) GP: Pre 154.23±30.11 vs Post 152.35±28.11 GE: Pre 152.69±27.27 vs Post 146.48±28.74 P> 0.05 HDL (mg/dl) GP: Pre 48.52±5.83 vs Post 48.06±7.71 GE Pre 48.56±5.93 vs Post 47.52±9.28 P> 0.05 LDL (mg/dl) GP: Pre 84.16±25.22 vs Post 81.99±23.38 GE: Pre 81.82±24.15 vs Post 77.45±26.1 P> 0.05 VLDL (mg/dl) GP: Pre 21.54±4.68 vs Post 22.31±4.64 GE: Pre 22.31±4.2 vs Post 21.51±3.95 P> 0.05 Triglicéridos (mg/dl) GP: Pre 107.71±23.4 vs Post 111.53±23.18 GE: Pre 111.55±20.98 vs Post 107.56±19.75 P> 0.05
Rahman <i>et al.</i> (2015)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego,	Fruto GG: Glibenclamida 5	12 semanas	n=90	Hombres n=59 Mujeres	GG: 52.20±8.70 años GE1:	Glucosa HbA1c Colesterol HDL	Glucosa (mg/dl) GG: Pre 143.5±18.4 vs Post 117±10.3 GE1: Pre 146±13.4 vs 133.7 ±11.5 GE2: Pre 141.6±15.2 vs Post 126.4±11.9

[88]	paralelo ensayo grupal. Se utilizo U Mann-Whitney y una ANOVA unidireccional de Krushkal-Wallis	mg/día GE1: <i>Momordica charantia</i> 2000 mg/día GE2: <i>Momordica charantia</i> 4000 mg/día			n=31	51.90±10.50 años GE2: 52±11.40 años	LDL Triglicéridos	P<0.05* *cambios en <i>Mch</i> en dosis de 2000 y 4000 mg/día a favor de la Glibenclamida HbA1c (%) GG: Pre 8.45±0.60 vs Post 6.90±0.75 GE1: Pre 8.25±0.70 vs Post 7.40±0.50 GE2: Pre 8.30±0.55 vs Post 7.15±0.60 P>0.05 Coolesterol (mg/dl) GG: Pre 220.50±11.10 vs Post 222±10.80 GE1: Pre 218.25±10.70 vs Post 214.50±14.50 GE2 Pre 227.10±15.50 vs Post 221±11.60 P> 0.05 HDL (mg/dl) GG: Pre 48.10±5.50 vs Post 45±4.90 GE1: Pre 48.15±4.90 vs Post 50±3.50 GE2: Pre 47.60±5.70 vs Post 51.20±4.20 P> 0.05 LDL (mg/dl) GG: Pre 146.80±10.30 vs 148.50±12.35 GE1: Pre 149.70±18.20 vs Post 146.50±11.50 GE2: Pre 154±15.50 vs Post 148.90±16.40 P> 0.05 Triglicéridos (mg/dl) GG: Pre 165.5±20.5 vs Post 172.9±18.4 GE1: Pre 163.20±17.50 vs Post 159.80±16.70 GE2: Pre 168±13.40 vs Post 154.20±11.80* P< 0.05* *cambios a favor de <i>Mch</i> en dosis de 4000 mg/día
------	--	--	--	--	------	--	----------------------	---

Kim <i>et al.</i> (2020) [89]	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego. Se utilizó prueba ANOVA	Polvo de fruto GP: Placebo (maltodextrina y celulosa microcristalina) GE: <i>Momordica charantia</i> 2380 mg/día	12 semanas	n=90	Hombres n=50 Mujeres n=40	GP: 60.3 ± 7.6 años GE: 58.1 ± 6.9 años	Glucosa HbA1c Colesterol HDL LDL Triglicéridos	<p>Glucosa (mg/dl) GP: Pre 131.0 ± 24.2 vs Post 155.1 ± 53.0 GE: Pre 145.9±34.5 vs Post 140.5±31.9 P<0.05*</p> <p>HbA1c (%) GP: Pre 6.9 ± 0.4 vs Post 7.2 ± 0.9 GE Pre 7.0 ± 0.5 vs Post 7.0 ± 0.7 P> 0.05</p> <p>Colesterol (mg/dl) GP: Pre 159.0 ± 27.3 vs Post 160.4 ± 24.7 GE: Pre 155.4 ± 28.6 vs Post 154.6 ± 35.2 P> 0.05</p> <p>HDL(mg/dl) GP: Pre 54.1 ± 11.5 vs Post 51.3 ± 13.3 GE: Pre 49.3±12.1vsPost48.6±14.1 P> 0.05</p> <p>LDL(mg/dl) GP: Pre 94.2 ± 24.8 vs Post 95.6 ± 22.0 GE: Pre 94.9 ± 26.0 vs Post 95.0 ± 26.0 P> 0.05</p> <p>Triglicéridos (mg/dl) GP: Pre 116.4 ± 55.8 vs Post 143.2 ± 81.4 GE: Pre 137.1 ± 83.3 vs Post 128.9 ± 76.9 P> 0.05</p>
Fuangchan et al. (2011) [90]	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico Se utilizó prueba	Pulpa de fruto GM: Metformina 1000 mg/día GE1: <i>Momordica charantia</i> 500 mg/día GE2: <i>Momordica</i>	4 semanas	n=129	Hombres n=34 Mujeres n= 95	GM: 52.5 ± 9.2 años GE1: 52.2 ± 8.3 años GE2: 50.6 ± 10.7 años GE3: 52.0 ± 9.1	Glucosa	<p>Glucosa (mg/dl) GM: Pre 140.0 ± 22.6 vs Post 125.2 ± 22.7 GE1: Pre 140.3 ± 17.4 vs Post 140.9 ± 29.4 GE2: Pre 139.5±16.0 vs Post 141.6±27.4 GE3: Pre 139.9±15.8 vs Post 137.6±18.1 P< 0.05*</p> <p>*cambios en Mch en dosis de 500 y 1000 mg/día a favor de la Metformina</p>

	ANOVA	<i>charantia</i> 1000 mg/día GE3: <i>Momordica charantia</i> 2000 mg/día				años		
Trakoonosot <i>et al.</i> (2013) [91]	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego. Se utilizó prueba ANOVA	Pulpa de frutos secos GP: Placebo (celulosa microcristalina) GE: <i>Momordica charantia</i> 6000 mg/día	16 semanas (datos incluidos en esta tabla) 8 semanas	n=38	Hombres n=11 Mujeres n=27	GP: 58.7±7.0 años GE: 57.2±8.8 años	Glucosa HbA1c	Glucosa (mg/dl) GP: Pre 118.37±16.36 vs Post 114.58±17.77 GE: Pre 117.63±32.14 vs Post 106.47±17.05 P> 0.05 HbA1c (%) GP: Pre 7.32±0.70 vs Post 7.12±0.45 GE: Post 7.47±1.03 vs Post 6.97±0.45 P<0.05*
Dans <i>et al.</i> (2007) [92]	Ensayo clínico aleatorizado. Se utilizó la prueba t student	Frutos semillas y plantas GP: Placebo (no especificado) GE: <i>Momordica charantia</i> 3000 mg/día	12 semanas	n=40	Hombre n=15 Mujeres n=25	GP: 59.76±10.04 años GE: 58.70±9.81 años	Glucosa HbA1c Colesterol	Glucosa (mg/dl) GP: Pre 146.7±42.5 vs 151.4±72.3 GE: Pre 151.4±40.4 vs 144±13.9 P> 0.05 HbA1c (%) GP: Pre 8.07±0.77 vs Post 8.57±0.3 GE: Pre 7.92±0.59 vs Post 8.2±1.25 P>0.05 Colesterol (mg/dl) GP: Pre 196.1±42.1 vs Post 201.2±41.7 GE: Pre 202.7±56.4 vs Post 196.1±42.1 P> 0.05
John <i>et al.</i> (2003) [93]	Ensayo clínico aleatorizado Se utilizó prueba	Frutos secos GP: Placebo (Riboflavina) GE: <i>Momordica</i>	4 semanas	n=50	Hombres n=16 Mujeres n=34	GP: 57.6±7.6 años H GC: 50.9±10.8 años M	Glucosa	Glucosa (mg/dl) GP: Pre 155.8±25.0 vs Post 150.7±35.4 GE: Pre 150.1±26.9 vs Post 150±35.3 P> 0.05

	ANOVA	<i>charantia</i> 6000 mg/día				GE: 52.3±10.9 años H GE: 52.2±6.2 años M		
--	-------	---------------------------------	--	--	--	---	--	--

Abreviaturas: GP: Grupo placebo; GE: Grupo experimental, GM: Grupo metformina, GG: Grupo glibenclamida. *P<0.05

VII.2. Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)

Todos los estudios cumplieron con el criterio de la generación de secuencia aleatoria (Figura 15). En los criterios de sesgo de selección y pertinencia, dos estudios (Suthar *et al.* 2016; Trakoon-osot *et al.* 2013) mostraron un alto riesgo de sesgo. Para el criterio de sesgo de detección solo un estudio mostro un alto riesgo de sesgo (Suthar *et al.* 2016). Referente al dominio de sesgo de deserción ningún estudio mostro un alto riesgo de sesgo. Respecto al dominio sobre los informes selectivos, solo un estudio mostro alto riesgo de sesgo (Cortez-Navarrete *et al.* 2018). Por otro lado, entre otros sesgos detectados en los estudios, podemos resaltar la heterogeneidad de los grupos de edad y proporcionalidad de los grupos por sexo (Figura 15). De los seis estudios evaluados para su calidad de riesgo de sesgos (Figura 16), tres de estos cumplieron con los criterios de confiabilidad más alta (Cortez *et al.* 2018; Dans *et al.* 2007; Kim *et al.* 2020). Asimismo, un estudio (John *et al.* 2003) fue de confiabilidad moderada y sólo dos estudios (Suthar *et al.* 2016; Trakoon-osot *et al.* 2013) su confiabilidad fue limitada, sobre todo, porque no cumplieron con el ocultamiento y sesgo de selección y cegamiento de participantes (Figura 16).

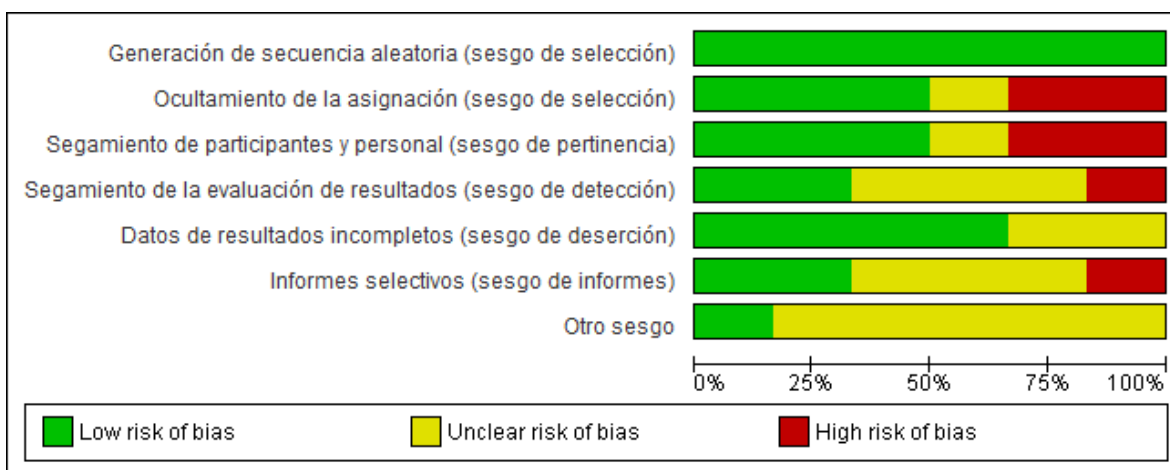


Figura 15. Gráfico de riesgo de sesgo se presentan como porcentajes entre todos los estudios incluidos, a juicio de los revisores acerca de cada criterio de riesgo de sesgo.

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Seguimiento de participantes y personal (sesgo de pertinencia)	Seguimiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Informes selectivos (sesgo de informes)	Otro sesgo
Cortez-Navarrete et al., 2018	+	+	+	+	+	-	?
Dans et al., 2007	+	+	+	+	+	+	?
John et al. 2003	+	?	?	?	?	?	+
Kim et al., 2020	+	+	+	?	+	?	?
Suthar et al., 2016	+	-	-	-	?	?	?
Trakoon-osot et al., 2013	+	-	-	?	+	+	?

Figura 16. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de cada ensayo clínico incluido. La mayoría de los ensayos clínicos muestran un bajo riesgo de sesgo.

VII.3. Análisis cuantitativo (meta-análisis)

Como se puede observar en la revisión sistemática (análisis cualitativo), existe una alta heterogeneidad en el tratamiento administrado de los estudios clínicos seleccionados. En este sentido, la dosis, el tiempo y la estructura de la planta administrada son muy diferentes, por lo que solo fue posible incluir dos estudios en el meta-análisis que cumplieron con los requisitos de administrar un tratamiento similar, dichos estudios fueron los de Cortez-Navarrete *et al.* (2018) y Kim *et al.* (2020) [86,89], con dosis utilizadas en el tratamiento de 2000-3000 mg/día

utilizando pulpa de fruto durante 12 semanas. En los cuales se realizó un *forest plot* por cada parámetro en los que se evaluó el efecto del tratamiento de *Mch* en pacientes diabéticos.

VII.3.1. Efecto de *Mch*. sobre concentración sanguínea de glucosa y HbA1c

El tamaño de la muestra global de los dos estudios incluidos es de 110 sujetos, 72 recibieron el tratamiento de *Mch* y 38 un placebo, para poder determinar el tamaño del efecto sobre concentración de glucosa y HbA1c en sangre. La heterogeneidad es de $I^2=0\%$ ($p=0.39$) y el efecto sobre la concentración de glucosa en sangre es de -26.48 mg/dL [IC95% -39.28 , -13.69 , $p<0.0001$] (Figura 17). Asimismo, se observó una disminución estadísticamente significativa en los niveles sanguíneos de HbA1c con una heterogeneidad de $I^2=0\%$ ($p=0.78$) y un efecto de -0.29 [IC95% -0.52 , -0.05 , $p<0.05$] (Figura 18).

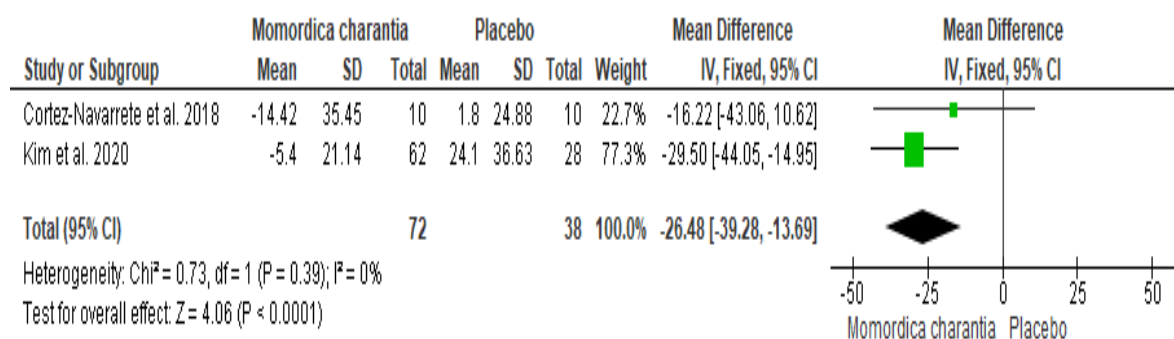


Figura 17. Efecto de *Mch*. sobre la concentración de glucosa en sangre.

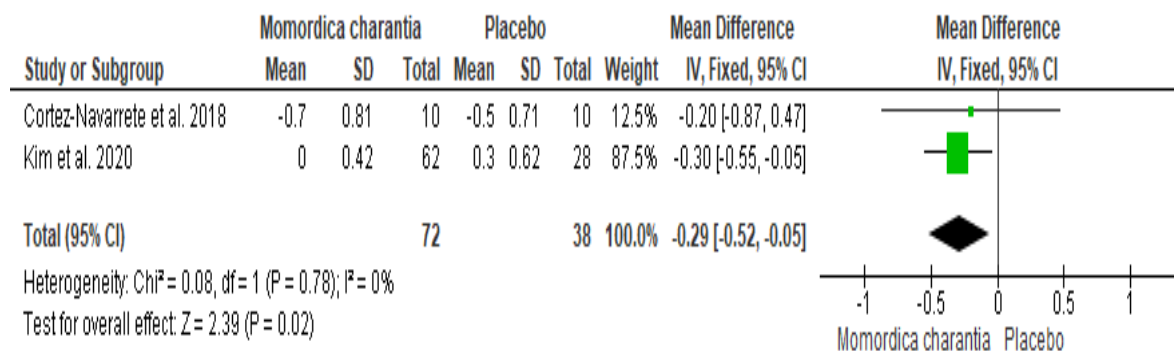


Figura 18. Efecto de *Mch*. sobre niveles de HbA1c en sangre.

VII.3.2. Efecto de *Mch* sobre concentración sanguínea de Colesterol, HDL, LDL y triglicéridos

Respecto al efecto de la administración de *Mch* sobre la concentración sanguínea de los marcadores del perfil lipídico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol (-3.06, IC95% -10.47, 4.35, $p > 0.05$) (Figura 19), HDL (3.06, IC95% -10.47, 4.35, $p > 0.05$) (Figura 20) y LDL (-1.12, IC95% -7.50, 5.26, $p > 0.05$) (Figura 21). No obstante, la concentración sanguínea de triglicéridos mostró una disminución estadísticamente significativa (-29.50, IC95% -57.48, -1.52, $p < 0.05$) (Figura 22).

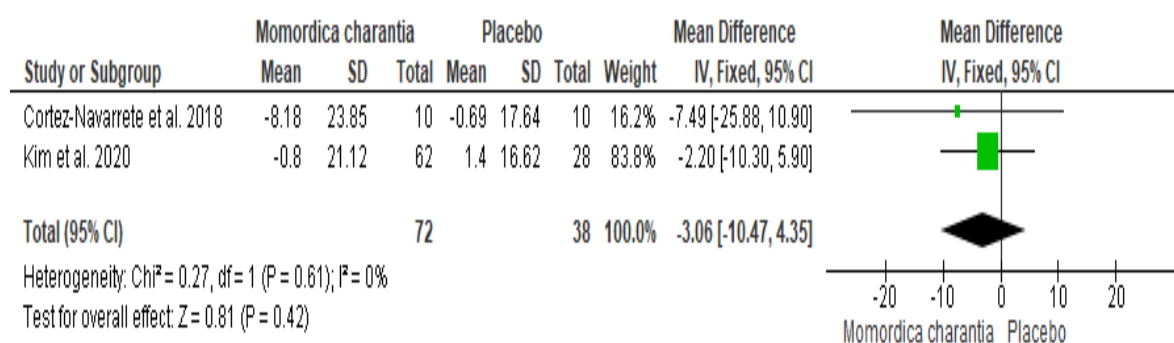


Figura 19. Efecto de *Mch* sobre la concentración de colesterol en sangre

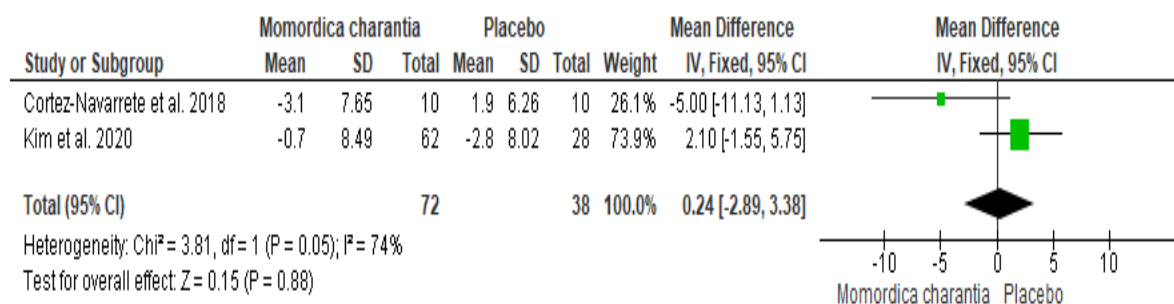


Figura 20. Efecto de *Mch* sobre la concentración de HDL en sangre

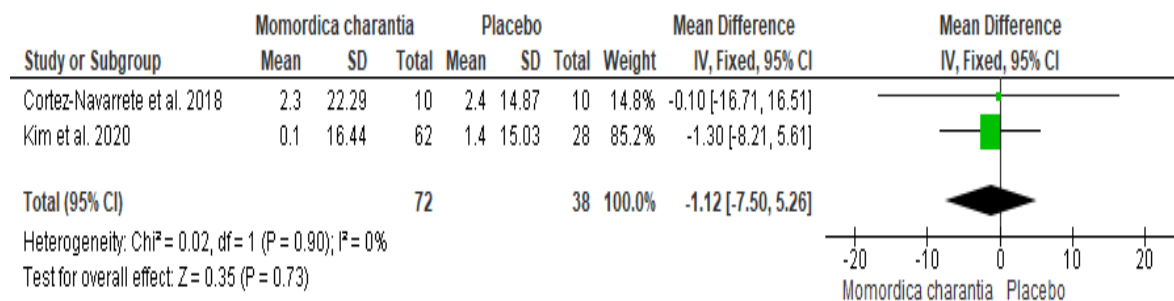


Figura 21. Efecto de *Mch* sobre concentración de LDL en sangre

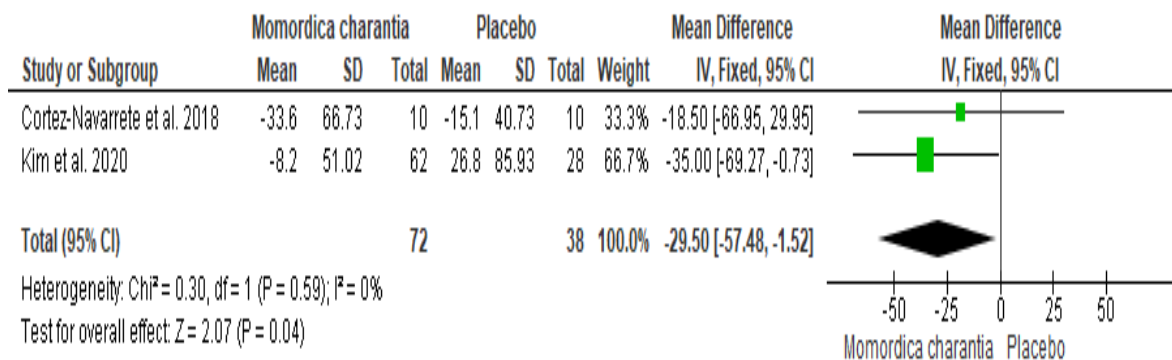


Figura 22. Efecto de *Mch* sobre la concentración de triglicéridos en sangre.

VIII. Discusión

VIII.1. Análisis de la evidencia

En esta revisión sistemática y meta-análisis se sintetiza la evidencia que existe respecto a los efectos hipoglucemiantes e hipolipídicos de *Momordica charantia* en pacientes con DM2.

La DM2 es un problema de salud pública por sus altas tasas de morbimortalidad, a pesar de que existen tratamientos alopáticos eficaces y que los estilos de vida han demostrado su beneficio. En este sentido, en México en el 2020 fue reportada como la tercera causa de muerte con 151,019 decesos [94]. Por tal motivo, a nivel mundial más del 80% de la población se inclina por el uso de productos herbales para el tratamiento de diferentes patologías, ya sea como tratamientos alternativos o complementarios, entre los que se puede resaltar la *Mch*. Al respecto, se ha reportado que la *Mch* tiene un efecto hipoglucemiantes en pacientes con DM2.

En la presente revisión sistemática y meta-análisis se analiza el efecto que tiene el consumo de *Mch* para controlar los niveles de glucosa, HbA1c y perfil lipídico en pacientes diagnosticados con dicha enfermedad.

De inicio podemos destacar que las aportaciones de esta revisión sistemática concuerdan con lo reportado por Peter *et al.* 2019 [84], en cuanto a la reducción de los niveles de glucosa y HbA1c, pero contrasta con lo descrito por Yin *et al.* 2014 [85], en donde se muestra que no hubo cambios en los mismos parámetros por el consumo de *Mch*.

El contraste de estos hallazgos se puede deber a que el estudio de Yin *et al.* (2014), solo considero artículos obtenidos de solo tres bases de datos y Peter *et al.* (2019) cuatro, mientras que en nuestro estudio se utilizaron siete bases de datos. Yin *et al.* (2014), reportó, que *Mch* no tiene efectos hipoglucemiantes, pero estas conclusiones están basadas en un riesgo de sesgo general incierto. Por otra parte, Peter *et al.* (2019), señala que el consumo de *Mch* tiene un efecto hipoglucemiante, pero estas conclusiones están basadas en evidencias de riesgo de sesgo muy alto. Mientras que nuestro estudio de igual forma sustenta el efecto hipoglucemiante de *Mch*, con la fortaleza de usar mayor número de bases de datos consultadas y con evidencias de bajo riesgo de sesgo, aunado a que los criterios de inclusión son más precisos considerando solo a pacientes diagnosticados con DM2, y el uso de *Mch* sin combinación con otro producto o compuesto.

De esta forma nuestros datos no solo sustentan los datos de la RS de Peter *et al.* 2019 [84], si no que fortalecen el uso de *Mch* para mejorar los niveles de glucosa y HbA1c en pacientes con DM2. Por otro lado, en nuestra revisión sistemática se encontró que *Mch* reduce los niveles de triglicéridos, parámetro que no fue evaluado en las RS previas [84,85] por lo que consideramos importante evaluar este parámetro en estudios posteriores.

Nuestros datos sustentan que *Mch* se suma a otras plantas con propiedades similares como lo es *Nigella sativa* [Hamdan *et al.* 2019] [95] o *Citrullus colocynthus*, *Ipomoea batatas*, *Silybum marianum* y *Trigonella foenum graecum* [Shojaii *et al.* 2011] [96]. Todas reportadas con mejoras significativas en los parámetros de glucosa y HbA1c en pacientes con DM2. Por lo que podemos deducir que estos hallazgos sugieren que estos productos podrían usarse en el tratamiento para el control de la DM2.

Si bien nuestros hallazgos en la RS muestran que en estudios donde se reporta disminución de los niveles de glucosa y HbA1c, gracias al consumo de *Mch*, en comparación con estudios que comparan los efectos de *Mch* con medicamentos alopáticos hipoglucemiantes, *Mch* no alcanza los niveles de reducción inducidos

por el consumo de estos medicamentos [88,90]. Sin embargo, vale la pena considerar los efectos tóxicos, a largo plazo de los consumos de estos productos en comparación con los productos naturales como *Mch*.

Al realizar el meta-análisis se midió el efecto del tratamiento con *Mch* para pacientes con DM2 contra un placebo, entre 72 pacientes administrados con *Mch* y 38 pacientes con placebo se encontró que, este tratamiento reduce los niveles de concentración de glucosa, HbA1c y el de triglicéridos en el perfil lipídico, y puede tener una tendencia sobre la reducción de niveles de colesterol y LDL.

El meta-análisis realizado por Yi *et al.* (2014), no sustenta nuestros hallazgos, pero justifica sus conclusiones por el por el reducido número de ensayos disponibles y un menor número de muestra. En tanto el aumento de número de ensayos y muestras parece ser relevante ya que en el meta-análisis de Peter *et al.* (2019) con estas características concluye tener eficacia para reducir los niveles de glucosa y HbA1c con el uso de *Mch* Así dos revisiones sistemáticas concluyen que *Mch* ayuda en el control de DM2.

En este meta-análisis, los estudios utilizados fueron homogéneos, y permitió analizar el impacto de la estructura de la planta de *Mch* utilizada como suplemento. Los hallazgos indican que la pulpa de fruto es el que mayor impacto tiene en los niveles de glucosa, HbA1c y triglicéridos, dato que no ha sido considerado en meta-análisis previos.

El tiempo de tratamiento muestra tener una mayor efectividad entre 5 y 12 semanas y esto es relevante ya que la concentración de HbA1c en la sangre refleja la glucosa promedio durante las 8 a 12 semanas anteriores [97].

En relación de la eficacia de *Mch* dependiente a la edad no ha sido analizada, nuestro meta-análisis tampoco se pudo revisar este dato, lo cual sería recomendable realizar en un futuro considerando la capacidad metabólica cambiante a medida que avanza la edad.

Si bien la ingesta con *Mch*. puede ayudar a mejorar algunos parámetros bioquímicos como glucosa en sangre, HbA1c y perfil lipídico, el uso de *Mch* más

un medicamento hipoglucemiante como lo presenta Kumari *et al.* (2018) [98], puede potenciar el efecto del medicamento alopático, sus resultados nos indican una baja con dosis de 1.5 mg/día *Mch* más un medicamento hipoglucemiante oral, es eficaz en el control glucémico, mejora de los niveles de HbA1c y del perfil lipídico. Aun así, la evidencia clínica previa en humanos no es concluyente. Sería muy probable que al mejorar los diseños de las investigaciones estas puedan permitir obtener resultados más concretos y claros sobre el efecto hipoglucemiante e hipolipídico de *Mch* en pacientes diagnosticados con DM2.

IX. Implicaciones en la practica

La revisión sistemática y meta-análisis sustentan que el consumo de *Mch* disminuye significativamente los niveles de glucosa, HbA1c y triglicéridos en pacientes con DM2, por lo que sustenta el uso de este producto como coadyuvante en el control de la DM2.

X. Implicaciones en la investigación

En esta revisión sistemática y meta-análisis se revela que el consumo de *Mch* tiene un efecto hipoglucemiante en pacientes con DM2, sin embargo, existen algunas evidencias que la combinación con medicamentos alopáticos hipoglucemiantes parece tener un efecto sinérgico en el control de la patología, por lo que sería conveniente llevar a cabo más ensayos clínicos sobre el impacto de estas combinaciones para el control de la DM2.

XI. Conclusión

Nuestros hallazgos en la revisión sistemática y meta-análisis muestran un efecto hipoglucemiante e hipo lipídico de *Momordica charantia* en pacientes adultos diagnosticados con DM2, sobre todo con dosis de 2000-3000 mg/día utilizando pulpa de fruto durante 12 semanas. No obstante, es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar nuestros resultados.

XII. Referencias

- 1.- Portney LG, Watkins MP. Systematic Reviews and Meta-analysis, in Foundation of Clinical Research. Applications to practice. Third Edition. Philadelphia, USA: F. A. Davis Company; 2009.p.357-381.
- 2.- Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. Aula Abierta. 2010;38(2):53–64.
- 3.- García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. Urología Colombiana.2015;(1):28-34.
- 4.- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med. 1987;316(8):450-455. doi: 10.1056/NEJM198702193160806.
- 5.- Castelán MDO, Rivas RR. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. Medicina Basada en la Evidencia y Guías Prácticas Clínicas. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2014. p.141-157
- 6.- Manterola C, Astudillo, Arias E, Claros N. Revisiones Sistemáticas de la literature. Qué se debe saber acerca de ellas. Cir Esp. 2013;91(3):149-155.
- 7.- Robleda G. Cómo analizar y escribir los resultados de una revision sistemática. Enferm Intensiva. 2019; 30(4):192-195.
- 8.- Ferreira GI, Urrútia G, Alonso C. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):688–696. doi: 10.1016/j.recesp.2011.03.029.
- 9.- Gerrris J. The legacy of Archibald Cochrane: from authority based towards evidence-based medicine. Facts Views Vis Obgyn. 2011; 34:233-247.
- 10.- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
- 11.- Federación internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 9.^a ed. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2019.
- 12.- Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. Molecules. 2020; 25(8):1987. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/8/1987>
- 13.- Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. Salud Publica Mex. 2013; 55: s129-s136.

- 14.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. Mexico: INEGI; 2021.
https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf 4
- 15.- Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus Tipo 2. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. México: Secretaria de Salud; 2021.
<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/628675/InformeSVEHDMT21erTrimestre2021.pdf>
- 16.- Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica Clínica Las Condes. 2009; 20: 565-571.
- 17.- Javeed N and Matveyenko AV. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. Physiology (Bethesda, Md). 2018. 33:138-150. doi: 10.1152/fisiol.00003.2018.
- 18.- Alejandro, J. Barcias, C. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Asociación Colombiana de Endocrinología. 2010. 2: 18-21. Retrieved from http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf
- 19.- Centers for Disease Control. The prevention and treatment of complications of diabetes mellitus: a guide for primary care practitioners. Atlanta, GA, USA: CDC; 1991. Available from:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mis-19272>
- 20.- Libby P. La biología vascular de la aterosclerosis. En: Bonor RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editores. Enfermedad cardíaca de Braunwald: un libro de texto de medicina cardiovascular. 10. Atlanta, GA: Elsevier Health Sciences; 2014.p. 873–890.
- 21.- Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160.
- 22.- Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia. 1995;38: 86-96.
- 23.- Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care. 1983; 6: 87-91.
- 24.- Van Netten JJ, Baba M, Lazzarini PA. Epidemiology of diabetic foot disease and diabetes-related lower-extremity amputation in Australia: a systematic review protocol. Syst Rev. 2017; 6:1-6.

- 25.- Cardoso NA, Cisneros L de L, Machado CJ, Procópio RJ, Navarro TP. Risk factors for mortality among patients undergoing major amputations due to infected diabetic feet. *J Vasc Bras*. 2018; 17:296-302.
- 26.- Beyaz S, Güler ÜÖ, Bağır GŞ. Factors affecting lifespan following below-knee amputation in diabetic patients. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017; 51:393-397.
- 27.- Kennedy GEM, McGarry K, Bradley G, Harkin DW. All-cause mortality amongst patients undergoing above and below knee amputation in a regional vascular centre within 2014-2015. *Ulster Med J*. 2019; 88:30-35.
- 28.- Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol*. 1988; 128:116–123.
- 29.- Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002; 33:230–236.
- 30.- Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*. 1996; 27:210–215.
- 31.- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22:312–318.
- 32.- Kuller LH, Dorman JS, Wolf PA. Cerebrovascular disease and diabetes. Bethesda. MD: NIH publications;1985.p. 449-456.
- 33.- Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8. doi: 10.1161/01.str.27.1.63.
- 34.- Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Ann Med*. 1996; 28:319–322.
- 35.- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998 Jan;21(1):143-56. doi: 10.2337/diacare.21.1.143.
- 36.- Zou W., Wang H. Patología de la biopsia renal. 2da Ed. Pequín: Prensa Médica de la Universidad de Pekín; 2009
- 37.- Moreno FA, Aguilera A, Valdés E. Nefropatía diabética. *Medicine*. 2000; 8: 1001-1008.
- 38.- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2000; 23: S69. <http://journal.diabetes.org/FullText/Supplements/DiabetesCare/Supplement100/s69.htm>.

- 39.- Agodoa L. United States Renal Data System (USRDS). NEFROLOGÍA. 2000; 20 (Supl 5):13-16.
- 40.- Llor Vilà C. Abordaje de la dislipemia en la diabetes mellitus en atención primaria. Aten Primaria. 2003;32(4):240-52. doi: 10.1016/s0212-6567(03)79258-0.
- 41.- Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. CMAJ. 1998;159 Suppl 8(6):S1-29.
- 42.- Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. Value Health. 2001;4 (5):392-400.
- 43.- Mamtani M, Kulkarni H, Dyer TD, Almasry L, Mahaney MC, Duggirala R, et al. Waist circumference independently associates with the risk of insulin resistance and type 2 diabetes in mexican american families. PLoS One. 2013;8(3):e59153. doi: 10.1371/journal.pone.0059153.
- 44.- Akolkar B, Hilner J, Nierras CR. Design and Measurement of Nonislet-Specific Autoantibodies for the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Autoantibody Workshop. Diabetes Care. 2015;38 Suppl 2(Suppl 2):S4-7. doi: 10.2337/dcs15-2002.
- 45.- Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. Diabetes Care. 2016 Aug;39(8):1299-1306. doi: 10.2337/dc15-2727.
- 46.- Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. Med Sci Monit. 2019; 25:8371-8378. doi: 10.12659/MSM.916719.
- 47.- Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A, Neyra Barros RM, Chia Mena M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. Medisan. 2015; 19(4):555-561.
- 48.- American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). Diabetes Care. 2003; 26 (Suppl. 1):S83–S86.
- 49.- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. Circulation. 2000; 101:975– 980.
- 50.- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes JAMA. 1990; 263:2893– 2898.

- 51.- Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973-84. doi: 10.1007/s00125-013-2856-6.
- 52.- Mooradian AD, Chehade J. Implications of the UK prospective diabetes study: questions answered and issues remaining. *Drugs Aging*. 2000;16(3):159-64. doi: 10.2165/00002512-200016030-00001.
- 53.- Rodríguez Carranza R. Glibenclamida: Antidiabéticos. 6ta. Edición. México: Facultad de Medicina, UNAM/McGraw Hill; 2013.p.837-852.
- 54.- Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2006;49(3):434-41. doi: 10.1007/s00125-006-0141-7.
- 55.- Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, Taylor R. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism*. 1993;42(9):1217-1222. doi: 10.1016/0026-0495(93)90284-u.
- 56.- Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications*. 2006;20(6):395-401. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010.
- 57.- Wu T, Thazhath SS, Bound MJ, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: ¿stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):e3-6. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.004.
- 58.- Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, Bell PM. Addition of metformin to exogenous glucagon-like peptide-1 results in increased serum glucagon-like peptide-1 concentrations and greater glucose lowering in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(1):52-6. doi: 10.1016/j.metabol.2010.01.001.
- 59.- Thondam SK, Cross A, Cuthbertson DJ, Wilding JP, Daousi C. Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29(8):e205-10. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03675.
- 60.- Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):111-117. doi: 10.1111/dom.12128.
- 61.- Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the

- COSMIC Approach Study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):539-43. doi: 10.2337/diacare.28.3.539.
- 62.- Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Harry C.S. Howlett H CS, Ritz P. *Metformin - The gold standard: a scientific handbook*. Chichester (UK): Wiley;2007. p. 173-192.
- 63.- Ortiz MD. Evaluación de la actividad antidiabética In vitro de plantas medicinales de uso tradicional. Tesis de doctorado. Universidad Autónoma de Nuevo León. 2018. Disponible en: eprints.uanl.mx/16677/1/1080290309.pdf.
- 64.- Hernández G, Ibis A, Rodríguez M, J F, Larrea Killinger C. Plantas medicinales en revistas científicas de Cuba colonial y neocolonial. *Rev Cuba Plantas Med*. 2010;15(4):182-191
- 65.- Kooti W, Moradi M, Akbari S, Sharafi-Ahvazi N, AsadiSamani M, Ashtary-Larky D. Potencial terapéutico y farmacológico de *Foeniculum vulgare* Mill: una revisión. *J HerbMed Pharm*. 2015; 4 :1–9.
- 66.- Afrisham R, Aberomand M, Ghaffari MA, Siahpoosh A, Jamalán M. Inhibitory Effect of *Heracleum persicum* and *Ziziphus jujuba* on Activity of Alpha-Amylase. *J Bot*.2015;824683. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jb/2015/824683/>
- 67.- Castro-Juárez CJ, Villa-Ruano N, Sergio Ramírez-García S, Mosso C. Uso medicinal de plantas antidiabéticas en el legado etnobotánico oaxaqueño. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2014; 19(1):101-120.
- 68.- Yasir M, Jain P, Debajyoti, Kharya MD. Hypoglycemic and antihyperglycemic effect of different extracts of acacia arabica lamk bark in normal and alloxan induced diabetic rats. *Int J Phytomedicine*. 2010;2: 133-138. doi:10.5138/ijpm.2010.0975.0185.02021
- 69.- Hong CE, Lyu SY. Evaluation of the Mutagenic Properties of Two Lignans from *Acanthopanax koreanum* Nakai. *Toxicol Res*. 2013;29(4):279-83. doi: 10.5487/TR.2013.29.4.279.
- 70.- Tian T, Chen H, Zhao YY. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: a review. *J Ethnopharmacol*. 2014;158 Pt A:373-87. doi: 10.1016/j.jep.2014.10.061.
- 71.- Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol*. 2002;81(1):81-100. doi: 10.1016/s0378-8741(02)00059-4.
- 72.- Seo EJ, Kuete V, Kadioglu O, Krusche B, Schröder S, Greten HJ, Arend J, Lee IS, Efferth T. Antiangiogenic activity and pharmacogenomics of medicinal

plants from traditional korean medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:131306. doi: 10.1155/2013/131306.

73.- Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol.* 1995;48(1):25-32. doi: 10.1016/0378-8741(95)01279-m.

74.- Bayat A, Azizi-Soleiman F, Heidari-Beni M, Feizi A, Iraj B, Ghiasvand R, Askari G. Effect of Cucurbita ficifolia and Probiotic Yogurt Consumption on Blood Glucose, Lipid Profile, and Inflammatory Marker in Type 2 Diabetes. *Int J Prev Med.* 2016; 7:30. doi: 10.4103/2008-7802.175455.

75.- Miranda-Perez ME, Ortega-Camarillo C, Del Carmen Escobar-Villanueva M, Blancas-Flores G, Alarcon-Aguilar FJ. Cucurbita ficifolia Bouché increases insulin secretion in RINm5F cells through an influx of Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum. *J Ethnopharmacol.* 2016; 188:159-66. doi: 10.1016/j.jep.2016.04.061.

76.- Rao PK, Hasan SS, Bhellum BL, Manhas RK. Ethnomedicinal plants of Kathua district, J&K, India. *J Ethnopharmacol.* 2015; 171:12-27. doi: 10.1016/j.jep.2015.05.028.

77.- Semeniuk LV, Bela AJ, Vonka CA, Romero MC, Nuñez MB. Composición fitoquímica y nutricional de *Monordia charanita* y actividad antioxidante. *Dominguezia.* 2018; 34(1):39-44.

78.- Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* para la diabetes mellitus tipo 2. *Sistema de base de datos Cochrane Rev.* 2012; 8 :1–43.

79.- Prabhu N, Ismail M, Marzuk SM and Thirumalaikolundu Subram. Hypoglycemic Effect Of Bitter Gourd In A Healthy Individual A Report With Brief Review. *International Journal Bioassays,* 2015; (4): 3796-3798

80.- Pitipanapong J, Chitprasert S, Goto M, Jiratchariyakul W, Sasaki M, Shotipruk A. Nuevo enfoque para la extracción de charantina de *Momordica charantia* con extracción de líquido presurizado. *Tecnología Sep Purif.* 2007; 52 (3):416–422. doi: 10.1016/j.seppur.2005.11.037.

81.- Ma J, Whittaker P, Keller AC, Mazzola EP, Pawar RS, White KD, Callahan JH, Kennelly EJ, Krynitsky AJ, Rader JI. Cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia*. *Planta Med.* 2010;76(15):1758-1761. doi: 10.1055/s-0030-1249807.

82.- Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(12):2555.

83.- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339: b2535. doi: 10.1136/bmj. b2535.

- 84.- Peter EL, Kasali FM, Deyno S, Mtewa A, Nagendrappa PB, Tolo CU, Ogwang PE, Sesaazi D. *Momordica charantia* L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: Systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol.* 2019; 231:311-324. doi: 10.1016/j.jep.2018.10.033.
- 85.- Yin RV, Lee NC, Hirpara H, Phung OJ. The effect of bitter melon (*Momordica charantia*) in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes.* 2014 Dec 15;4(12): e145. doi: 10.1038/nutd.2014.42.
- 86.- Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M, Méndez-Del Villar M. *Momordica charantia* Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food.* 2018;21(7):672-677. doi: 10.1089/jmf.2017.0114.
- 87.- Suthar AC, Deshmukh A, Babu V, Mohan VS, Chavan MV, Dutta Kumar D, et al. Efficacy and safety of Glycebal (PDM011011) capsules as adjuvant therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus: an open label, randomized, active controlled, phase II trial. *Clinical Diabetology.* 2016; 5 (3): 88-94.
- 88.- Inayat U Rahman, Khan RU, Khalil Ur Rahman, Bashir M. Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Nutr J.* 2015; 14:13. doi: 10.1186/1475-2891-14-13.
- 89.- Kim SK, Jung J, Jung JH, Yoon N, Kang SS, Roh GS, Hahm JR. Hypoglycemic efficacy and safety of *Momordica charantia* (bitter melon) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Complement Ther Med.* 2020; 52:102524. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102524.
- 90.- Fuangchan A, Sonthisombat P, Seubnukarn T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, Ingkaninan K, Plianbangchang P, Haines ST. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(2):422-8. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.045. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21211558.
- 91.- Trakoon-osot W, Sotanaphun U, Phanachet P, Porasuphatana S, Udomsubpayakul U, Komindr S. Pilot study: Hydroglycemic and antiglycation activities of bitter melon (*Momordica charantia* L.) in type 2 diabetic patients. *J Pharm Res.* 2013;6(8):859–864.
- 92.- Dans AM, Villarruz MV, Jimeno CA, Javelosa MA, Chua J, Bautista R, Velez GG. The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(6):554-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.07.009.
- 93.- John AJ, Cherian R, Subhash HS, Cherian AM. Evaluation of the efficacy of bitter gourd (*Momordica charantia*) as an oral hypoglycemic agent--a randomized controlled clinical trial. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2003;47(3):363-365.

94.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (14 de noviembre) datos nacionales. México: INEGI; 2021. Disponible en:

https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes_2021.pdf

95.- Hamdan A, Haji Idrus R, Mokhtar MH. Effects of Nigella Sativa on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24):4911. doi: 10.3390/ijerph16244911.

96.- Shojaii A, Dabaghian FH, Goushegir A, Fard MA. Antidiabetic plants of Iran. *Acta Med Iran*. 2011;49(10):637-642.

97.- Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2674-80. doi: 10.2337/dc12-1348.

98.- Kumari S, Dash I, Behera KK. Therapeutic Effect of Momordica charantia on Blood Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomised Controlled Trial. *J Clin of Diagn Res*. 2018; 12(9):BC21-BC25. Available from: <https://www.doi.org/10.7860/JCDR/2018/36354/1203>

Sección/tema	#	Anexo 1. Elemento de lista de comprobación de PRISMA-2009	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	Portada
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	1
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	37
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	38
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	40
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	38
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	39
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	40
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	41
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	40

Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	52
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	45
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	52

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	51
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	-
Resultados			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	42
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	40
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	-
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	53
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	55
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	-
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
Discusión			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	55
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	-
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	58

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

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

Número	Referencia	Motivo de exclusión
1	Azam M, Saerang CO, Rahayu SR, Indrawati F, Budiono I, Fibriana AI, et al. A Doubled-Blind, Crossover-RCT in T2DM for Evaluating Hypoglycemic Effect of <i>P. indicus</i> , <i>M. charantia</i> , <i>P. vulgaris</i> and <i>A. paniculata</i> in Central Java. <i>Journal of Natural Remedies</i> . 2016 Nov 16;16(3):108.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
2	Tayyab F. Antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activity of <i>Momordica charantia</i> on type-ii diabetic patient in Allahabad India. Lal S, editor. <i>International journal of pharma and bio sciences</i> [Internet]. 2013 Mar 31;4(3):932–40. Available from: https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-00961615/full	Protocolo
3	Kasuli EG. Are Alternative Supplements Effective Treatment for Diabetes Mellitus? <i>Nutrition in Clinical Practice</i> . 2011 May 16;26(3):352–5.	Revision
4	Pereira BS, Nunes-Pinheiro DCS, Vasconcelos AKP, Pinheiro ADN, Rodrigues PA. Atividade hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de <i>Momordica charantia</i> . <i>Revista Brasileira de Plantas Mediciniais</i> . 2010 Sep;12(3):311–6.	Preclinico
5	Chang C-I, Chou C-H, Liao M-H, Chen T-M, Cheng C-H, Anggriani R, et al. Bitter melon triterpenes work as insulin sensitizers and insulin substitutes in insulin-resistant cells. <i>Journal of Functional Foods</i> . 2015 Mar; 13:214–24.	Otros parametros
6	Singh VK, Govil JN, Rajeev Kr Sharma, Dr, S K Mishra, Dr. <i>Phytopharmacology and therapeutic values</i> . Houston, Tex.: Studium Press Llc; 2008.	Revision
7	Ching SM, Zakaria ZA, Paimin F, Jalalian M. Complementary alternative medicine use among patients with type 2 diabetes mellitus in the primary care setting: a cross-sectional study in Malaysia. <i>BMC Complementary and Alternative Medicine</i> . 2013 Jun 26;13(1).	Otros parametros
8	Putthapiban P, Sukhumthammarat W, Sriphrapradang C. Concealed use of herbal and dietary supplements among Thai patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes & Metabolic Disorders</i> . 2017 Aug 23;16(1).	No se enfoca en <i>Momordica</i>
9	Boston C, Ganga T, Chandradatt K, Wong N, Kurup R. Diabetes mellitus: A laboratory comparative analysis between pharmaceutical drugs and herbal medicines among Type 2 diabetic patients in Guyana. <i>West Indian Medical Journal</i> [Internet]. 2018;(08):67–8.	Otros parametros
10	Andrade-Cetto A, Becerra-Jiménez J, Martínez-Zurita E, Ortega-Larrocea P, Heinrich M. Disease-Consensus Index as a tool of selecting potential hypoglycemic plants in Chikindzonot, Yucatán, México. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 Nov	Otros parametros

	19];107(2):199–204. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874106001309	
11	Ahmad N, Hassan MR, Halder H, Bennoor KS. Effect of <i>Momordica charantia</i> (Karolla) extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients. <i>Bangladesh Med Res Counc Bull.</i> 1999 Apr;25(1):11-3. PMID: 10758656.	Otros parametros
12	Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M, Méndez-Del Villar M. <i>Momordica charantia</i> Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>J Med Food.</i> 2018 Jul;21(7):672-677. doi: 10.1089/jmf.2017.0114. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29431598.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
13	Welihinda J, Karunanayake EH, Sheriff MHH, Jayasinghe KSA. Effect of <i>Momordica charantia</i> on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. <i>Journal of Ethnopharmacology.</i> 1986 Sep;17(3):277–82.	Otros parametros
14	França EL, Ribeiro EB, Scherer EF, Cantarini DG, Pessôa RS, França FL, Honorio-França AC. Effects of <i>Momordica charantia</i> L. on the blood rheological properties in diabetic patients. <i>Biomed Res Int.</i> 2014; 2014:840379. doi: 10.1155/2014/840379.	Otros parametros
15	Hsia SH, Bazargan M, Davidson MB. Effect of Pancreas Tonic (an ayurvedic herbal supplement) in type 2 diabetes mellitus. <i>Metabolism.</i> 2004 Sep;53(9):1166–73.	Mezcla
16	Kochhar A, Nagi M. Effect of Supplementation of Traditional Medicinal Plants on Blood Glucose in Non–Insulin-Dependent Diabetics: A Pilot Study. <i>Journal of Medicinal Food.</i> 2005 Dec;8(4):545–9.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
17	Orod Mohajer Irvani. Effect of training and <i>Momordica charantia</i> L on diabetes. <i>IRCT.</i> 2019	Protocolo
18	Martínez-Abundis E. Effect of <i>Momordica Charantia</i> Administration on Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. Institute of Experimental and Clinical Therapeutics (INTEC), University of Guadalajara. 2015.	Pre-clinico
19	Rudá-Kučerová J, Kotolová H, Koupý D. Účinnost fytotherapie v podpůrné léčbě diabetes mellitus typu 2 III. <i>Momordica (Momordica charantia)</i> [Effectiveness of phytotherapy in supportive treatment of type 2 diabetes mellitus III. <i>Momordica (Momordica charantia)</i>]. <i>Ceska Slov Farm.</i> 2015 Sep;64(4):126-32.	Otro idioma
20	Shi Y, Yang L, Huang X, Cao W, Wu L. Effects of kugua jiangtang capsule on blood sugar and lipid in patients with type 2 diabetes. <i>Chinese Journal of Clinical Rehabilitation.</i> 2004; 8:27:5994-5995.	Otro idioma
21	Nakanekar A, Kohli K, Tatke P. Ayurvedic polyherbal combination (PDBT) for prediabetes: A randomized double blind placebo controlled study. <i>Journal of Ayurveda and Integrative Medicine.</i> 2019 Oct;10(4):284–9.	Otros parametros
22	Rotman-Pikielny P, Ness-Abramof R, Charach G, Roitman A, Zissin R, Levy Y. Efficacy and Safety of the Dietary Supplement DBCare® in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. <i>Journal of the American College of Nutrition.</i> 2014 Feb;33(1):55–62.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
23	Ita Morales, Maria Esther de. Estudio de las semillas de <i>momordica</i>	Otros

	charantia "Cuncleamar". Tesis de Licenciatura. UNAM. 1979. Disponible: http://132.248.9.195/pmig2017/0021540/Index.html	parametros
24	Lans CA. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. <i>Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine</i> . 2006 Oct 13;2(1).	Otros parametros
25	Fachinan R, Fagninou A, Nekoua MP, Amoussa AM, Adjagba M, Lagnika L, et al. Evidence of Immunosuppressive and Th2 Immune Polarizing Effects of Antidiabetic <i>Momordica charantia</i> Fruit Juice. <i>BioMed Research International</i> . 2017;2017:1–13.	Pre-clinico
26	Pan F, Hsu P-K, Chang W-H. Exploring the Factors Affecting Bitter Melon Peptide Intake Behavior: A Health Belief Model Perspective. <i>Risk Management and Healthcare Policy</i> . 2020 Oct;Volume 13:2219–26.	Otros parametros
27	Owusu S, Gaye Y-E, Hall S, Junkins A, Sohail M, Franklin S, et al. Factors associated with the use of complementary and alternative therapies among patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus in Western Jamaica: a cross-sectional study. <i>BMC Complementary Medicine and Therapies</i> . 2020 Oct 17;20(1).	No se enfoca en <i>Momordica</i>
28	Ballali S, Lanciari F. Functional food and diabetes: a natural way in diabetes prevention? <i>International Journal of Food Sciences and Nutrition</i> . 2011 Nov 22;63(sup1):51–61.	Otros parametros
29	Khadija I Khawaja. Glycemic Response to <i>Momordica Charantia</i> in Type 2 Diabetes. <i>Services Hospital, Lahore</i> . 2009.	Protocolo
30	Tanwar A, Zaidi AA, Bhardwaj M, Rathore A, Chakotiya AS, Sharma N, et al. Herbal informatics approach for the selection of natural compounds targeting diabetes mellitus. <i>Indian J Tradit Knowl</i> . 2018;17:270–5	Estudio observacional
31	Dissanayake HA, Keerthisena GSP, Gamage KKK, Liyanage JH, Ihalagama IRHS, Wijetunga WMUA, et al. Hypoglycaemia in diabetes: do we think enough of the cause? An observational study on prevalence and causes of hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes in an out-patient setting in Sri Lanka. <i>BMC Endocrine Disorders</i> . 2018 Jun 8;18(1).	No se enfoca en <i>Momordica</i>
32	Nae-Cherng Yang. Hypoglycemic Efficacy of Green <i>Momordica Charantia</i> Extracts in Diabetic Subjects. <i>Chung Shan Medical University</i> . 2017.	Protocolo
33	Selvakumar G, Shathirapathiy G, Jainraj R, Yuvaraj Paul P. Immediate effect of bitter gourd, ash gourd, Knol-khol juices on blood sugar levels of patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. <i>Journal of Traditional and Complementary Medicine</i> . 2017 Oct;7(4):526–31.	Otros parametros
34	Gbolade AA. Inventory of antidiabetic plants in selected districts of Lagos State, Nigeria. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> . 2009 Jan;121(1):135–9.	Otros parametros
35	Dixit S, Tiwari S. Investigation of anti-diabetic plants used among the ethnic communities of Kanpur division, India. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> . 2020 May;253:112639.	Otros parametros
36	Mahrosh HS, Mehmood R, Bukhari SA, Afzal G, Arif R. Investigation of Hypoglycemic Peptides Derived from Conserved Regions of adMc1 to Reveal Their Antidiabetic Activities. <i>Scribante A, editor. BioMed</i>	Estudio observacional

	Research International. 2021 Mar 9;2021:1–8.	
37	Ebrahim AM, Alnajjar AO, Mohammed ME, Idris AM, Mohammed MEA, Michalke B. Investigation of total zinc contents and zinc-protein profile in medicinal plants traditionally used for diabetes treatment. <i>BioMetals</i> . 2019 Dec 6;33(1):65–74.	Otros parametros
38	Ranasinghe P, Pigeras ASAD, Ishara MH, Jayasekara LMDT, Jayawardena R, Katulanda P. Knowledge and perceptions about diet and physical activity among Sri Lankan adults with diabetes mellitus: a qualitative study. <i>BMC Public Health</i> . 2015 Nov 23;15(1).	No se enfoca en <i>Momordica</i>
39	Mahomoodally MF. “Let Your Food Be Your Medicine”: Exotic Fruits and Vegetables as Therapeutic Components for Obesity and Other Metabolic Syndromes. <i>Novel Plant Bioresources</i> . 2014 Apr 4;347–59.	Otros parametros
40	Hsu P-K, Pan FFC, Hsieh C-S. mclRBP-19 of Bitter Melon Peptide Effectively Regulates Diabetes Mellitus (DM) Patients’ Blood Sugar Levels. <i>Nutrients</i> [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 May 28];12(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281988/	No se enfoca en <i>Momordica</i>
41	Tian M, Zeng X-Q, Song H-L, Hu S-X, Wang F-J, Zhao J, et al. Molecular diversity, and hypoglycemic polypeptide-P content of <i>Momordica charantia</i> in different accessions and different seasons. <i>Journal of the Science of Food and Agriculture</i> . 2014 Aug 4;95(6):1328–35.	Otros parametros
42	Cortez-Navarrete M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, González-Ortiz M, Méndez-del Villar M. <i>Momordica charantia</i> Administration Improves Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Journal of Medicinal Food</i> . 2018 Jul;21(7):672–7.	Repetido
43	Blum A, Loerz C, Martin H-J, Staab-Weijnitz CA, Maser E. <i>Momordica charantia</i> extract, a herbal remedy for type 2 diabetes, contains a specific 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor. <i>The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology</i> . 2012 Jan;128(1-2):51–5.	Otros parametros
44	Bortolotti M, Mercatelli D, Polito L. <i>Momordica charantia</i> , a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2019 May 8;10.	Otro padecimiento
45	Zhou J, Wang Q, Xiang Z, Tong Q, Pan J, Wan L, et al. Network Pharmacology Analysis of Traditional Chinese Medicine Formula Xiao Ke Yin Shui Treating Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> . 2019 Sep 8;2019:1–15.	Otros parametros
46	Kasbia GS, Arnason JT, Imbeault P. No effect of acute, single dose oral administration of <i>Momordica charantia</i> Linn., on glycemia, energy expenditure and appetite: A pilot study in non-diabetic overweight men. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> . 2009 Oct;126(1):127–33.	Otro padecimiento
47	McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention--an update. <i>Med Hypotheses</i> . 2005;64(1):151-8. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.036.	Otros parametros
48	Kaur P, Garg V, Gulati M, Kumar Singh S. Oral Delivery of Antidiabetic Polypeptide-k: Journey so far and the Road Ahead. <i>Current Drug Delivery</i> . 2016 Apr 25;13(2):236–44.	Revision
49	Farah N, Bukhari SA, Ali M, Naqvi SA, Mahmood S. Phenolic acid profiling	No se enfoca

	and antiglycation studies of leaf and fruit extracts of tyrosine primed <i>Momordica charantia</i> seeds for possible treatment of diabetes mellitus. <i>Pak J Pharm Sci.</i> 2018 Nov;31(6 (Supplementary):2667-2672.	en <i>Momordica</i>
50	Tongia A, Tongia SK, Dave M. Phytochemical determination and extraction of <i>Momordica charantia</i> fruit and its hypoglycemic potentiation of oral hypoglycemic drugs in diabetes mellitus (NIDDM). <i>Indian J Physiol Pharmacol.</i> 2004 Apr;48(2):241-4	Otros parametros
51	Sharma H, Chandola HM. PramehainAyurveda: Correlation with Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes Mellitus. Part 2—Management ofPrameha. <i>The Journal of Alternative and Complementary Medicine.</i> 2011 Jul;17(7):589–99.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
52	Sethi A, Srivastava S, Madhu SV. Prevalence and pattern of use of indigenous medicines in diabetic patients attending a tertiary care centre. <i>J Indian Med Assoc.</i> 2011 Jul;109(7):469-71.	Estudio observacional
53	Mishra B, Thankachan A, Morries L, Charly S, John B, Joshy M. Prevalence, Awareness, Attitudes and Usefulness of Allopolyherbal Medications Among Type 2 Diabetics: A Community Based Cross-sectional Survey. <i>International Journal of Pharmaceutical Investigation.</i> 2020 Jun 12;10(2):225–32.	Preclinico
54	Peter EL, Deyno S, Mtewa A, Kasali FM, Nagendrappa PB, Sesazi D, et al. Safety and efficacy of <i>Momordica charantia</i> Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis protocol. <i>Systematic Reviews.</i> 2018 Nov 15;7(1).	Revision
55	Inayat-ur-Rahman, Malik SA, Bashir M, Khan R, Iqbal M. Serum sialic acid changes in non-insulin-dependant diabetes mellitus (NIDDM) patients following bitter melon (<i>Momordica charantia</i>) and rosiglitazone (Avandia) treatment. <i>Phytomedicine.</i> 2009 May;16(5):401–5.	Otro padecimiento
56	Akharaiyi F C., Akinyemi A J., Isitua C C., Ogunmefun O T., Opakunle S O., Fasae J K. Some antidiabetic medicinal plants used by traditional healers in Ado Ekiti, Nigeria. <i>Bratislava Medical Journal.</i> 2017;118(08):504–5.	Otros parametros
57	Agarwal S, Shaheen R. Stimulation of antioxidant system and lipid peroxidation by abiotic stresses in leaves of <i>Momordica charantia</i> . <i>Brazilian Journal of Plant Physiology.</i> 2007 Jun;19(2):149–61.	Otros parametros
58	Snee LS, Nerurkar VR, Dooley DA, Efirid JT, Shovic AC, Nerurkar PV. Strategies to improve palatability and increase consumption intentions for <i>Momordica charantia</i> (bitter melon): A vegetable commonly used for diabetes management. <i>Nutrition Journal.</i> 2011 Jul 28;10(1).	Otros parametros
59	Hamid K, Alqahtani A, Kim M-S, Cho J-L, Cui P, Li C, et al. Tetracyclic Triterpenoids in Herbal Medicines and their Activities in Diabetes and its Complications. <i>Current Topics in Medicinal Chemistry.</i> 2015 Aug 21;15(23):2406–30.	Otros parametros
60	Rosyid FN, Prasetyo TA, Prabawati CY, Supratman, Sugiarto, HS KHN. The Effect of Bitter Melon (<i>Momordica charantia</i> L.) Leaves Extractonon Glycated Albumin in Diabetic Foot Ulcers: Randomized Controlled Trial. <i>Bangladesh Journal of Medical Science.</i> 2021 Feb 1;20(2):281–7.	Otro padecimiento
61	Cai Y, Wang Y, Zhi F, Xing Q-C, Chen Y-Z. The Effect of Sanggua Drink	Otros

	Extract on Insulin Resistance through the PI3K/AKT Signaling Pathway. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 6;2018:1–9. Available from: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/9407945/	parametros
62	Yu X, Xu L, Zhou Q, Wu S, Tian J, Piao C, et al. The Efficacy and Safety of the Chinese Herbal Formula, JTTZ, for the Treatment of Type 2 Diabetes with Obesity and Hyperlipidemia: A Multicenter Randomized, Positive-Controlled, Open-Label Clinical Trial. International Journal of Endocrinology. 2018;2018:1–11.	No se enfoca en <i>Momordica</i>
63	Lim ST, Jimeno CA, Razon-Gonzales EB, Velasquez EN: The MOCHA DM study: The effect of <i>Momordica charantia</i> tablets on glucose and insulin levels during the postprandial state among patients with type 2 diabetes mellitus. Philipp J Intern Med 2010, 48:19-25. Retrieved from: https://www.pcp.org.ph/index.php/pjim/pjim	No se enfoca en <i>Momordica</i>
64	Kumari S, Dash I, Behera KK. Therapeutic Effect of <i>Momordica charantia</i> on Blood Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomised Controlled Trial. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2018.	Otros parametros
65	Ramesh Kannan. To evaluate the efficacy of NiKu plus as supplementation in type 2 diabetic patients. Dr JRKs Research and Pharmaceuticals Pvt. Ltd. India. 2018.	Protocolo
66	Shraddha Shah. To see the effect of polyherbal formulation in diabetes patients. Shri O. H. Nazar Ayurved College Attached Shri Swami Atmanand Saraswati Ayurved Hospital. 2010.	Protocolo
67	Xie W, Zhao Y, Zhang Y. Traditional Chinese Medicines in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011:1–13.	Otros parametros
68	Ocvirk S, Kistler M, Khan S, Talukder S, Hauner H. Traditional medicinal plants used for the treatment of diabetes in rural and urban areas of Dhaka, Bangladesh – an ethnobotanical survey. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. 2013;9(1):43.	Otros parametros
69	Goyal M. Traditional plants used for the treatment of diabetes mellitus in Sursagar constituency, Jodhpur, Rajasthan – An ethnomedicinal survey. Journal of Ethnopharmacology. 2015 Nov;174:364–8.	Otros parametros
70	Akhtar MS. Trial of <i>Momordica charantia</i> Linn (Karela) powder in patients with maturity-onset diabetes. J Pak Med Assoc. 1982 Apr;32(4):106-7.	Otros parametros
71	Choudhury SM, Brophy S, Williams R. Understanding, and beliefs of diabetes in the UK Bangladeshi population. Diabetic Medicine. 2009 Jun;26(6):636–40.	Otros parametros
72	Medagama AB, Bandara R, Abeysekera RA, Imbulpitiya B, Pushpakumari T. Use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) among type 2 diabetes patients in Sri Lanka: a cross sectional survey. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2014 Oct 4;14(1).	Otros parametros
73	Medagama A, Senadhira D. Use of household ingredients as Complementary medicines for perceived hypoglycaemic benefit among	Otros parametros

	Sri Lankan diabetic patients; a cross-sectional survey. <i>Journal of Intercultural Ethnopharmacology</i> . 2015;4(2):138.	
74	Mahabir D, Gulliford MC. Use of medicinal plants for diabetes in Trinidad and Tobago. <i>Revista Panamericana de Salud Pública</i> . 1997 Mar;1(3):174–9.	Otros parametros