Machine Translated by Google

antioxidantes

MDPI

Artículo

El propóleo de álamo mejora la homeostasis de la insulina en personas no diabéticas Voluntarios con obesidad resistentes a la insulina: un cruce Ensayo controlado aleatorio

lea sani [1], Nicolás Cardinault [2], Julián Astier [1], Patricia Darmon [1] y Jean François Landrier 1,*

[1] Centro de Nutrición y Enfermedades Cardiovasculares (C2VN), INSERM, INRAE, Universidad AIX de Marsella, 13000 Marsella, Francia; lea.sani@univ-amu.fr (LS); julien.astier@univ-amu.fr (JA); patrice.darmon@ap-hm.fr (PD)

[2] Asociación Francófona de Apiterapia, 58300 Decize, Francia; nicolas.cardinault@gmail.com

* Correspondencia: jean-francois.landrier@univ-amu.fr; Tel.: +33-4-91-29-42-75

Resumen: El propóleo, una mezcla resinosa natural rica en polifenoles, producida por las abejas a partir de una variedad de fuentes vegetales, ha mostrado importantes efectos terapéuticos y puede prevenir el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con polvo de extracto de propóleo de álamo estandarizado (PPEP) sobre la homeostasis de la insulina en voluntarios no diabéticos resistentes a la insulina con obesidad. En este ensayo cruzado, controlado y aleatorizado, nueve voluntarios no diabéticos, resistentes a la insulina y con obesidad, de 49 ± 7 años, fueron sometidos a dos períodos de suplementación (placebo y PPEP) durante 3 meses. Se recolectaron muestras de sangre y datos antropomórficos al inicio y al final de cada fase de la intervención. La suplementación con PPEP mejoró la sensibilidad a la insulina al disminuir significativamente el porcentaje de sujetos resistentes a la insulina y el índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda (ISI-M). Según este estudio, la suplementación con PPEP estandarizado durante 3 meses en voluntarios no diabéticos resistentes a la insulina con obesidad condujo a una mejora en la homeostasis de la insulina por su efecto sobre la resistencia y la secreción de insulina. Este estudio sugiere que el propóleo de álamo tiene un efecto preventivo sobre los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 y, por tanto, que puede ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermeda

Palabras clave: propóleo; resistencia a la insulina; Diabetes mellitus tipo 2; homeostasis de la glucosa; polifenoles; secreción de insulina; test oral de tolerancia a la glucosa; nutrición preventiva; índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda

check for updates

Cita: Sani, L.; Cardinault, N.; Astier, J.; Darmón, P.; Landrier, J.F. El propóleo de álamo mejora la insulina Homeostasis en no diabéticos Voluntarios resistentes a la insulina con Obesidad: un cruce aleatorio Ensayo controlado. Antioxidantes 2023, 12, 1481. https://doi.org/10.3390/antiox12081481

Editora académica: Arianna Vignini

Recibido: 5 de julio de 2023
Revisado: 17 de julio de 2023
Aceptado: 19 de julio de 2023
Publicado: 25 de julio de 2023

Copyright: © 2023 por los autores. Licenciatario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto. distribuido bajo los términos y condiciones de los Creative Commons Licencia de atribución (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introducción

La diabetes mellitus, definida como una elevación crónica de la concentración de glucosa en sangre , representa un importante problema de salud pública, que constituye una auténtica pandemia mundial, con una prevalencia creciente, que afectará a más de 537 millones de adultos en 2021 [1]. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más común, alcanza entre el 80 y el 90% de los casos de diabetes y afecta especialmente a la población adulta. Esta enfermedad produce alteraciones en la secreción y acción de la insulina, o ambas. Su forma clínica demuestra su origen multifactorial: se desarrolla bajo la influencia de factores genéticos y ambientales, y el sobrepeso o la obesidad juegan un papel importante en su aparición [2]. Durante el curso natural de la DM2, la expansión del tejido adiposo produce un defecto en la sensibilidad a la insulina (es decir, resistencia a la insulina), con una disminución de la captación de glucosa y un aumento de la producción hepática de glucosa, lo que conduce a hiperglucemia en ayunas. En respuesta, se produce una hipersecreción de insulina pancreática, que define la fase asintomática de la prediabetes, lo que resulta en anomalías metabólicas tempranas [3]. Esta fase asintomática es crucial porque si la prediabetes no se trata, el riesgo de desarrollar DM2 es del 37% en los próximos años, mientras que la intervención en el estilo de vida podría reducir este riesgo al 20% [4].

La resistencia a la insulina se desarrolla en el músculo esquelético, el hígado, el tejido adiposo y el corazón y, por tanto, representa un importante factor de riesgo cardiovascular. Es el predictor más poderoso

Machine Translated by Google

del futuro desarrollo de la DM2 y, por tanto, representa un objetivo terapéutico en el tratamiento de la diabetes. La resistencia a la insulina se puede evaluar fácilmente mediante el modelo de homeostasis de evaluación del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), que incluye valores de insulina y glucosa en ayunas , pero se puede obtener una evaluación más precisa después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) con el Matsuda. índice, que tiene en cuenta los valores cinéticos [5]. Si el establecimiento de la insulinopenia requiere terapia con insulina, el tratamiento de la DM2 se basa principalmente en una dieta sana y equilibrada y actividad física regular.

Durante las últimas dos décadas, la evidencia ha ido convergiendo a favor del papel potencial de nutrientes específicos en la prevención y el tratamiento de la DM2 u otras enfermedades [6-10]. En particular, se ha demostrado que los enfoques con micronutrientes mejoran la sensibilidad a la insulina. Muchos alimentos ricos en polifenoles han sido estudiados por su efecto preventivo sobre el desarrollo de la DM2, como el propóleo. El propóleo es una sustancia resinosa producida por las abejas a partir de una mezcla de resinas recolectadas de varios cogollos de diferentes especies de plantas, cera de abejas y sus secreciones. El propóleo se utiliza habitualmente en medicina por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antitumorales y antioxidantes, y por su actividad inmunomoduladora. En general, el propóleo se compone de 50% de resina y bálsamo vegetal, 30% de cera de abejas, 10% de aceites esenciales y aromáticos, 5% de polen de abeja y 5% de otros materiales minerales y orgánicos (azúcares, vitaminas, minerales y enzimas) [11]. La composición química del propóleo depende de su origen vegetal. El propóleo de álamo es la sustancia más estudiada, debido a su alta composición en polifenoles. Se encuentra en zonas templadas (Europa, América del Norte y las regiones no tropicales de Asia) y se ha caracterizado por marcadores taxonómicos fenólicos (pinocem brin, crisina y galangina) y ésteres de ácido cinámico sustituidos, como el éster feniletílico del ácido cafeico . (CAPE) [12,13]. El contenido de sustancias biológicamente activas se estima en un 70% de la masa total del propóleo, incluido un 58% de compuestos fenólicos [14]. Se dice que los polifenoles tienen un efecto preventivo sobre enfermedades crónicas (cáncer, enfermedades cardiovasculares y DM2) debido a sus propiedades antioxidantes [15]. Varios estudios preclínicos en animales han demostrado la eficacia del propóleo sobre la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la insulina y la actividad antioxidante [13,16-18]. Los ensayos controlados aleatorios sugieren que la suplementación con propóleo en pacientes diabéticos disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y tiene un efecto beneficioso en el tratamiento a largo plazo de la DM2, al reducir el estrés oxidativo y la inflamación [19]. Sin embargo, existen pocos estudios clínicos que investiguen el efecto del polvo de extracto de propóleo de álamo estandarizado (PPEP) sobre la homeostasis de la glucosa en una población resistente a la insulina. En consecuencia, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de una dosis específica de polifenoles totales del propóleo de álamo sobre la homeostasis de la glucosa y los indicadores de resistencia a la insulina en voluntarios no diabéticos resistent

2. Materiales y métodos

2.1. Declaración ética

El estudio se realizó de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki de 1975 revisada en 2013 y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH. La aprobación ética para la participación de sujetos humanos en este estudio fue otorgada por el Comité de Ética del CCP Ouest III (Francia), número de referencia 9.03.20/SI CNRIPH 19.02.11.73507, el 19 de abril de 2019, y registrada en ClinicalTrials (NCT05717881).

2.2. Diseño del

estudio El presente ensayo fue un estudio de intervención dietética, cruzado, controlado, aleatorizado, doble ciego, realizado en el centro de investigación clínica, Hôpital de la Conception, Marsella, y realizado entre mayo de 2019 y julio de 2020. Durante este ensayo, dos Se administraron aleatoriamente tipos de suplementaciones durante dos períodos de tratamiento (placebo y PPEP), utilizando una tabla de números aleatorios, de forma doble ciego. El placebo sirvió como grupo de referencia para la comparación (grupo de control). Los participantes y cuidadores estaban cegados al tipo de tratamiento consumido. Cada período de suplementación tuvo una duración de 3 meses, con un periodo de lavado de 2 semanas, para permitir la excreción total de polifenoles por parte del organismo y no interferir con la nueva fase de suplementación. Los sujetos de este estudio fueron

Machine Translated by Google

sometido a cinco visitas, permitiendo el seguimiento de parámetros biológicos (examen clínico, muestras de sangre en ayunas y OGTT) durante el estudio. Durante las fases de suplementación, Se realizaron llamadas telefónicas de seguimiento a mitad de cada período de suplementación. El cumplimiento se evaluó sobre una base declarativa del número real de píldoras tomadas en comparación con el número recomendado de píldoras calculado sobre la base del peso individual. PPPE fue proporcionado por la empresa Pollenergie. El perfil de polifenoles se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) como informaron anteriormente Gardana et al. [20] para propóleo en polvo. El contenido total de polifenoles y la composición detallada de los Los polifenoles presentes en el polvo de propóleo de álamo se informan en la Tabla 1.

Tabla 1. Contenido de polifenoles del polvo de propóleo de álamo utilizado en la suplementación con PPEP.

Contenido de polifenoles [1]	Cantidad [2]
Pinocembrina	3718
Crisina	2580
Galangina	2006
Éster fenetílico del ácido cafeico (CAPE)	1782
Ácido cumárico	800
Ácido cafeico	756
Ácido cinámico	611
Kaempferol	526
Quercetina	414
Ácido ferúlico	263
Apigenina	198

[1] Considera únicamente la composición fenólica del propóleo y no de otros componentes de la cápsula. mg/ [2] Cantidad en 100 g de PPEP.

El polvo utilizado en este estudio cumple totalmente con la normativa europea sobre alimentación. suplementos y el más específico sobre propóleo. Suplementos de ambos grupos. que contenían 250 mg del producto fueron envasados en cápsulas marinas (gelatina de pescado orgánica con trazas de lecitina de soja) y se presentaron en el mismo envase para darles un idéntica apariencia y sabor. Los suplementos en el grupo PPEP estaban compuestos de álamo. polvo de propóleo (70% concentrado de propóleo, 15% estearato de magnesio, 10% dióxido de silicio, y 5% de algarroba en polvo), concentrado al 30% de polifenoles totales. Cápsulas en el control. grupo contenía un polvo de placebo (92% maltodextrina, 6% estearato de magnesio y 2% dióxido de silicio). Se indicó a los sujetos que no cambiaran sus hábitos alimentarios, estilo de vida y Nivel de actividad física durante el período del experimento. Sujetos del grupo PPEP recibió una dosis de propóleo ajustada para alcanzar 6 mg de polifenoles totales/kg de peso corporal, basado en los resultados de un estudio preclínico previo en ratones [16,21]. Según paciente peso, se prescribieron de seis a nueve cápsulas de cada suplemento para administración oral por día.

2.3. Participantes

Los voluntarios incluidos fueron adultos menores de 60 años con obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m2 [22], así como resistencia a la insulina, definida como HOMA-IR índice > 1,85 para hombres y > 2,07 para mujeres [23]. Todos los sujetos con cualquiera de los siguientes Se excluyeron del estudio los siguientes criterios: presencia de diabetes diagnosticada, peso reciente cambio (≥5% en los últimos 3 meses), alergia documentada a productos apícolas y/o productos pesqueros , serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana o hepatitis, presión arterial alta, transaminasas elevadas (AST > 40 UI/L; ALT > 45 UI/L), aclaramiento de creatinina bajo (tasa de filtración glomerular estimada < 90 ml/min), tratamiento que interfiere (reducción del colesterol). tratamiento, tratamiento modulador de la absorción intestinal, tratamiento modulador de la absorción, y/o sensibilidad a la insulina), cirugía del tracto gastrointestinal, embarazo y lactancia. El El diagrama de flujo de reclutamiento de sujetos para este estudio se presenta en la Figura 1.

tratamiento y/o sensibilidad a la insulina), cirugía del tracto gastrointestinal, embarazo y lactancia. El diagrama de flujo de reclutamiento de sujetos para este estudio se presenta en la Figura 1.

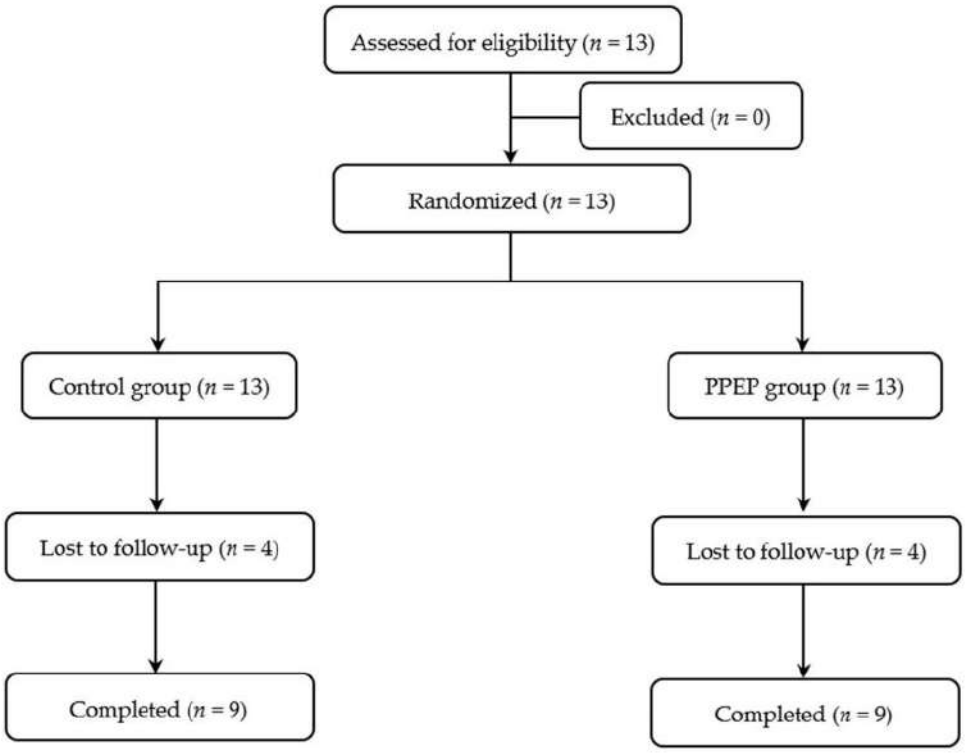

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.

2.4. Encuesta dietética

2.4. Encuesta dietética

En este estudio, se realizó una evaluación dietética basada en un registro dietético de 3 días (porciones de alimentos consumidas en gramos) en el momento de la inclusión de los sujetos para estudiar los hábitos alimentarios y comparar la ingesta de energía dietética y nutrientes entre los voluntarios. La cantidad de alimentos ingeridos se estimó con la ayuda de un libro ilustrado específico [24] y se registró en Nutrilog (nutrilog.com), la referencia software para profesionales de la salud, que proporciona un informe detallado de las ingestas nutricionales de energía, macro y micronu y alcohol.

En este estudio, se realizó una evaluación dietética basada en un registro dietético de 3 días (porciones de alimentos consumido en gramos) se realizó en el momento de la inclusión de los sujetos para estudiar los hábitos alimentarios y comparar la ingesta dietética de energía y nutrientes entre voluntarios. La cantidad de alimentos ingeridos se estimó con la ayuda de un libro ilustrado específico [24] y se registró . La cantidad de alimentos ingeridos se estimó con la ayuda de un libro ilustrado específico [24] y se registró en Nutrilog (nutrilog.com), la referencia software para profesionales de la salud, que
Consultado en Nutrilog (nutrilog.com), el software de referencia para profesionales sanitarios, proporciona un informe detallado de la ingesta nutricional de energía, macro y micronutrientes,
que proporciona un informe detallado de las ingestas nutricionales de energía, macro y micronu y alcohol.
trientes y alcohol.

2.5. Medidas de resultados

2.5. Medidas de resultados.

El resultado primario fue la diferencia entre antes y después de la suplementación. El resultado primario fue la diferencia entre los valores vs. (A) (PPEP) y después de la suplementación de índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda (PPEP) entre los grupos PPEP y control. Los criterios de valoración secundarios fueron la diferencia entre los grupos PPEP y control (análisis intergrupo) y la diferencia entre antes y después de 3 meses de suplementación para cada grupo (análisis intragrupo) y la diferencia entre el valor inicial y después de 3 meses de suplementación para cada grupo (análisis intragrupo) de otros parámetros de salud, incluidos los índices de sensibilidad a la insulina (HOMA-IR y sensibilidad a la insulina de Matsuda), índices de diabetes de la función de las células beta pancreáticas (HOMA-β e ISSI-2), función renal (creatinina y eGFR), función hepática (AST, ALT, relación AST/ALT y GTT), perfil lipídico (colesterol total, c-LDL, iso-PGF 2α), y datos antropométricos (IMC, circunferencia de cintura, masa grasa corporal y masa magra corporal).

El resultado primario fue la diferencia entre antes y después de la suplementación de índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda (PPEP) entre los grupos PPEP y control. Los criterios de valoración secundarios fueron la diferencia entre los grupos PPEP y control (análisis intergrupo) y la diferencia entre antes y después de 3 meses de suplementación para cada grupo (análisis intragrupo) de otros parámetros de salud, incluidos los índices de sensibilidad a la insulina (HOMA-IR y sensibilidad a la insulina de Matsuda), índices de diabetes de la función de las células beta pancreáticas (HOMA-β e ISSI-2), función renal (creatinina y eGFR), función hepática (AST, ALT, relación AST/ALT y GTT), perfil lipídico (colesterol total, c-LDL, iso-PGF 2α), y datos antropométricos (IMC, circunferencia de cintura, masa grasa corporal y peso corporal).
masa magra).

2.6. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)

Después de cada período de suplementación de 3 meses, se realizó una OGTT después de 12 h. periodo de ayuno. La sobrecarga de glucosa con una solución concentrada de glucosa (75 g de glucosa) fue Se realizaron y se recogieron muestras de sangre en ayunas y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la sobrecarga utilizando un catéter en el antebrazo para medir las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina.

Machine Translated by Google

2.7. Medida de sensibilidad a la insulina, secreción de insulina y función de las células beta

La sensibilidad y la secreción de insulina se evaluaron mediante mediciones de OGTT y mediante cálculos del índice diabetológico, después de cada período de suplementación. La sensibilidad a la insulina se estimó mediante el índice ISI-M, según lo propuesto por Matsuda y DeFronzo (1) [5,25].

$$\text{CABEZA} \quad M = \frac{10.000}{[(GluT0 \times InsT0) \times (Glumeana \times Insmedia)]} \tag{1}$$

Los índices de sensibilidad a la insulina también se calcularon mediante HOMA-IR (2) [26] y el índice simple que evalúa la sensibilidad a la insulina (SI(is)-OGTT) (3) [27].

$$\text{HOMA} \quad RI = 22{,}5 \ \frac{(GluT0 \times InsT0)}{} \tag{2}$$

$$SI(es) \quad OGTT = \frac{1}{\text{registro } GluT0+30+60+90+120 + \text{registro } InsT0+30+60+90+120} \tag{3}$$

Los índices de secreción de insulina se calcularon mediante el índice insulinogénico (IGI) (4) [28] y la relación AUCIns/AUCGlu [29].

$$IG\,I = \frac{(InsT120 - InsT0)}{(GluT120 - GluT0)} \tag{4}$$

La función de las células beta se estimó mediante el índice de sensibilidad a la secreción de insulina (ISSI-2) (5) [5] y evaluación del modelo de homeostasis de la función de las células beta (HOMA-β) (6) [26].

$$ISSI \quad 2 = \times ISI_M \frac{AUCIns}{AUCGlu} \tag{5}$$

$$\text{HOMA} \quad \beta = \frac{(En\,s_{T0} \times 20)}{(glu_{T0} - 3{,}5)} \tag{6}$$

Los voluntarios fueron clasificados como resistentes a la insulina si el índice HOMA-IR era superior a 1,85 para los hombres y 2,07 para las mujeres [23].

2.8. Medida de parámetros bioquímicos

Se realizaron análisis bioquímicos en muestras de sangre después de cada período de suplementación. Después de la toma de muestras de sangre y la OGTT, las muestras se recogieron en tubos heparinizados y luego se centrifugaron para obtener plasma. Luego, el plasma se dividió en alícuotas de 1,2 ml y se almacenó a -80 ◦C. Las mediciones de creatinina, perfil lipídico, adipocinas, transaminasas y proteína C reactiva se realizaron en el departamento de bioquímica del Hôpital de la Conception. Las concentraciones séricas de glucosa, insulina y 8-isoprostaglandina F2α (8-iso-PGF 2α) se determinaron utilizando kits comerciales colorimétricos o de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Glucose GOD-PAP® Biolabo, Maizy, Francia; Insulin ELISA , ALPCO Diagnostics®, Salem, EE. UU., y 8-iso-PGF 2α ELISA, ENZO Life Sciences®, Villeurbanne, Francia, respectivamente). Los kits se utilizaron de acuerdo con

las instrucciones del fabricante.

2.9. Medida de parámetros antropométricos

Después de cada suplemento de 3 meses, se midieron parámetros antropométricos como peso, talla, circunferencia de cintura y composición corporal. El peso se midió con ropa ligera y sin zapatos, y la talla sin zapatos. A partir de estas mediciones, el IMC se calculó dividiendo el peso (kg) por el cuadrado de la altura (m). La circunferencia de la cintura (cm) se midió utilizando una cinta métrica, en el punto medio entre el margen costal y la cresta ilíaca, con el sujeto de pie al final de una exhalación. La composición corporal se midió utilizando un dispositivo del método de impedancia (Bodystat 1500, Douglas, Islas Británicas), para determinar la composición de la masa grasa y la composición de la masa magra (%).

Machine Translated by Google

2.10. Análisis estadístico Las

variables cuantitativas y cualitativas se representaron como media ± DE y prevalencia porcentual , respectivamente. Para comparar, se calculó el área total bajo la curva (AUC) de las concentraciones de insulina y glucosa durante la OGTT. La normalidad de los datos para cada grupo se verificó gráficamente y mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

El análisis intergrupo comparó las variaciones (Δ) entre los períodos pre y post-suplementación entre los grupos control y PPEP, según la siguiente fórmula: [valor post-suplementación − valor pre-suplementación], entre el control y PPEP grupos. El análisis intragrupo comparó los períodos antes (línea de base) y después (3 meses) de la suplementación para cada grupo (PPEP y control). Todas las comparaciones se realizaron con datos emparejados. Las variables cuantitativas se compararon mediante una prueba de rangos con signo de pares pareados de Wilcoxon o mediante una prueba t pareada según la normalidad de los datos. Para variables categóricas dicotómicas , se empleó la prueba de McNemar para comparar dos proporciones co

La influencia de la edad se probó antes y después de cada período de suplementación mediante un ANOVA. Para cada análisis se calcularon el coeficiente de regresión (β), el coeficiente de determinación (R2) y el valor p (p).

Se determinó el tamaño de la muestra (n = 9 por grupo para un total de 18 voluntarios), siendo la variación entre el inicio y los 3 meses posteriores a la suplementación en el ISI-M el resultado principal del estudio . El cálculo supone una potencia de prueba (β) del 90% y un nivel de significancia (α) de 0,05 para detectar una diferencia de aproximadamente 0,5 unidades en el ISI-M (basado en la media y la DE de 5,2 ± 0,35) [30]. utilizando la siguiente fórmula (7) [31]:

$$\text{norte} = \frac{T_{2n-2}^{-1}(1-\alpha/2) + T_{2n-2}^{-1}(1-b)^{2}\, s_{\text{mín}}^{2}}{2\, e_{R}^{2}} \quad (7)$$

Debido a que la tasa de abandono esperada era del 10%, se reclutaron nueve participantes por suplementación , es decir, nueve voluntarios no diabéticos resistentes a la insulina con obesidad que fueron asignados al grupo de control y PPEP, lo que da un total de 18 sujetos. Los análisis intergrupo e intragrupo se realizaron utilizando Prism (versión 9.4.0). El ANOVA unidireccional se realizó utilizando R Studio (versión 2022.02.0). Se utilizó un valor estadísticamente significativo de $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1. Características de la población

En este estudio, se inscribieron en la población nueve voluntarios no diabéticos resistentes a la insulina y con obesidad, incluidas ocho mujeres y un hombre (proporción de 1:8), con una edad media de 49 ± 7 años (rango de distribución de 34 a 58 años). Las medias de cumplimiento fueron 84,0 ± 21,0% y 95,3 ± 4,6%, respectivamente, para los grupos PPEP y control.

3.2. Efecto del propóleo de álamo sobre la resistencia a la insulina (ISI-M), la secreción de insulina y la función de las células beta pancreáticas

Las variaciones entre el inicio y los 3 meses después de la suplementación en los índices de sensibilidad a la insulina ISI-M y SI(is)-OGTT fueron significativamente mayores en el grupo PPEP que en el grupo control (1,48 ± 1,3 vs. −0,03 ± 1,2, p = 0,02 y 0,008 ± 0,008 frente a −0,001 ± 0,004, p = 0,03; Figura 2). Por el contrario, las variaciones en el índice de sensibilidad a la insulina HOMA-IR no mostraron diferencias significativas entre los grupos PPEP y control (−4,1 ± 8,3 vs. −2,2 ± 4,0, p = 0,5; Figura 2).

Machine Translated by Google

Figura 2. Comparación intergrupal de las variaciones en los índices de sensibilidad a la insulina entre los grupos con PPEP. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después Figura 2. Comparación intergrupal de las variaciones en mental - línea de base). La comparación entre grupos se realizó mediante una prueba t pareada y grupos PPEP. Las variaciones se los índices de sensibilidad a la insulina entre el grupo control calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después de datos distribuidos mal y una prueba de Wilcoxon para datos distribuidos no normalmente, p <0,05 en suplementación - línea de base). La comparación entre grupos se realizó mediante una prueba t pareada para diferencia significativa. La diferencia entre grupos se indica con *: p < 0,05. HOMA-IR, datos distribuidos normalmente y prueba de Wilcoxon para datos distribuidos no normalmente; p < 0,05 indica evaluación del modelo de estasis de la resistencia a la insulina; ISI-M: índice de Matsuda de sensibilidad a la insulina; SI(es una diferencia significativa. La diferencia entre grupos se indica con *: p < 0,05. HOMA-IR, índice simple que evalúa la sensibilidad a la insulina. evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina; ISI-M: índice de Matsuda de sensibilidad a la insulina; SI(es)- OGTT, índice simple que evalúa la sensibilidad a la insulina.

Respecto a la secreción de insulina, las variaciones entre el inicio y los 3 meses p En cuanto a la secreción de insulina, las variaciones entre el inicio y los 3 meses post complementación en el IGI y la relación AUCIns/AUCGlu fueron menores en el grupo PPEP la suplementación en el IGI y la relación AUCIns/AUCGlu fueron menores en el grupo PPEP el grupo de control (−1007 ± 1875 vs. 54,15 ± 778,3, p = 0,04 y −22,4 ± 21,4 vs. 9,3 ± que en el grupo de control (−1007 ± 1875 vs. 54,15 ± 778,3, p = 0,04 y −22,4 ± 21,4 vs. 0,03, respectivamente; Figura 3). 9,3 ± 30,8, p = 0,03, respectivamente; Figura 3).

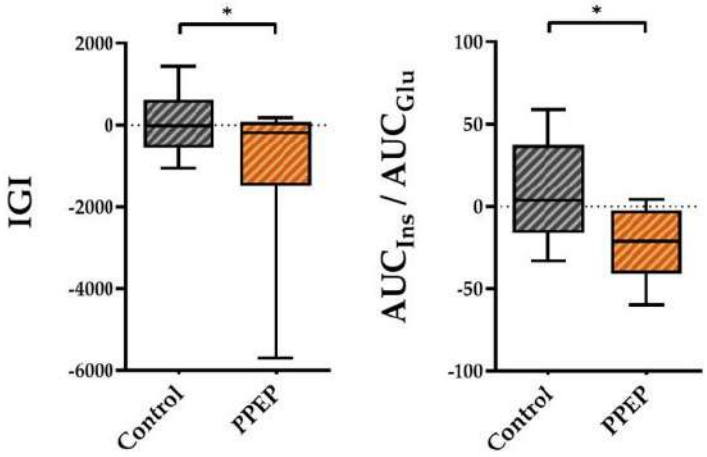

Figura 3. Comparación intergrupal de variaciones en los índices de secreción de insulina entre el grupo control Figura 3. Comparación intergrupal de las variaciones en los índices de secreción de insulina entre los grupos con y PPEP. Las variaciones se calcularon usando la siguiente fórmula: (3 meses después de los grupos PPEP. Las variaciones se calcularon usando la siguiente fórmula: (3 meses después de la suplementación - línea de base). La comparación entre grupos se realizó usando una prueba t pareada para mental - línea de base). La comparación entre grupos se realizó mediante una prueba t pareada para datos con distribución normal y una prueba de Wilcoxon para datos con distribución no normal; p < 0,05 indica una datos mal distribuidos y una prueba de Wilcoxon para datos no distribuidos normalmente; p < 0,05 en diferencia significativa. La diferencia entre grupos se indica con *: p < 0,05. AUC, área bajo la diferencia significativa. La diferencia entre grupos se indica con *: p < 0,05. AUC: área de la curva u; Glú, glucosa; IGI, índice insulinogénico; Ins, insulina. curva; Glú, glucosa; IGI, índice insulinogénico; Ins, insulina.

Para la función de las células beta pancreáticas, las variaciones entre el inicio y los 3 meses después de la suplementación en los índices ISSI-2 y HOMA-β no fueron significativamente diferentes entre Para la función de las células beta pancreáticas, las variaciones entre el inicio y los 3 meses de los grupos PPEP y control (31,6 ± 72,9 vs. 20,1 ± 117,8, p = 0,42 y 38,6 ± 253,1 vs. la suplementación en los índices ISSI-2 y HOMA-β no fue significativamente diferente 130,3 ± 261, respectivamente; Figura 4). entre los grupos PPEP y control (31,6 ± 72,9 vs. 20,1 ± 117,8, p = 0,42 y 38,6 vs. 130,3 ± 261, respectivamente; Figura 4).

Machine Translated by Google

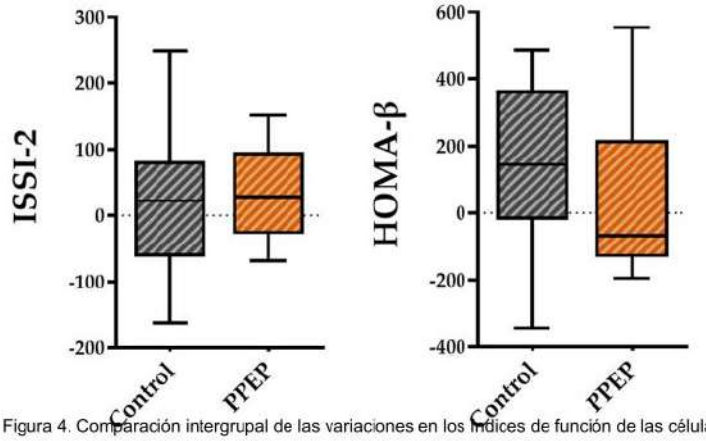

Figura 4. Comparación intergrupal de las variaciones en los índices de función de las células beta pancreáticas entre los grupos control y PPEP. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses

Machine Translated by Google

Tabla 2. Cuadro comparativo de la homeostasis de la insulina entre el grupo control y PPEP.

		Control (n = 9) Valor p Homeostasis de la insulina (mUI/L)	[1]	PPEP (n = 9)	Valor p [1]	Valor p [2]
Insulinamia en ayunas	Línea de	25,2 ± 12,4	0,19	29,9 ± 21,7	0,91	
	base 3	17,1 ± 6,8		28,7 ± 25,6		
	meses Δ	−8,1 ± 16,2		−1,2 ± 30,1		0,56
Hora 30 de OGTT	Línea de	79,3 ± 26,2	0,80	83,1 ± 30,6	0,18	
	base 3	81,9 ± 33,3		64,6 ± 36,4		
	meses Δ	2,6 ± 29,1		−18,6 ± 38,4		0,17
Hora 60 de OGTT	Base	90,6 ± 62,5	0,74	110,7 ± 54,2	0,06	
	3 meses	96,3 ± 61,4		76,1 ± 34,7		
	Δ	5,7 ± 48,6		−34,6 ± 47,9		0,16
Tiempo 90 de OGTT	Base	87,7 ± 48,7	0,93	109,7 ± 77,3	0,10	
	3 meses	86,9 ± 43,7		61,7 ± 33,7		
	Δ	−0,8 ± 26,3		−48,0 ± 78		0,13
Hora 120 de OGTT	Línea de	59,9 ± 37,6	0,36	65,9 ± 49,8	0,16	
	base 3 meses	69,6 ± 43,1		44,6 ± 14,7		
	Δ	9,7 ± 29,9		−21,3 ± 40,7		0,15
Valor mínimo	Línea de	23,2 ± 11	0,24	23,2 ± 16	0,41	
	base 3 meses	17,1 ± 6,8		17,1 ± 9,4		
	Δ	−6,0 ± 13		−6,1 ± 17,3		0,99
Valor máximo	Línea de	113,8 ± 60,5	0,97	132,5 ± 71,1	0,17	
	base 3	114,5 ± 58,8		95,1 ± 35,1		
	meses Δ	0,7 ± 47,3		−37,4 ± 74,1		0,49
Valor medio	Línea de	68,5 ± 30,5	0,82	79,9 ± 35,0	0,02	
	base 3	70,3 ± 31,1		55,1 ± 17,4		
	meses Δ	1,8 ± 22,6		−24,7 ± 32,4		0,08
AUC insulinemia	Línea de	8933 ± 4109	0,32	10.704 ± 4718	0,01	
	base 3	10.270 ± 4.772		6377 ± 1893		
	meses Δ	1.336 ± 3.783		−4327 ± 4424 6		0,04
Resistencia a la insulina [3]	Sí	9 (99,9%)		(66,6%)		
	No	0 (0,0%)		3 (33,3%)		0,04

Comparación intragrupo (línea de base versus 3 meses después de la suplementación para cada grupo) y comparación entre grupos (variación para PPEP versus variación para control). [1] Comparación intragrupo entre la pre-suplementación Valores (inicial) y posteriores a la suplementación (3 meses) para los grupos PPEP y control. [2] Comparación entre grupos de variaciones (Δ) entre el PPEP y los grupos de control. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después de la suplementación - línea de base). 3 El umbral de resistencia a la insulina se definió mediante un Índice HOMA-IR > 1,85 para hombres y > 2,07 para mujeres. Los datos son media ± desviación estándar (DE) y cantidad (%) para variables continuas y categóricas, respectivamente. La comparación de dos grupos se realizó con datos emparejados. mediante una prueba de rangos con signo de pares emparejados de Wilcoxon o mediante una prueba t pareada según la normalidad de los datos, p < 0,05 indica una diferencia significativa, resaltada en negrita. AUC, área bajo la curva; OGTT: prueba de tolerancia oral a la glucosa; Δ, variación entre los valores previos y posteriores a la suplementación.

El análisis intragrupo mostró que la media de la insulinemia durante la OGTT fue significativamente menor 3 meses después de la suplementación con PPEP, en contraste con el grupo de cor (79,9 ± 35,0 mUI/L vs. 55,1 ± 17,4 mUI/L, p = 0,02 y 68,5 ± 30,5 mUI/L vs. 70,3 ± 31,1 mUI/L, p = 0,82; Tabla 2). El análisis intergrupo no mostró diferencias significativas entre las variaciones entre el inicio y los 3 meses después de la suplementación. de los grupos PPEP y control (−24,7 ± 32,4 mUI/L vs. 1,8 ± 22,6 mUI/L, p = 0,08; Tabla 2). La comparación intra e intergrupo en las AUC de la glucemia durante la OGTT mostró no hubo diferencias significativas entre el inicio y 3 meses después de la suplementación para el PPEP y grupos control (142,9 ± 36,5 vs. 133,1 ± 32,8, p = 0,09 y 142,3 ± 43,7 vs. 139,8 ± 38,5, p = 0,61; Tabla 3), entre las variaciones entre el inicio y los 3 meses posteriores a la suplementación del PPEP y los grupos de control (−9,8 ± 17,4 vs. −2,5 ± 14,0, p = 0,24; Tabla 3), y entre los valores a los 3 meses post-suplementación para cada grupo (p = 0,32; Figura 5).

Machine Translated by Google

Tabla 3. Cuadro comparativo de la homeostasis de la glucosa entre el grupo control y PPEP.

		Control (n = 9)	Valor p [1]	PPEP (n = 9)	Valor p [1]	Valor p [2]
		Homeostasis de la glucosa (g/L)				
HbA1c (%)	Línea de base	5,47 ± 0,5	0,40	5,54 ± 0,5	0,75	
	3 meses	5,69 ± 0,6		5,52 ± 0,5		
	Δ	0,22 ± 0,4		−0,02 ± 0,1		0,04
Glucemia en ayunas	Línea de base	0,97 ± 0,3	0,29	0,97 ± 0,2	0,05	
	3 meses	0,87 ± 0,2		0,86 ± 0,2		
	Δ	−0,1 ± 0,2		−0,1 ± 0,2		0,82
Hora 30 de OGTT	Base	1,4 ± 0,4	0,64	1,3 ± 0,3	0,14	
	3 meses	1,3 ± 0,3		1,3 ± 0,2		
	Δ	0,22 ± 0,4		−0,22 ± 0,1		0,91
Hora 60 de OGTT	Base	1,3 ± 0,5	0,46	1,3 ± 0,4	0,15	
	3 meses	1,3 ± 0,5		1,2 ± 0,3		
	Δ	0,05 ± 0,06		−0,11 ± 0,21		0,06
Tiempo 90 de OGTT	Línea de base	1,1 ± 0,4	0,99	1,1 ± 0,4	0,09	
	3 meses	1,1 ± 0,4		1,1 ± 0,4		
	Δ	0,1 ± 0,2		−0,1 ± 0,2		0,30
Hora 120 de OGTT	Línea de base	0,90 ± 0,3	0,54	0,97 ± 0,4	0,99	
	3 meses	0,94 ± 0,3		0,98 ± 0,4		
	Δ	0,03 ± 0,2		0,01 ± 0,2		0,49
Valor mínimo	Línea de base	0,86 ± 0,3	0,37	0,82 ± 0,2	0,72	
	3 meses	0,82 ± 0,2		0,80 ± 0,2		
	Δ	−0,05 ± 0,2		−0,02 ± 0,2		0,69
Valor máximo	Línea de base	1,5 ± 0,4	0,61	1,4 ± 0,3	0,19	
	3 meses	1,4 ± 0,5		1,3 ± 0,3		
	Δ	−0,03 ± 0,2		−0,09 ± 0,2		0,30
Valor medio	Línea de base	1,14 ± 0,3	0,58	1,15 ± 0,3	0,16	
	3 meses	1,11 ± 0,3		1,07 ± 0,3		
	Δ	−0,02 ± 0,1		−0,08 ± 0,1		0,35
AUC glucemia	Línea de base	142,3 ± 43,7	0,61	142,9 ± 36,5	0,09	
	3 meses	139,8 ± 38,5		133,1 ± 32,8		
	Δ	−2,5 ± 14,0		−9,8 ± 17,4		0,24

Comparación intragrupo (línea de base versus 3 meses después de la suplementación para cada grupo) y comparación entre grupos (variación para PPEP versus variación para control). [1] Comparación intragrupo entre presuplementación (línea de base) y valores posteriores a la suplementación (3 meses) para los grupos PPEP y control. [2] Comparación intergrupal de variaciones (Δ) entre el grupo PPEP y control. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después de la suplementación - línea de base). Los datos son media ± desviación estándar (DE) y cantidad (%) para variables continuas y categóricas, respectivamente. La comparación de dos grupos se realizó con datos emparejados mediante una prueba de rangos con signo de pares emparejados de Wilcoxon o una prueba t pareada según la normalidad de los datos; $p < 0,05$ indica una diferencia significativa, resaltada en negrita. AUC, área bajo la curva; HbA1c, hemoglobina glucosilada; OGTT, oral prueba de tolerancia a la glucosa; Δ, variación entre los valores pre y post suplementación.

El análisis intragrupo del grupo PPEP mostró una disminución significativa del 31,0% en el AUC de insulinemia durante la OGTT después de 3 meses de suplementación (10,704 ± 4718 vs. 6377 ± 1893, p = 0,01; Tabla 2), a diferencia del grupo control (8933 ± 4109 vs. 10.270 ± 4772, p = 0,32; Tabla 2). El análisis intergrupo también mostró una diferencia significativa entre las variaciones entre el inicio y los 3 meses después de la suplementación del AUC durante la OGTT entre los grupos PPEP y control, con una variación negativa mayor para el grupo PPEP (−4327 ± 4424 vs. 1336 ± 3783, p = 0,04; Tabla 2).

Los valores a los 3 meses después de la suplementación mostraron un AUC significativamente menor de sulinemia durante la OGTT en el grupo PPEP en comparación con el grupo control (p = 0,02; Figura 4). Además, la proporción de voluntarios resistentes a la insulina, según el HOMA-IR índice, se redujo significativamente en el grupo PPEP (99,9% vs. 66,6%, p = 0,04; Tabla 2).

El análisis intergrupo mostró que las variaciones de HbA1c entre el inicio y los 3 meses después de la suplementación fueron significativamente diferentes entre los grupos PPEP y control (−0,02 ± 0,1 frente a 0,22 ± 0,4, p = 0,04; Tabla 3). Además, los valores de HbA1c después de 3 meses de suplementación en los grupos PPEP y control no fueron significativamente diferentes de

Machine Translated by Google

línea de base en el análisis intragrupo (5,54 ± 0,5 vs. 5,52 ± 0,5%, p = 0,75 y 5,47 ± 0,5 vs. 5,69 ± 0,6%, p = 0,40; Tabla 3).

3.4. Efecto del propóleo de álamo sobre los parámetros antropométricos y biológicos.

Como se muestra en las Tablas 4 y 5, que comparan ambos grupos, no hay diferencias significativas con respecto a los datos antropométricos (Tabla 4) o parámetros biológicos (Tabla 5) se observaron entre los grupos PPEP y control, entre el inicio y 3 meses después de la suplementación. (análisis intragrupo), o entre el valor inicial y las variaciones 3 meses después de la suplementación entre los dos grupos (análisis intergrupal). La relación energía gastada/ingesta (E/I ratio) no fue significativamente diferente entre los dos grupos durante las dos suplementaciones (1,52 ± 0,4 vs. 1,60 ± 0,5 kcal/J, p = 0,64; Tabla 4).

Tabla 4. Cuadro comparativo de parámetros antropométricos entre el grupo control y PPEP.

		Control (n = 9)	Valor p [1]	PPEP (n = 9)	Valor p [1]	Valor p [2]
Datos antropométricos y nutricionales						
IMC (kg/m ^{2})	Base	31,7 ± 3,2	0,97	31,5 ± 3,2	0,46	
	3 meses Δ	31,7 ± 3,1		31,7 ± 3,1		
		−0,01 ± 0,7		0,21 ± 0,8		0,49
Circunferencia de la cintura (cm)	Base	98,7 ± 9,6	0,43	98,1 ± 9,9	0,19	
	3 meses	95,1 ± 16,6		99,3 ± 8,9		
	Δ	−3,6 ± 12,9		1,2 ± 2,5		0,29
Grasa corporal (%)	Base	41,1 ± 6,8	0,62	41,2 ± 6,9	0,96	
	3 meses	41,4 ± 6,8		41,2 ± 6,6		
	Δ	0,26 ± 1,4		−0,03 ± 2,1		0,99
Masa corporal magra (%)	Línea de base 3 meses	58,9 ± 6,8	0,62	58,6 ± 6,9	0,85	
		58,6 ± 6,8		58,8 ± 6,6		
	Δ	−0,27 ± 1,4		0,14 ± 2,3		0,99
sistema E/I [3] (kcal/J)	Base	1,60 ± 0,5		1,52 ± 0,4		0,64

Comparación intragrupo (línea de base versus 3 meses después de la suplementación para cada grupo) y comparación entre grupos (variación para PPEP versus variación para control). [1] Comparación intragrupo entre presuplementación (línea de base) y valores posteriores a la suplementación (3 meses) para los grupos PPEP y control. [2] Comparación intergrupal de variaciones (Δ) entre el grupo PPEP y control. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después de la suplementación - línea de base). [3] La relación energía gastada/ingesta se calculó utilizando el siguiente fórmula: (gasto energético total diario (kcal) ÷ ingesta calórica (kcal)) ÷ peso (kg) × 100). Los datos son media ± desviación estándar (DE). La comparación de dos grupos se realizó con datos emparejados mediante un estudio de Wilcoxon. prueba de rangos con signo de pares emparejados o mediante una prueba t pareada según la normalidad de los datos; p < 0,05 indica una significativa diferencia. IMC, índice de masa corporal; Relación E/I, relación entre energía gastada/ingesta; Δ, variación entre pre y valores post-suplementación.

Tabla 5. Cuadro comparativo de parámetros biológicos entre el grupo control y PPEP.

		Control (n = 9)	Valor p [1]	PPEP (n = 9)	Valor p [1]	Valor p [2]
datos biológicos						
Datos de función renal						
Creatinina (μmol/L)	Línea de base 3 meses	66,9 ± 13	0,51	65,2 ± 12,6	0,22	
		68,1 ± 12,8		63,1 ± 12,9		
	Δ	1,2 ± 5,2		−2,1 ± 4,7		0,57
Aclaramiento de creatinina 3	Base	127,2 ± 43,3	0,41	129,1 ± 43,1	0,16	
	3 meses	124,2 ± 41,9		133,3 ± 39,9		
	Δ	−3,1 ± 8,8		4,2 ± 9		0,30
Datos de función hepática						
AST (UI/L)	Línea de base 3 meses	21,4 ± 4,8	0,82	22,8 ± 4,5	0,62	
		21,2 ± 5		21,9 ± 4,7		
	Δ	−0,2 ± 2,9		−0,9 ± 5,3		0,89
ALT (UI/L)	Línea de base 3 meses	22 ± 12,7	0,99	23,1 ± 12,7	0,55	
		20,7 ± 8,4		21,8 ± 10,6		
	Δ	−1,3 ± 8,2		−1,3 ± 12,1		0,99

Machine Translated by Google

Tabla 5. Cont.

		Control (n = 9)	Valor p [1]	PPEP (n = 9)	Valor p [1]	Valor p [2]
UN PUESTO	Línea de base 3 meses Δ	1,2 ± 0,5 1,2 ± 0,6 0,05 ± 0,3	0,99	1,3 ± 0,8 1,1 ± 0,4 −0,12 ± 0,5	0,91	0,91
GGT (UI/L)	Línea de base 3 meses Δ	23,6 ± 12,1 21 ± 10,6 −2,6 + 11,9	0,83	25,9 ± 14,9 24 ± 12,6 −1,9 ± 3,5	0,15	0,88
Datos del perfil lipídico						
Colesterol total (g/L)	Base 3 meses Δ	2,1 ± 0,4 2,1 ± 0,4 0,03 ± 0,3	0,91	2,1 ± 0,3 2,1 ± 0,3 0,01 ± 0,3	0,92	0,99
Triglicéridos (g/L)	Línea de base 3 meses Δ	1,0 ± 0,4 1,0 ± 0,4 0,04 ± 0,4	0,76	1,1 ± 0,4 1,1 ± 0,4 0,02 ± 0,1	0,75	0,73
Colesterol HDL (g/L)	Línea de base 3 meses Δ	0,6 ± 0,1 0,6 ± 0,1 −0,01 ± 0,08	0,75	0,6 ± 0,1 0,5 ± 0,1 −0,01 ± 0,04	0,31	0,82
Colesterol LDL (g/L)	Línea de base 3 meses Δ	1,3 ± 0,3 1,4 ± 0,4 0,03 ± 0,2	0,77	1,4 ± 0,2 1,4 ± 0,2 0,03 ± 0,2	0,75	0,91
Datos de función del tejido adiposo.						
Leptina (pg/mL)	Base 3 meses Δ	42.931 ± 18.137 44.344 ± 18.395 1.413 ± 11.710	0,73	37.266 ± 16.592 45.587 ± 24.241 8321 ± 16.861	0,18	0,36
Adiponectina (ng/mL)	Base 3 meses Δ	6.882 ± 4.462 6791 ± 4475 −90,6 ± 1107	0,91	7010 ± 4883 6655 ± 5069 −355,4 ± 974	0,34	0,20
Datos de estrés oxidativo						
8-iso-PGF 2α (pg/mL)	Línea de base 3 meses Δ	1533 ± 2812 875 ± 1325 −659 ± 1512	0,16	1021 ± 1549 425 ± 393 −595 ± 1626	0,34	0,91

Comparación intragrupo (línea de base versus 3 meses después de la suplementación para cada grupo) y comparación entre grupos (variación para PPEP versus variación para control). [1] Comparación intragrupo entre presuplementación (línea de base) y valores posteriores a la suplementación (3 meses) para los grupos PPEP y control. [2] Comparación intergrupal de variaciones (Δ) entre el grupo PPEP y control. Las variaciones se calcularon utilizando la siguiente fórmula: (3 meses después de la suplementación: línea de base). [3] El aclaramiento de creatinina se calculó mediante el método de Cockroft y Gault. fórmula. Los datos son media ± desviación estándar (DE). La comparación de dos grupos se realizó con datos emparejados. mediante una prueba de rangos con signo de pares emparejados de Wilcoxon o mediante una prueba t pareada según la normalidad de los datos; $p < 0,05$ indica una diferencia significativa. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma-glutamil transferasa; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; 8-iso-PGF 2α, 8-iso-prostaglandina F2α; Δ, variación entre los valores pre y post suplementación.

4. Discusión

El presente estudio examinó la eficacia de la suplementación estandarizada de PPEP equivalente a 6 mg de polifenoles totales/kg, durante tres meses, en una población resistente a la insulina. A Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que investiga el efecto del propóleo en personas no diabéticas. Voluntarios con obesidad resistentes a la insulina. Este criterio de juicio sobre la resistencia a la insulina nos permite evaluar el efecto preventivo del propóleo sobre el desarrollo de DM2.

Además, a diferencia de los ensayos clínicos habituales, la metodología de este estudio se adaptó la dosis de suplementación de propóleo individualmente. Aunque el cumplimiento imperfecto de Se observó una ingesta diaria de cápsulas en ambos grupos, este criterio de dosificación adaptado confiere reproducibilidad a este estudio, permitiendo que las dosis probadas se utilicen clínicamente.

Varios factores influyen en el metabolismo de los polifenoles y, en consecuencia, en su biodisponibilidad y tiempo de excreción dentro del cuerpo. Estos factores incluyen la naturaleza de la polifenoles, la cantidad consumida, la matriz de la forma consumida, la composición de la microbiota intestinal, la actividad enzimática y la composición de la comida ingerida. El Vida media de los polifenoles, es decir, el tiempo necesario para reducir su concentración en el cuerpo.

Machine Translated by Google

en un 50%, varía desde unas pocas horas hasta varios días [32]. Por lo tanto, es apropiado un período de lavado de dos meses para permitir la excreción total de los compuestos bioactivos del propóleo y eliminar así los efectos residuales de la suplementación.

La composición de las cápsulas de suplemento en los dos grupos difería por el motivo de la formulación. La maltodextrina es un carbohidrato poco digerible fabricado mediante métodos de hidrólisis, purificación y secado por aspersión aplicados a una variedad de almidones, y se utiliza clásicamente como placebo en ensayos clínicos. Sin embargo, es posible que esta suplementación haya tenido un efecto sobre los parámetros medidos en este estudio. A pesar de estas limitaciones, las dosis de maltodextrina consumidas fueron muy bajas (máximo 2 g por día) y no serían suficientes para afectar la homeostasis de la glucosa y la insulina [33]. La algarroba en polvo se deriva del fruto del algarrobo mediterráneo y representa una interesante fuente de fibra, vitaminas y polifenoles. Se ha asociado con efectos positivos sobre la salud metabólica y, en particular, sobre la homeostasis de la glucosa [34]. Sin embargo, la proporción de polvo de algarroba en las cápsulas de PPEP fue del 5%, equivalente a 112,5 mg por día, y no se han reportado efectos asociados con esta dosis tan baja [34]. En consecuencia, se puede suponer que los beneficios de la suplementación con PPEP observados en este estudio se deben principalmente, si no exclusivamente, al propóleo.

Desde un punto de vista estadístico, se llevaron a cabo dos análisis estadísticos, examinando el efecto de la suplementación con propóleo solo (análisis intragrupo) y el efecto de la suplementación con propóleo en comparación con un grupo de control, utilizando las variaciones entre el inicio y los tres meses después del tratamiento. suplementación (análisis intergrupal). El cálculo de la variación nos permite comparar los dos grupos sin tener en cuenta las diferencias en los valores iniciales entre los dos grupos. Este doble análisis es relevante porque resalta el efecto de la suplementación en sí y en comparación con un grupo de control, para excluir cualquier posible sesgo de confusión.

En el presente estudio, informamos un efecto beneficioso del propóleo de álamo sobre la sensibilidad a la insulina (ISI-M y SI[is]OGTT) y la secreción de insulina (IGI y AUCIns/AUCGlu). También demostramos que la suplementación estandarizada con PPEP redujo significativamente la proporción de sujetos no diabéticos resistentes a la insulina. Esto sugiere que el propóleo de álamo puede mejorar la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina en personas resistentes a la insulina. Curiosamente, estas diferencias no se atribuyen a un menor IMC, grasa corporal o circunferencia de la cintura. Un metanálisis realizado en 14 ensayos clínicos reveló que la administración de propóleos condujo a una disminución significativa de la resistencia a la insulina (diferencia de medias ponderada (DMP): −0,60 ; intervalo de confianza (IC) del 95%: −1,20, 0,00) [35]. Sin embargo, el efecto del propóleo sobre la resistencia a la insulina, la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas no se ha estudiado poco en ensayos clínicos [36-40]. Además, en estos estudios, la resistencia a la insulina fue investigada por HOMA-IR, a diferencia de nuestro estudio que incluyó ISI-M como resultado primario, que tiene la ventaja de considerar valores cinéticos de glucosa y tiene una mejor correlación con el valor de sensibilidad a la insulina de tejido periférico [41]. Sólo un estudio clínico estudió el efecto del propóleo sobre el índice de Matsuda y demostró que una suplementación de 300 mg de propóleo con una concentración desconocida de polifenoles, en 36 pacientes diabéticos, permitió disminuir los niveles de glucemia en ayunas, dos horas después OGTT, el AUC de la insulina y el índice ISI-M [42]. Nuestro estudio también tiene la ventaja de estudiar múltiples índices de diabetes con ventajas complement Además, el análisis intergrupo también reveló una reducción en el AUC de la insulinemia total durante la OGTT (p = 0,04), también observada en el análisis intragrupo para el grupo PPEP, con una reducción de casi el 50 % entre el inicio y los tres meses posteriores a la prueba. períodos de suplementación (p = 0,01). Los niveles medios de insulina durante la OGTT se redujeron significativamente en un 31% después de la suplementación en el grupo PPEP (p = 0,02) (análisis intragrupo), aunque el análisis intergrupo solo mostró esta tendencia en la comparación entre los grupos PPEP y control (p = 0,08). De acuerdo con nuestros hallazgos, varios estudios clínicos que investigaron la suplementación con propóleo en una población con DM2, incluido uno que utilizó propóleo de álamo [36], informaron que la suplementación oscilaba entre 300 y 1500 mg de propóleo por día durante 8 a 12 semanas, pero con un polifenol desconocido. concentración, reducción de los niveles de insulina en ayunas o 2 h posprandial, o el AUC de la insulina [37,42].

Machine Translated by Google

Con respecto a la homeostasis de la glucosa, observamos una diferencia en el momento de los niveles máximos de glucosa en sangre durante la OGTT entre los grupos PPEP y control. Mientras que el grupo PPEP alcanzó el máximo de glucosa en sangre en el momento T30, el grupo de control alcanzó su punto máximo en el momento T60. Además, también hubo una tendencia decreciente en los niveles de glucosa en el tiempo OGTT T60 para el grupo PPEP en comparación con el grupo control (p = 0,06). Recientemente se ha demostrado que los niveles de glucosa 1 h después de la OGTT representan una herramienta predictiva más relevante en comparación con los niveles de glucosa a las 2 h después de la OGTT o el AUC total de OGTT, para identificar adultos en riesgo de desarrollar DM2 [43,44]. Hubo una fuerte tendencia a que los niveles de glucosa en sangre en ayunas disminuyeran entre el inicio y después de tres meses de suplementación con PPEP en el análisis intragrupo (p = 0,05), pero esto permaneció no significativo y no fue significativamente diferente de la variación entre el inicio y el después de la suplementación del grupo control en el análisis intergrupos (p = 0,82).

Además, aunque el análisis intragrupo no mostró ningún efecto de la suplementación con PPEP sobre los niveles de HbA1c, resultó en una reducción no significativa del 0,4% (p = 0,75) versus un aumento no significativo del 4,1% en el grupo de control (p = 0,40). Teniendo en cuenta estas diferencias de variación, el análisis entre grupos mostró una variación significativamente reducida de la HbA1c entre el valor inicial y tres meses después de la suplementación en el grupo PPEP en comparación con el grupo control (p = 0,04). La HbA1c es un producto de la glicación temprana inducida por la hiperglucemia en la DM2 y su acumulación en los glóbulos rojos revela el nivel promedio de glucosa al que ha estado expuesta la célula durante su ciclo de vida. La HbA1c es proporcional al nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses y es un marcador importante del riesgo de hipoglucemia y complicaciones microvasculares [45]. Según el estudio epidemiológico prospectivo sobre diabetes del Reino Unido (UKPDS), una reducción del 1% en la HbA1c conduciría a una reducción del 21% en el riesgo de complicaciones de la DM2 y una reducción del 35% en las complicaciones microvasculares [46]. Es de destacar que nuestros resultados relacionados con la glucosa en sangre concuerdan con la literatura [36–38,42,47]. Además, un metanálisis de seis ensayos clínicos que incluyeron a 373 participantes con DM2 informó reducciones significativas en la glucosa en sangre en ayunas (−13,51 mg/dL; IC del 95 % [−24,98; −2,04]) y HbA1c (−0,52 %; IC del 95 %). [-0,94; -0,10]) después de la suplementación con propóleo, lo que sugiere que la suplementación con propóleo puede ser beneficiosa para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DM2 [48]. Los resultados relacionados con la HbA1c también fueron confirmados por El-Sharkawy et al. quienes informaron que un período de suplementación con propóleo de tres o seis meses redujo la HbA1c en un 0,82% y un 0,96%, respectivamente, en pacientes con DM2 y periodontitis crónica [49].

Desde un punto de vista molecular, se ha postulado que el principal mecanismo de regulación glucémica e insulinémica del propóleo podría deberse a la actividad antioxidante de los flavonoides. De hecho, estos flavonoides permitirían eliminar los radicales libres causando un daño celular significativo [37]. El reciente estudio de Cardinault et al. muestra que los polifenoles presentes en el propóleo promueven la transactivación del factor nuclear (derivado eritroide 2) similar al 2 (Nrf2), lo que conduce a la producción de enzimas antioxidantes, la prevención del estrés oxidativo, pero también la mejora de la homeostasis de la glucosa [13 ,dieciséis]. Además, estas dosis de extracto etanólico de propóleo de álamo (PPEE) administradas a ratones se han estandarizado (4,5 mg de polifenoles totales por ratón por día) y son transponibles a las dosis de nuestro estudio en humanos [50]. El efecto hipoglucemiante del propóleo también podría estar mediado por su efecto positivo sobre la fosforilación y el número de receptores de insulina [39,51], el aumento de la captación de glucosa y la translocación del receptor GLUT 4 sensible a la insulina [52] y la regulación negativa de los genes. Implicados en las vías de la gluconeogénesis.

Estas propiedades darían como resultado una mayor sensibilidad celular a la insulina y una mayor producción de insulina por parte de las células β pancreáticas [53].

Está bien establecida la existencia de una relación positiva entre la edad y la resistencia a la insulina . De hecho, los estudios han observado un aumento de la resistencia a la insulina con la edad, lo que puede contribuir al desarrollo de DM2 [54,55]. En este estudio, se utilizó un ANOVA univariado para investigar el efecto de la edad en el índice de Matsuda, que refleja la resistencia a la insulina, en cada grupo. Este análisis confirmó que la edad no tuvo influencia en la resistencia a la insulina antes y después de la suplementación en el PPEP (β = 0,014, R2 = 0,003, p = 0

Machine Translated by Google

β = 0,006, R2 = 0,001, p = 0,95) y control (β = 0,110, R2 = 0,155, p = 0,30 y β = 0,050, R^2 = 0,085, p = 0,45) grupos.

En el presente estudio no se informó ningún efecto sobre el perfil lipídico, los niveles de adipocinas, las transaminasas, el IMC y la composición corporal con la suplementación con propóleo. Es de destacar que varios estudios han demostrado un efecto beneficioso del propóleo sobre el equilibrio lipídico al disminuir el nivel de triglicéridos y colesterol LDL [38] , así como aumentar el nivel de colesterol HDL [36,39]. Otros estudios han demostrado que la suplementación con 60 mg de propóleo disminuyó significativamente los niveles de leptina en pacientes obesos [56]. Un estudio que evaluó el efecto de la suplementación con 1000 mg de propóleo iraní demostró que disminuía los niveles de transaminasas AST y ALT. Nuestro estudio también demostró que la PPEP disminuyó el nivel de proteína C reactiva (PCR) [36]. Otros estudios han encontrado un efecto positivo del propóleo sobre otros marcadores inflamatorios [57-61]. Ninguno de los estudios clínicos informó un efecto del propóleo sobre el IMC o la composición corporal, a diferencia de los estudios preclínicos [13,16,62]. Actualmente se desconoce el origen de tales discrepancias entre nuestros datos y otros informes y requeriría más estudios. Sin embargo, se asume ampliamente que la alta variabilidad en los resultados de los estudios clínicos podría estar relacionada con el origen botánico y la posología de los principios activos de los propóleos utilizados. Es necesaria una estandarización del propóleo utilizado para futuros estudios clínicos. Nuestro estudio tiene la ventaja de investigar el efecto de la suplementación con propóleo de álamo y, en particular, de una dosis de PPEP equivalente a 6 mg de polifenoles totales/kg de peso corporal, conocida por su firma fenólica que produce importantes efectos beneficiosos para la salud en estudios preclínicos. Nuestro estudio también tiene la ventaja de durar tres meses, lo que es suficiente para medir los cambios en los parámetros biológicos, incluida la HbA1c. Serán necesarios estudios más prolongados para confirmar los resultados a corto plazo, así como para comprobar la eficacia y seguridad del propóleo en el contexto de la resistencia a la insulina. Además, el presente estudio incluyó solo nueve voluntarios, sobre la base de un cálculo de potencia, por lo que será obligatorio ampliar e Sin embargo, es importante recordar que implementamos un diseño cruzado doble ciego, donde cada voluntario es su propio control, lo que aumenta el poder del estudio al tiempo que reduce el reclutamiento de voluntarios, pero también limita la variabilidad interindividual, lo que resulta en grupos de muestra homogéneos . .

5. Conclusiones

En conclusión, la suplementación con PPEP estandarizado alcanzando 6 mg de polifenoles totales por kg de peso corporal durante tres meses reguló la homeostasis de la insulina, como lo refleja la mejora en varios índices. La suplementación con propóleo de álamo no reemplaza una dieta sana y equilibrada, pero representa una estrategia de tratamiento alternativa sostenible para enfermedades crónicas como la DM2. De hecho, podría prevenir el desarrollo de diabetes en el contexto de resistencia a la insulina. Finalmente, son necesarios otros estudios clínicos para verificar el efecto de la suplementación a largo plazo con PPEP en la prevención y el tratamiento de la DM2

Contribuciones de los autores: Conceptualización, JFL, NC y PD; curación de datos, LS y JA; redacción: preparación del borrador original, LS y JFL; redacción: revisión y edición, NC y PD; adquisición de financiación, NC y JFL Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento: Esta investigación fue financiada por INRAE, INSERM, AMU y Région Nouvelle Aquitaine.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Comité de Ética del CCP Ouest III (número de protocolo 9.03.20/SI CNRIPH 19.02.11.73507, aprobado el 6 de junio de 2019).

Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio.

Declaración de disponibilidad de datos: Los conjuntos de datos analizados en el estudio actual no están disponibles públicamente por razones éticas y porque nuestros participantes solo dieron su consentimiento para el uso de sus datos por parte del equipo original de investigadores.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Machine Translated by Google

Referencias

1. Sol, H.; Pinkepank, M.; Ogurtsova, K.; Duncan, BB; Stein, C.; Basit, A.; Chan, JCN; Mbanya, JC; Pavkov, ME; Federación Internacional de Diabetes (FID); et al. Atlas de la diabetes de la FID: estimaciones de la prevalencia de la diabetes a nivel mundial, regional y nacional para 2021 y proyecciones para 2045. Diabetes Res. Clínico. Practica. 2022, 183, 109119. [Referencia cruzada]
2. Ahmad, E.; Lim, S.; Lamptey, R.; Webb, DR; Davies, MJ Diabetes tipo 2. Lanceta 2022, 400, 1803–1820. [Referencia cruzada] [PubMed] 3. Kalin, MF; Gonçalves, M.; Fonseca, V. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. Principios de la Diabetes Mellitus; Springer International Publishing: Cham, Suiza, 2017; págs. 1–11. [Referencia cruzada]
4. Tuso, P. Prediabetes y modificación del estilo de vida: es hora de prevenir una enfermedad prevenible. Permanente. J. 2014, 18, 88. [Referencia cruzada] [PubMed]
5. Matsuda, M.; DeFronzo, RA Índices de sensibilidad a la insulina obtenidos a partir de pruebas de tolerancia a la glucosa oral: comparación con la pinza euglucémica de insulina. Cuidado de la diabetes 1999, 22, 1462–1470. [Referencia cruzada] [PubMed]
6. Ley, SH; Hamdy, O.; Mohán, V.; Hu, FB Prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2: componentes dietéticos y estrategias nutricionales. Lanceta 2014, 383, 1999–2007. [Referencia cruzada] [PubMed]
7. Philouze, C.; Martín, J.-C.; Riva, C.; Marziou, A.; Defofort, C.; Modisto, C.; Berton, T.; Astier, J.; Jover, B.; Gayrard, N.; et al. La suplementación con vitamina D3 alivia la disfunción del ventrículo izquierdo en un modelo de ratón con diabetes tipo 2 inducida por la dieta: posible implicación de la modulación de la lipotoxicidad cardíaca. Cardiovascular. Drogas allí. 2022, 36, 245–256. [Referencia cruzada]
8. Maiga, B.; Cheick, OB; Ahmed, MAA; Ana, A.; Gagnon, M.-P.; Traore, SA; Landrier, JF; Geissbuhler, A. Efectividad de las intervenciones de salud digital para la diabetes: revisión sistemática de revisiones sistemáticas. Res. Cuadrados. 2020. preimpresión. [Referencia cruzada]
9. Ben Amara, N.; Tournier, F.; Maraninchi, M.; Attia, N.; Amiot-Carlin, MJ; Raca, D.; Valero, R.; Landrier, JF; Darmon, P. (1999). Asociación positiva independiente de las concentraciones plasmáticas de β-caroteno con adiponectina en sujetos obesos no diabéticos. EUR. J. Nutr. 2015, 54, 447–454. [Referencia cruzada]
10. Amiot, MJ; Riollet, C.; Landrier, J.-F. Polifenoles y síndrome metabólico: Polifenoles y síndrome metabólico. Medicamento Mal. Metab. 2009, 3, 476–482. [Referencia cruzada]
11. Huang, S.; Zhang, CP; Wang, K.; Li, G.; Hu, F.-L. Avances recientes en la composición química del propóleo. Moléculas 2014, 19, 19610–19632. [Referencia cruzada]
12. Bankova, V. Diversidad química del propóleo y el problema de la estandarización. J. Etnofarmacol. 2005, 100, 114-117. [Referencia cruzada]
13. Cardinault, N.; Tourniaire, F.; Astier, J.; Modisto, C.; Capo, L.; Seipelt, E.; Karkeni, E.; Letullier, C.; Dlalah, N.; George, S.; et al. El origen botánico del polvo de extracto de propóleo genera un impacto contrastado sobre la diabesidad en ratones alimentados con alto contenido de grasas. Antioxidantes 2021, 10, 411. [CrossRef]
14. Kurek-Górecka, A.; Rzepecka-Stojko, A.; Górecki, M.; Stojko, J.; Sosada, M.; Świerczek-Zięba, G. Estructura y antioxidante Actividad de los Polifenoles Derivados del Propóleo. Moléculas 2013, 19, 78-101. [Referencia cruzada]
15. Kitamura, H. Efectos del extracto de propóleo y los compuestos derivados del propóleo sobre la obesidad y la diabetes: conocimiento de las células y modelos animales. Moléculas 2019, 24, 4394. [CrossRef] [PubMed]
16. Cardinault, N.; Tourniaire, F.; Astier, J.; Modisto, C.; Perrin, E.; Dalifard, J.; Seipelt, E.; Mounien, L.; Letullier, C.; Capo, L.; et al. El extracto etanólico de propóleo de álamo reduce el aumento de peso corporal y la alteración del metabolismo de la glucosa en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. Mol. Nutrición. Res. alimentaria. 2020, 64, 2000275. [Referencia cruzada]
17. Fuliang, HU; Hepburn, recursos humanos; Xuan, H.; Chen, M.; Daya, S.; Radloff, SE Efectos del propóleo sobre la glucosa en sangre, los lípidos en sangre y Radicales libres en ratas con diabetes mellitus. Farmacéutico. Res. 2005, 51, 147-152. [Referencia cruzada]
18. Zhu, W.; Chen, M.; Shou, Q.; Li, Y.; Hu, F. Actividades biológicas del propóleo chino y brasileño sobre la diabetes mellitus tipo 1 inducida por estreptozotocina en ratas. Evidente. Complemento basado. Alternativo. Medicina. 2011, 8, 468529. [Referencia cruzada] [PubMed]
19. Balica, G.; Vostinaru, O.; Stefanescu, C.; Mogosán, C.; Iaru, I.; Cristina, A.; Pop, CE Papel potencial del propóleo en la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas. Plantas 2021, 10, 883. [CrossRef] [PubMed]
20. Gardana, C.; Scaglianti, M.; Pietta, P.; Simonetti, P. Análisis de la fracción polifenólica del propóleo de diferentes fuentes mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem. J. Farmacéutica. Biomédica. Anal. 2007, 45, 390–399. [Referencia cruzada]
21. Reagan-Shaw, S.; Nihal, M.; Ahmad, N. Revisión de la traducción de dosis de estudios en animales a humanos. FASEB J. 2008, 22, 659–661. [Referencia cruzada]
22. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad: prevención y gestión de la epidemia mundial ; Informe de una consulta de La OMS; OMS : Ginebra , Suiza , 2003 .
23. Gayoso-Diz, P.; Otero-González, A.; Rodríguez-Álvarez, MX; Goode, F.; García, F.; De Francisco, A.; Quintela, AG Valores de corte de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y síndrome metabólico en una población adulta general: efecto del género y la edad: estudio transversal EPIRCE. BMC Endocr. Trastorno. 2013, 13, 47. [Referencia cruzada] [PubMed]
24. Herceberg, S.; Deheeger, M.; Preziosi, P.SU. VI. MAX SU.VI.MAX. Manual fotográfico de porciones de alimentos para la estimación de cantidades (SU. VI. MAX. Libro de fotografías para la estimación de tamaños de porciones); Ediciones Politécnica; ECONOMICA: París, Francia, 2002.
25. DeFronzo, RA; Matsuda, M. Puntos de tiempo reducidos para calcular el índice compuesto. Cuidado de la diabetes 2010, 33, e93. [Referencia cruzada]
26. Matthews, DR; Hosker, JR; Rudenski, AS; Naylor, Licenciatura en Letras; Treacher, DF; Turner, RC; ResearchLaboratories, D. Evaluación del modelo de homeostasis: resistencia a la insulina y función de las células FI a partir de concentraciones de insulina y glucosa plasmática en ayunas en el hombre. Diabetología 1985, 28, 412–419. [Referencia cruzada] [PubMed]
27. Bastardo, JP; Vandernotte, JM; Faraj, M.; Karelis, AD; Messier, L.; Malita, FM; Garrel, D.; Prud'homme, D.; Rabasa-Lhoret, R. Relación entre la pinza hiperinsulinémica-euglucémica y un nuevo índice simple que evalúa la sensibilidad a la insulina en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y obesidad. Metabolismo de la diabetes. 2007, 33, 261–268. [Referencia cruzada]

Machine Translated by Google

28. Hanson, RL; Pratley, RE; Bogardus, C.; Narayán, KM; Roumain, JM; Imperatore, G.; Fagot-Campagna, A.; Pettitt, DJ; Bennett, PH; Knowler, WC Evaluación de índices simples de sensibilidad y secreción de insulina para su uso en estudios epidemiológicos. Soy. J. Epidemiol. 2000, 151, 190–198. [Referencia cruzada]

29. Saisho, Y.; Miyakoshi, K.; Tanaka, M.; Shimada, A.; Ikenoue, S.; Kadohira, I.; Yoshimura, Y.; Itoh, H. Disfunción de las células beta y su importancia clínica en la diabetes gestacional. Endocr. J. 2010, 57, 973–980. [Referencia cruzada] [PubMed]

30. De Ligt, M.; Bergman, M.; Fuentes, RM; Essers, H.; Moonen-Kornips, E.; Havekes, B.; Schrauwen-Hinderling, VB; Schrauwen, P. Ningún efecto de la suplementación con resveratrol después de 6 meses sobre la sensibilidad a la insulina en adultos con sobrepeso: un ensayo aleatorizado. Soy. J.Clin. Nutrición. 2020, 112, 1029–1038. [Referencia cruzada]

31. Siyasinghe, Nuevo México; Sooriyarachchi, Directrices de RM para calcular el tamaño de la muestra en ensayos cruzados 2 × 2: un estudio de simulación. J. Natl. Ciencia. Encontró. Sri Lanka 2011, 39, 77. [CrossRef]

32. Manach, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A.; Rémésy, C. Biodisponibilidad y bioeficacia de los polifenoles en humanos. I. Revisión de 97 estudios de biodisponibilidad. Soy. J.Clin. Nutrición. 2005, 81, 230S–242S. [Referencia cruzada]

33. Almutairi, R.; Basson, AR; Wearsh, P.; Cominelli, F.; Rodríguez-Palacios, A. Validez del aditivo alimentario maltodextrina como placebo y efectos sobre la fisiología del intestino humano: revisión sistemática de ensayos clínicos controlados con placebo. EUR. J. Nutr. 2022, 61, 2853–2871. [Referencia cruzada]

34. Gioxari, A.; Amerikanou, C.; Nestoridi, I.; Gourgari, E.; Pratsinis, H.; Kalogeropoulos, N.; Andrikopoulos, NK; Kaliora, CA Algarroba: una oportunidad sostenible para la salud metabólica. Alimentos 2022, 11, 2154. [CrossRef] [PubMed]

35. Hallajzadeh, J.; Milajerdi, A.; Amirani, E.; Attari, VE; Maghsoudi, H.; Mirhashemi, SM Efectos de la suplementación con propóleo sobre el estado glucémico, los perfiles lipídicos, la inflamación y el estrés oxidativo, las enzimas hepáticas y el peso corporal: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios. J. Diabetes Metab. Desorden. 2021, 20, 831–843. [Referencia cruzada] [PubMed]

36. Zakerkish, M.; Jenabi, M.; Zaeemzadeh, N.; Hemmati, AA; Neisi, N. El efecto del propóleo iraní sobre el metabolismo de la glucosa, el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, la función renal y los biomarcadores inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Ciencia. Rep. 2019, 9, 7289. [CrossRef] [PubMed]

37. Afsharpour, F.; Javadi, M.; Hashemipur, S.; Koushan, Y.; Haghighian, HK La suplementación con propóleo mejora el estado glucémico y antioxidante en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Complementar. El r. Medicina. 2019, 43, 283–288. [Referencia cruzada] [PubMed]

38. Samadi, N.; Mozaffari-Khosravi, H.; Rahmanian, M.; Askarishahi, M. Efectos de la suplementación con propóleo de abeja sobre el control glucémico , el perfil lipídico y los índices de resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. J. Integral. Medicina. 2017, 15, 124-134. [Referencia cruzada] [PubMed]

39. Mujica, V.; Orrego, R.; Pérez, J.; Romero, P.; Ovalle, P.; Zúñiga-Hernández, J.; Arredondo, M.; Leiva, E. El papel del propóleo en el estrés oxidativo y el metabolismo de los lípidos: un ensayo controlado aleatorio. Evidente. Complemento basado. Suplentes. Medicina. 2017, 2017, 4272940. [Referencia cruzada]

40. Fukuda, T.; Fukui, M.; Tanaka, M.; Senmaru, T.; Iwase, H.; Yamazaki, M.; Aoi, W.; Inui, T.; Nakamura, N.; Marunaka, Y. Efecto del propóleo verde brasileño en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Biomédica. Reps. 2015, 3, 355–360. [Referencia cruzada]

41. Gutch, M.; Kumar, S.; Razi, SM; Gupta, KK; Gupta, A. Evaluación de la sensibilidad/resistencia a la insulina. Indio J. Endocrinol. Metab. 2015, 19, 160–164. [Referencia cruzada]

42. Ochoa Morales, PD; González-Ortiz, M.; Martínez-Abundis, E.; Pérez-Rubio, KG; Patiño-Laguna, ADJ Efectos antihiperglucémicos del propóleo o la metformina en la diabetes mellitus tipo 2. En t. J. Vitam. Nutrición. Res. 2022. [Referencia cruzada] [PubMed]

43. Alyass, A.; Almgren, P.; Akerlund, M.; Dushoff, J.; Isomaa, B.; Nilsson, P.; Tuomi, T.; Lyssenko, V.; Grupo, L.; Meyre, D. El modelado de la curva OGTT identifica el nivel de glucosa en plasma de 1 h como un fuerte predictor de incidencia de diabetes tipo 2: resultados de dos cohortes prospectivas. Diabetologia 2015, 58, 87–97. [Referencia cruzada] [PubMed]

44. Peddinti, G.; Bergman, M.; Tuomi, T.; Groop, L. La glucosa 1 hora después de la OGTT mejora la predicción temprana de la diabetes tipo 2 al Marcadores Clínicos y Metabólicos. J.Clin. Endocrinol. Metab. 2019, 104, 1131–1140. [Referencia cruzada] [PubMed]

45. Vijay Kumar, DK; Sultanpur Chandrashekar, M. Revisión completa de la HbA1c en el diagnóstico de la diabetes mellitus. En t. J. Farmacéutica. Ciencia. Rev. Res. 2010, 3, 4.

46. Giessen, RGB; Marburgo, KV; Bochum, HS Implicaciones del estudio prospectivo sobre diabetes del Reino Unido (UKPDS) para la farmacoterapia de la diabetes mellitus tipo 2. Exp. Clínico. Endocrinol. Diabetes 1998, 106, 369–372. [Referencia cruzada]

47. Hesami, S.; Hashemipur, S.; Shiri-Shahsavar, señor; Koushan, Y.; Khadem Haghighian, H. La administración de propóleo iraní atenúa el estrés oxidativo y la glucosa en sangre en pacientes diabéticos tipo II: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Caspio. J. Pasante. Medicina. 2019, 10, 48–54. [Referencia cruzada]

48. Karimian, J.; Hadi, A.; Pourmasoumi, M.; Najafgholizadeh, A.; Ghavami, A. La eficacia del propóleo sobre los marcadores de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática y un metanálisis. Fitoter. Res. 2019, 33, 1616–1626. [Referencia cruzada]

49. El-Sharkawy, HM; Anees, MM; Van Dyke, TE El propóleo mejora el estado periodontal y el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y periodontitis crónica: un ensayo clínico aleatorizado. J. Periodontología. 2016, 87, 1418–1426. [Referencia cruzada]

50. Janhavi, P.; Divyashree, S.; Sanjailal, KP; Muthukumar, SP DoseCal: una calculadora virtual para la conversión de dosis entre Especies humanas y diferentes animales. Arco. Fisiol. Bioquímica. 2022, 128, 426–430. [Referencia cruzada]

Machine Translated by Google

51. Nie, J.; Chang, Y.; Li, Y.; Zhou, Y.; Qin, J.; Sol, Z.; Li, H. El éster fenetílico del ácido cafeico (extracto de propóleo) mejora la resistencia a la insulina al inhibir las vías inflamatorias JNK y NF-KB en ratones diabéticos y modelos de células HepG2. J. Agrícola. Química de los alimentos. 2017, 65, 9041–9053. [Referencia cruzada]

52. Ueda, M.; Hayashibara, K.; Ashida, H. El extracto de propóleo promueve la translocación del transportador de glucosa 4 y la absorción de glucosa a través de vías dependientes de PI3K y AMPK en el músculo esquelético: el propóleo promueve la absorción de glucosa y la translocación de GLUT4 en el músculo. BioFactores 2013, 39, 457–466. [Referencia cruzada]

53. Kang, L.-J.; Lee, HB; Bae, H.-J.; Lee, S.-G. Efecto antidiabético del propóleo: reducción de la expresión de glucosa-6-fosfatasa mediante la inhibición de la autofosforilación Y279 e Y216 de GSK-3α/β en células HepG2. Fitoter. Res. 2010, 24, 1554–1561. [Referencia cruzada]

54. Ferrannini, E.; Vichi, S.; Beck-Nielsen, H.; Laakso, M.; Paolisso, L.; Smith, G.; Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina. Acción de la insulina y edad: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR). Diabetes 1996, 45, 947–953. [Referencia cruzada]

55. Paolisso, G.; Tagliamonte, señor; Rizzo, señor; Giugliano, D. Edad avanzada y resistencia a la insulina: nuevos hechos sobre una historia antigua: edad avanzada y resistencia a la insulina. EUR. J.Clin. Investigando. 1999, 29, 758–769. [Referencia cruzada] [PubMed]

56. Natsir, R.; Usman, AN; Ardyansyah, BD; Fendi, F. El propóleo y la miel trigona disminuyen los niveles de leptina en la obesidad central Patients. Enferm. Clín. 2020, 30, 96–99. [CrossRef]

57. Gao, W.; Pu, L.; Wei, J.; Yao, Z.; Wang, Y.; Shi, T.; Zhao, L.; Jiao, C.; Guo, C. Los parámetros antioxidantes séricos aumentan significativamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después del consumo de propóleo chino: un ensayo controlado aleatorio basado en el nivel de glucosa sérica en ayunas. Diabetes Ther. 2018, 9, 101–111. [Referencia cruzada]

58. Silveira, MAD; Teles, F.; Beretta, AA; Sánchez, TR; Rodríguez, CE; Seguro, AC; Andrade, L. Efectos del propóleo verde brasileño sobre la proteinuria y la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. BMC Nefrol. 2019, 20, 140. [Referencia cruzada]

59. Zhu, A.; Wu, Z.; Zhong, X.; Ni, J.; Li, Y.; Meng, J.; Nakanishi, H.; Wu, S. El propóleo verde brasileño previene el deterioro cognitivo en Deterioro cognitivo leve en personas mayores que viven en altitudes elevadas. J. Enfermedad de Alzheimer. 2018, 63, 551–560. [Referencia cruzada]

60. Khayyal, MT; El-Ghazaly, MA; El-Khatib, AS; Hatem, AM; de Vries, PJF; El-Shafei, S.; Khattab, MM Un estudio farmacológico clínico de los posibles efectos beneficiosos de un producto alimenticio de propóleo como adyuvante en pacientes asmáticos—Khayyal —2003—Farmacología clínica y fundamental—Biblioteca en línea Wiley. Fundam. Clínico. Farmacéutico. 2003, 17, 93–102. [PubMed]

61. Gholaminejad, F.; Javadi, M.; Karami, AA; Alizadeh, F.; Kavianpour, M.; Khadem Haghighian, H. Efectos de la suplementación con propóleo sobre los parámetros del semen, el estrés oxidativo, los biomarcadores inflamatorios y las hormonas reproductivas en hombres infértiles con astenozoospermia; Un ensayo clínico aleatorizado. En t. J. Med. Laboratorio. 2019, 6, 21–32. [Referencia cruzada]

62. Oršoli´c, N.; Siga Jur˘cevi´c, I.; Duda´c, D.; Rogi´c, D.; Odeh, D.; Baltá, V.; Perak Junakovi´c, E.; Terz´c, S.; Jutri´c, D. Efecto del propóleo sobre hiperlipidemia inducida por la dieta e índices aterogénicos en ratones. Antioxidantes 2019, 8, 156. [CrossRef]

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de MDPI ni de los editores. MDPI y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.