



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

PLANTAS MEDICINALES EMPLEADAS COMO ANTIDIABÉTICAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL DE ÁREAS TROPICALES.



Autor/a: Marta Gutiérrez Hervás

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, julio 2019

Departamento: Farmacología

Tutor/a: Ana María Quílez Guerrero

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

RESUMEN

Introducción: La diabetes es un trastorno metabólico crónico de etiología múltiple, caracterizado por un aumento de la glucemia que cursa con polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso pudiendo llegar a complicaciones muy graves. Presenta una gran prevalencia a nivel mundial y según estudios de la OMS podría ser la séptima causa de muerte en 2030. Con el uso de los antidiabéticos orales comercializados actualmente se incrementan cada vez más las reacciones adversas y las interacciones. Evidencias tanto de uso tradicional como científicas avalan el uso de plantas medicinales como alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo II o como coadyuvante mejorando los síntomas producidos. **Objetivos:** Conocer las evidencias científicas que existen de plantas utilizadas como antidiabéticas, identificar las especies que se podrían utilizar como herramientas terapéuticas en el tratamiento y las que necesitan mayor validación científica. **Metodología:** Las bases de datos científicas PubMed, Google académico, Scielo y Lilacs, así como páginas web, manuales y otras monografías han sido empleadas para la elaboración de este trabajo. **Resultados:** Las especies estudiadas con mayor evidencia científica, mecanismos de acción conocidos y ensayos tanto preclínicos como clínicos son por orden decreciente: *Gymnema sylvestre* R.Br, *Trigonella foenum-graecum* L, *Stevia Rebaudiana* B, *Coccinia indica* L, *Aloe vera* L, *Opuntia* spp y *Bauhinia forficata* L. **Conclusiones:** Debido al potencial que presentan la mayoría de las especies citadas anteriormente es necesario fomentar investigaciones preclínicas y clínicas más profundas para el desarrollo de fitomedicamentos que puedan incluirse en los Sistemas Nacionales de Salud mejorando la prevención, las posibilidades terapéuticas y la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo II y patologías relacionadas.

PALABRAS CLAVES

Plantas medicinales, diabetes, medicina tradicional, plantas hipoglucémicas.

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

OMS.....	Organización Mundial de la Salud
FID.....	Federación Internacional de Diabetes
ADA.....	Asociación de Diabetes Americana
SOG.....	Sobrecarga oral de glucosa
PPAR α	Receptor de peroxisoma- proliferador-activado α
PPAR β	Receptor de peroxisoma- proliferador-activado β
PPAR γ	Receptor de peroxisoma- proliferador- activado γ
HbA1c.....	Hemoglobina glicosilada
PECK.....	Enzima fosfoenol-piruvato-carboxi-quinasa
STZ.....	Estreptozotocina
GLUT2.....	Proteína transportadora de glucosa-2
GLUT4.....	Proteína transportadora de glucosa-4
GLP-1.....	Péptido similar al glucagón 1
DPP-4.....	Enzima dipeptidil peptidasa- 4
IL-8.....	Interleucina-8
TGB- β	Factor de crecimiento transformante β
TNF- α	Factor de necrosis tumoral

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1 Concepto de diabetes.....	1
1.2 Epidemiología y prevalencia.....	1
1.3 Tipos de diabetes.....	2
1.4 Diagnóstico.....	3
1.5 Tratamiento.....	4
1.6 Limitaciones del tratamiento farmacológico.....	4
1.7 Importancia de la prevención de la diabetes tipo II.....	5
1.8 Plantas medicinales antidiabéticas en Europa.....	6
2. Justificación y objetivos.....	6
3. Metodología.....	7
4. Resultados y discusión.....	7
4.1 Plantas antidiabéticas utilizadas en América.....	8
4.2 Plantas antidiabéticas utilizadas en Asia.....	16
4.3 Plantas antidiabéticas utilizadas en Asia y África.....	25
4.4 Plantas antidiabéticas utilizadas en África.....	31
4.5 Tabla resumen de las plantas antidiabéticas descritas.....	33
5. Conclusiones.....	34
6. Bibliografía.....	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de diabetes

La diabetes es un desorden metabólico crónico de etiología múltiple que aparece cuando el organismo no es capaz de producir suficiente insulina o no puede utilizar la insulina de forma eficaz, esto provoca que la glucosa quede circulando en sangre provocando un aumento en la producción y eliminación de orina (Jo et al., 2017).

Los síntomas más característicos son polifagia (aumento de apetito), poliuria (deseo frecuente de orinar), polidipsia (sed excesiva) y pérdida de peso. Puede producir consecuencias como hiperglucemia persistente, alteraciones en el metabolismo de glúcidos, grasas y proteínas y citotoxicidad con mayor riesgo de complicaciones por valvulopatías.

La etimología hace referencia al aumento de los niveles de glucosa, del latín *mellitus*, que significa dulce.

1.2 Epidemiología y prevalencia

Esta patología presenta una elevada prevalencia a nivel mundial. Según estudios de la OMS, el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. En 2015 fallecieron 1,9 millones de personas a consecuencia de ella (Fig.1). Mas del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Los avances científicos señalan que será la séptima causa de muerte en 2030.

Los adultos que la presentan tienen un riesgo de 2 a 3 veces superior de padecer cardiopatías o accidentes cerebrovasculares. La retinopatía diabética es una de las causas más importantes de ceguera, el 2,6% de los casos son debidos a ella (Mathers & Loncar, 2015).



Fig.1: Comparativa de número de muertes a nivel mundial. (Fuente: FID, 2015).

1.3 Tipos de diabetes

La clasificación se divide en tres tipos:

- Diabetes tipo I: también conocida como diabetes insulino dependiente o juvenil, se caracteriza por la producción deficiente de insulina y requiere su administración diaria. Este tipo de diabetes no se puede prevenir hoy en día ya que se desconoce la causa.
- Diabetes tipo II: no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, se debe a que las células no utilizan eficazmente la insulina pese a que la producción es correcta. Es la más frecuente y tiene una estrecha relación con la obesidad y la falta de ejercicio físico.
- Diabetes gestacional: cursa en el embarazo con hiperglucemia con valores inferiores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres que la padecen no suelen tener síntomas pero corren más riesgo durante el embarazo y el riesgo de padecer diabetes tipo II en el futuro aumenta considerablemente tanto para ella como para el hijo (Of & Care diabetes, 2017).

La figura 2 representa una comparativa de estos tres tipos de diabetes en los que se explica cómo podemos detectarlas, cuáles son las causas y características más importantes y en que se basa el tratamiento de cada una de ellas.

Tipo	Detección	Causas	Características	Tratamiento
Diabetes tipo 1 (DM1)	Glucemia SOG en personas con síntomas HbA1c	Predisposición genética Exposición medioambiental Autoinmunidad frente a la célula beta	Aparece con más frecuencia antes de los 30 años Pérdida de peso Aparición rápida Tendencia a cetosis	Insulina Modificaciones del estilo de vida
Diabetes tipo 2 (DM2)	Glucemia o SOG en personas con factores de riesgo ³ HbA1c	Multifactorial Resistencia a insulina Disminución secreción de insulina	Aparece con más frecuencia después de los 30 años Sobrepeso u obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular	Cambios en el estilo de vida Fármacos hipoglucemiantes orales o subcutáneos Al final, insulina
Diabetes Gestacional	Test de O'Sullivan SOG	Resistencia a insulina Predisposición genética	Asintomática Intolerancia a los HC	Actividad física Alimentación Insulina

Fig.2 Tabla de los diferentes tipos de diabetes. (Fuente: ADA, 2015)

Recientemente, investigadores de la universidad de Lund en Suecia proponen una nueva clasificación que permite predecir el riesgo de padecer las complicaciones más graves de esta patología y ofrecen sugerencias de tratamiento según el grupo dónde se encuentre cada paciente.

Para ello se realizaron cinco subgrupos dentro de la diabetes *mellitus* según la progresión de la enfermedad y el riesgo de complicaciones. La designación de los grupos se basó en datos de pacientes recientemente diagnosticados, en los que se estudiaron parámetros como los anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa, la edad cuándo fueron diagnosticados, el índice de masa corporal, la hemoglobina glicosilada, la función de las células β y la resistencia que presentaban a la insulina.

Se establecieron los siguientes grupos:

- Grupo uno (SAID): incluye a pacientes con diabetes autoinmune severa, corresponde a la diabetes tipo I.
- Grupo dos (SIDD): diabetes con deficiencia grave de insulina, presentan mayor riesgo de retinopatías.
- Grupo tres (SIRD): diabetes resistente a la insulina severa, presentan un riesgo elevado de sufrir daño renal.
- Grupo cuatro (MOD): diabetes leve relacionada con la obesidad.
- Grupo cinco (MARD): diabetes leve relacionada con la edad, está formado por el 40% de diabéticos (Fig.3).



Esta nueva clasificación ayuda a realizar un diagnóstico precoz de la diabetes y permite un tratamiento más individualizado (Ahlqvist et al., 2018).

Fig. 3 Comparativa de los cinco nuevos grupos de diabetes (Fuente: Patia Diabetes, 2018)

1.4 Diagnóstico

Los criterios, según las guías farmacológicas de ADA, que se siguen para establecer el diagnóstico de ésta enfermedad son los siguientes:

- Presencia de síntomas clásicos como poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso junto con el hallazgo de un nivel de glucemia, al azar, por encima de 200mg/dL.
- Estudio de la hemoglobina glicosilada mediante un análisis de sangre, nos da idea del nivel promedio de glucosa en sangre en los últimos 3 meses. Si este valor es superior a 6,5% puede ser un dato clave en el diagnóstico.

- Tras la realización de análisis de sangre en ayunas la glucemia plasmática es mayor de 126mg/dL.

- Tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) la glucemia es mayor de 200mg/dL después de 2 horas.

No es suficiente para establecer el diagnóstico de diabetes el hallazgo aislado de alguno de estos criterios, es necesario confirmarlo en los días próximos con el mismo criterio o con los restantes. En personas diabéticas se aceptan como valores normales en ayunas hasta 140mg/dL y dos horas después de las comidas hasta 180mg/dL (Of & Care diabetes, 2017).

1.5 Tratamiento

Las claves del tratamiento son la hidratación, el control de la glucemia y la vigilancia de las posibles alteraciones, mejorando así la calidad y la expectativa de vida de los pacientes (Jo et al., 2017).

Abordaje terapéutico:

- Educación diabetológica: conocimiento de la enfermedad por parte del paciente, técnicas de autocontrol glucémico y de administración de insulina, higiene y actitud ante problemas que puedan surgir.

- Terapia nutricional individualizada dirigida por un especialista.

- Ejercicio moderado.

- Tratamiento farmacológico.

Para que todo esto se dé es necesaria una coordinación entre médico, farmacéutico y paciente.

1.6 Limitaciones del tratamiento farmacológico

En el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo I encontramos principalmente a la insulina y éstas son algunas de sus dificultades:

- El jugo gástrico la hidroliza por tanto no se puede administrar por vía oral, debe ser subcutánea o en casos de urgencia puede ser por vía intravenosa.

- Debe administrarse en la misma zona del cuerpo en la misma franja horaria (por ejemplo almuerzo abdomen y cena muslo), muchos pacientes desconocen esta información.

- Tiene una acción rápida y corta en el tiempo, para ello se tuvieron que diseñar insulinas biosintéticas que modificaran la acción.

Con respecto a los antidiabéticos orales, utilizados generalmente para el tratamiento de la diabetes tipo II, las reacciones adversas y las interacciones con otros fármacos o alimentos son quizás los problemas más frecuentes que podamos encontrar. También hay que mencionar la dificultad en la posología en algunas situaciones ya que, a veces, resulta complicado saber la dosis exacta que necesita el paciente y puede ocurrir que esa dosis no esté comercializada. Aún así, cada grupo farmacológico presenta unas limitaciones específicas:

- Aumentan la secreción de insulina: sulfonilureas y meglitinidas, ambas con reacciones adversas importantes como la hipoglucemia, el aumento de peso y la teratogenicidad.
- Aumentan la acción periférica de la insulina: biguanidas (metformina) y glitazonas (pioglitazona). La metformina presenta reacciones adversas leves como molestias gastrointestinales pero numerosas contraindicaciones (insuficiencia renal, respiratoria, cardíaca, alcoholismo, embarazo, etc.). La pioglitazona no produce hipoglucemia pero puede aumentar el peso, retención de líquidos, riesgo de fracturas osteoporóticas y aumento de transaminasas.
- Retrasan la absorción intestinal de polisacáridos: acarbosa y miglitol, presentan reacciones adversas leves.

En el caso de la diabetes gestacional se complica el tratamiento debido a la teratogenicidad de algunos de estos fármacos, a excepción de la insulina (Lipscombe et al., 2018).

1.7 Importancia de la prevención de diabetes tipo II

Debido a las graves complicaciones que pueden surgir por esta patología (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, neuropatías, retinopatías e insuficiencia renal), la prevención y el cuidado personal mediante medidas higiénico-dietéticas es importante para retrasarlas o prevenirlas.

La pérdida de peso es una de las medidas claves en pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad. Para ello, deben efectuarse cambios en el estilo de vida incluyendo una alimentación apoyada en la dieta mediterránea con un aporte bajo en calorías y en grasas, mínimo consumo de alimentos procesados y refinados, un mayor consumo de frutos secos como las nueces, limitar la ingesta de bebidas alcohólicas y azucaradas y realizar ejercicio físico de manera moderada. Así mismo la ingesta de agua no debe faltar, se recomienda dos litros diarios aproximadamente.

Es necesario el abandono del tabaco en pacientes diabéticos ya que su consumo potencia aún más los riesgos y complicaciones.

En pacientes con alto riesgo de ulceración se les aconseja que se inspeccionen los pies para evitar la complicación de pie diabético, siendo recomendable los exámenes anuales para todos los diabéticos en general (Care & Suppl, 2019).

1.8 Plantas medicinales antidiabéticas en Europa

En Europa, el uso de plantas medicinales para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo II es algo menos usual que en áreas tropicales debido a que son pocos los países que tienen la fitoterapia integrada en su Sistema Nacional de Salud (Alemania, Francia, Suiza). Pese a ello, las más utilizadas de origen europeo son las siguientes:

- Hojas de *Olea europea* L.: son de gran interés en el tratamiento del síndrome metabólico gracias a sus propiedades hipoglucemiantes, hipocolesterolemiantes, antihipertensivas y antiinflamatorias. El principio activo responsable de la acción hipoglucemiante es el oleuropeósido u oleuropeína (secoiridoide) que provoca un aumento de la sensibilidad a la insulina y una mayor respuesta de las células β pancreáticas. Todo ello se ha comprobado en varios estudios preclínicos y clínicos (de Bock et al., 2013).

- Frutos de *Capparis spinosa* L.: estudios clínicos realizados en diversos pacientes diabéticos confirman la actividad hipoglucemiante de esta especie, el problema es que se desconoce el mecanismo de acción y los principios activos responsables de ello. Por tanto, se necesita mayor evidencia científica (Huseini et al., 2013).

- Hojas de *Urtica dioica* L.: estudios preclínicos señalan que contiene sustancias secretagogas de insulina, en particular son agonistas del receptor PPAR γ e inhibidores de la α -glucosidasa. Estudios clínicos demuestran estos hechos y solicitan una mayor investigación de ella para poder ser añadida en el tratamiento antidiabético (Rau et al., 2006).

- Hojas de *Salvia officinalis* L.: existe un ensayo clínico que demuestra cómo la administración de las hojas de esta especie produce una disminución de la glucemia basal, de la HbA1c y del perfil lipídico (Kianbakht et al., 2013)

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Para intentar reducir las limitaciones y/o dificultades en el tratamiento de la diabetes y mejorar la calidad de vida de los pacientes, podemos basarnos en la fuerte evidencia del uso

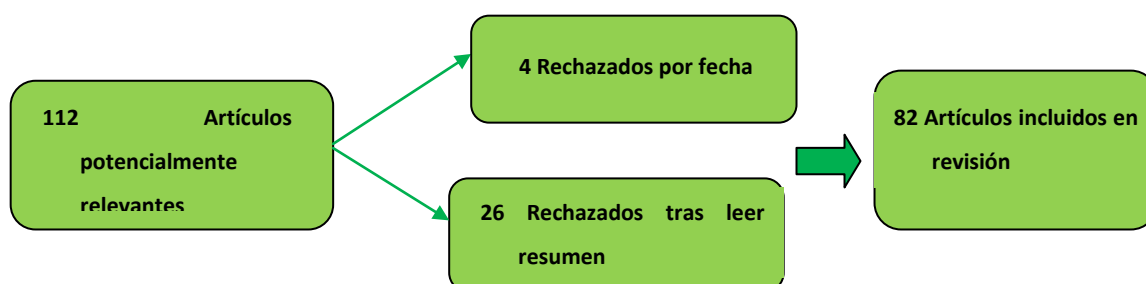
de plantas medicinales como tratamiento único o como coadyuvante de estados prediabéticos o de diabetes tipo II. Concretamente en las zonas tropicales se encuentran numerosas formulaciones fitoterápicas tradicionales empleadas con este fin. Es por ello que este trabajo de investigación tiene como objetivos:

- Conocer las evidencias científicas que existen de plantas utilizadas como antidiabéticas.
- Identificar las especies que se podrían utilizar como herramientas terapéuticas en el tratamiento y las que necesitan mayor validación científica.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica hemos empleado el uso de bases de datos como PubMed, Scielo, Escop, Google académico y Lilacs y otras páginas web disponibles relacionadas con la salud como la página web de la OMS, FID (Federación Internacional de Diabetes), ADA (Asociación de Diabetes Americana) y la Biblioteca Digital de Medicina Tradicional Mexicana y Asiática. Asimismo, se han consultado monografías, textos de farmacognosia y farmacología, y publicaciones de carácter relevante con dicha patología. Esta búsqueda comenzó a mitad de febrero y finalizó a mitad de mayo del mismo año.

Para la búsqueda general se han utilizadas las palabras clave: “medicinal plants”, “diabetic”, “traditional medicine” “hypoglycemic plants”. Para la búsqueda específica se utilizó el nombre de las especies medicinales en cuestión. Los criterios de inclusión fueron artículos publicados a partir del año 2000, ensayos in vitro y ensayos in vivo.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se exponen a continuación las plantas recopiladas que presentan mayor evidencia científica con respecto a composición, mecanismo de acción y ensayos preclínicos y clínicos en América, Asia y África.

4.1 Plantas antidiabéticas utilizadas en América

4.1.1 *Panax quinquefolius* L. (Araliaceae)

Descripción botánica

Planta herbácea perenne capaz de alcanzar 50 cm de altura, conocida comúnmente como ginseng americano. Presenta tallos desprovistos de hojas excepto en el ápice de donde surgen varias hojas palmatilobuladas, sus flores son blancas agrupadas en umbelas y sus frutos de color rojo brillante. Es considerada como una especie adaptógena. La droga es la raíz.



Fig.4 *Panax quinquefolius* L.

(Fuente: EncicloVida).

Distribución geográfica

Es originario de Norteamérica y tradicionalmente ha sido utilizado como planta medicinal para el tratamiento de problemas de estómago, dolores, fiebre, etc.

Actualmente la mayor parte es exportada a China, donde tiene un gran uso. Es una planta prácticamente extinguida en algunas zonas y debido a la alta demanda que presenta debe ser cultivada tanto en América como en otros lugares.

Modo de preparación

Se aconseja que su consumo no exceda los 2 g de polvo de raíz por día y que la duración del tratamiento no supere los tres meses como máximo. Existe una gran variedad de preparaciones comerciales de ginseng que incluyen raíz (entera, en trozos o pulverizada) en cápsulas, tabletas, infusiones, extractos, cigarrillos, chicles y caramelos (Villar et al., 2003).

Composición química

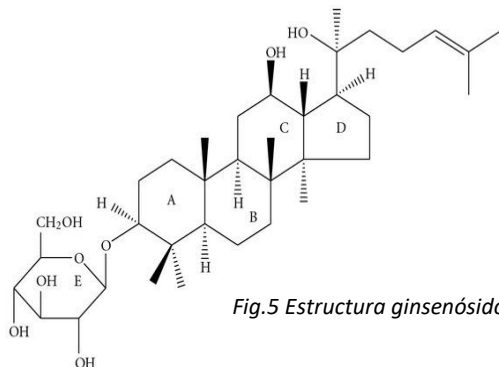


Fig.5 Estructura ginsenósido Rh2.

Los principios activos responsables son las saponinas triterpénicas, conocidas como ginsenósidos. En esta especie el que aparece en mayor proporción es el ginsenósido Rh2 (fig.5)

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Se desconocen cuáles pueden ser los mecanismos exactos que provoquen el efecto hipoglucémico pero existen varias hipótesis estudiadas:

A. Efecto modulador sobre la digestión provocando una disminución de la absorción de glúcidos (Vuksan et al., 2014).

B. Efecto sobre el transporte de glucosa. Estudios in vitro demuestran que *Panax quinquefolius* aumenta la concentración de la proteína transportadora de glucosa-2 (GLUT2) y la captación de glucosa por parte de los eritrocitos (Vuksan et al., 2014). Por otra parte, un estudio realizado por Lai et al. (2006) confirmó que el ginsenósido Rh2 aumenta la expresión génica de GLUT-4, aumentando los niveles de ARNm, en el músculo sóleo de ratas diabéticas. También sugieren que la expresión de ésta proteína transportadora se incrementa debido a un aumento de la secreción de β -endorfina.

C. Mecanismos relacionados con la secreción de insulina. Estudios preclínicos en ratas grasas Otsuka Long- Evans Tokushima, revelan que la administración de 200mg/kg de *Panax quinquefolius* durante 40 semanas mejora la sensibilidad a la insulina. (Lee et al., 2009).

Un estudio clínico controlado, abierto y a corto plazo realizado por Vuksan et al. (2014) con 10 pacientes sanos y 9 diabéticos controlados con metformina y sulfonilureas, confirmó que tras la administración aleatoria de 3 gramos de ginseng y cápsulas de placebo (control) se producían reducciones significativas de la glucosa en sangre en aquellos pacientes que habían tomado ginseng 40 minutos antes de las comidas. Sin embargo, en aquellos pacientes que lo habían tomado junto con las comidas no se producían efectos significativos, por tanto, este dato es útil para evitar una hipoglucemia no intencionada en pacientes diabéticos.

Al ser un estudio a corto plazo los resultados pueden ser discutibles, es por ello que se requieren estudios a largo plazo para comprobar cómo afecta esta especie a la HbA1c.

Una reciente revisión sistemática confirma la existencia de 3 estudios clínicos controlados y aleatorios, efectuados en 43 pacientes diabéticos tipo II, que demuestran el efecto hipoglucémico presente en *Panax quinquefolius* sin saber exactamente cuál de los tres posibles mecanismos de acción es el correcto (Capasso et al., 2006)

4.1.2 *Stevia Rebaudiana Bertoni (Asteraceae)*



Fig 6. Hoja de *Stevia Rebaudiana Bertoni*.

Descripción botánica y distribución geográfica

Planta arbustiva perenne originaria del noreste de Paraguay, perteneciente a la familia de las compuestas que crece en estado silvestre en forma de planta aislada en Brasil y Paraguay. Fue descrita botánicamente en 1905, por el naturalista Moisés Santiago Bertoni, como una planta herbácea de 40 a 80 cm de altura. Sus hojas son lanceoladas y dispuestas de forma opuesta. Presenta flores pequeñas de color blanco en inflorescencia.

Crece en regiones subtropicales, semihúmedas y a temperaturas extremas desde -6°C a 43°C. Resiste a la humedad pero no a la sequía.

El género *Stevia* tiene más de 100 especies en el continente americano, de donde es originaria, siendo *Stevia Rebaudiana Bertoni* la única especie que posee principios edulcorantes en las hojas.

La droga son las hojas y en Paraguay es conocida con su denominación Ka'á-He'é, que significa hierba dulce en español. Tradicionalmente se ha usado en Sudamérica para el tratamiento de la diabetes. Los indígenas y habitantes de zonas rurales de Paraguay lo empleaban para el control de la fertilidad. Las tribus guaraníes de Paraguay y Brasil la usaban como edulcorante en la hierba mate y en infusiones medicinales para el tratamiento de la acidez y diversas enfermedades. En medicina tradicional china se usan preparados a base de hoja de Estevia en el tratamiento de la hipertensión (Lemus et al., 2012), (Vanaclocha y Cañigueral, 2003).

Modo de preparación

Según el PSCI, *Pure Circle Stevia Institute*, es el extracto de hoja de *Stevia* de alta pureza lo que está aprobado para su uso en alimentos y bebidas pero al ser 200-350 veces más dulce que el azúcar se suele mezclar con dextrosa, inulina o celulosa. Otra alternativa es consumirla mediante infusión añadiendo unos 15 gramos de hojas de *Stevia* en 125 ml de agua caliente infundiéndolo de cinco a siete minutos. Se puede tomar de forma caliente o fría. Tomar una taza de infusión al día.

Composición química

Los edulcorantes, en su mayoría concentrados en las hojas, son glucósidos derivados del diterpeno esteviol (fig. 7) (Lemus et al., 2012):

- Esteviósido: 150-300 veces más dulce que la sacarosa. Fue aislado por químicos franceses en 1931.
- Rebaudiósido A (Reb A): 200-400 veces más dulce que la sacarosa. Al extracto de rebaudiósido A se le llama Rebiana.

Los extractos purificados obtenidos de hojas de Stevia contienen más del 95% de esteviósido y/o rebaudiósido A.

- Rebaudiósido C, Rebaudiósido D, Rebaudiósido E, Rebaudiósido F, Dulcósido A, Rubodósido, Biósido de esteviol.

También presenta flavonoides, alcaloides, clorofilas, xantofilas, polifenoles, taninos, diterpenos no glicósidos, saponinas, esteroides y terpenos (Belda-Galbis et al., 2015).

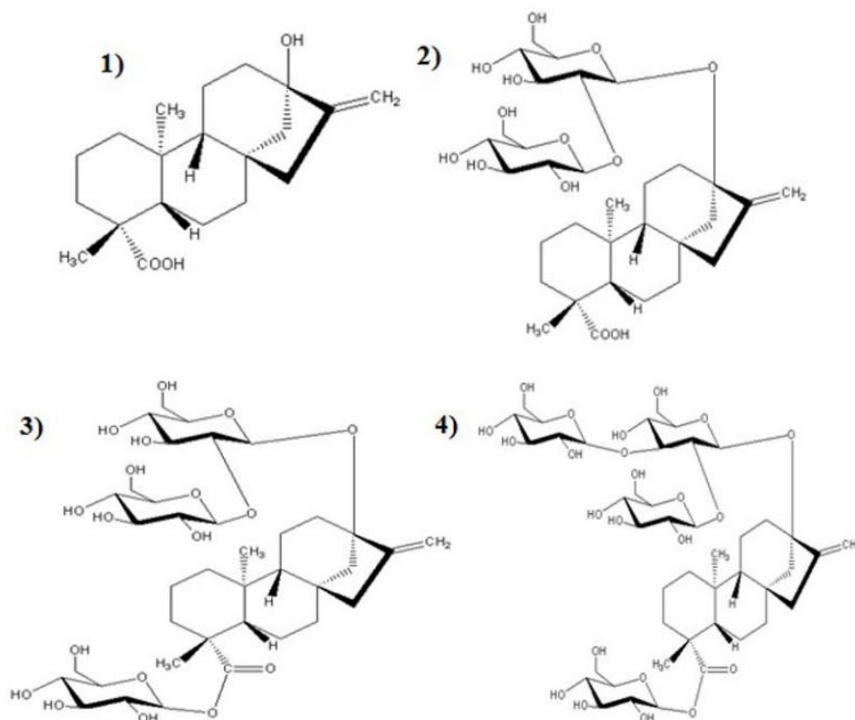


Fig. 7: Estructuras químicas de los glicósidos de esteviol: 1) Steviol, 2) Steviolbiónido, 3) Steviósido, 4) Rebaudiósido A (Soufi y Bettaieb., 2015).

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Para explicar el efecto hipoglucémico de la estevia se han propuesto tres mecanismos de acción:

A. Disminución de la absorción de glucosa. El esteviol disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal por una reducción de los niveles de ATP de las células del epitelio intestinal mediante reacciones de fosforilación en ellas. El inconveniente es que para que se produjera este efecto será necesario aumentar la concentración de esteviol en el extracto, por no ser suficiente con el que se proporciona en la ingesta diaria (Toskulkao et al, 1995).

B. Disminución de la síntesis de glucosa. Se ha comprobado mediante ensayos preclínicos en ratas diabéticas que el esteviósido es capaz de suprimir la expresión de genes que codifican la enzima fosfoenol-piruvato-carboxi-quinasa (PEPCK), clave en el proceso de gluconeogénesis. Esta inhibición, a dosis de 0,5 mg/kg de peso, reduce la glucemia (Jeppesen et al., 2000).

C. Aumento de la secreción y de la sensibilidad a la insulina. Existen diversos ensayos que confirman este mecanismo:

- In vitro, con células de islotes pancreáticos de ratas expuestas a 16,7 mM de glucosa, se ha observado que tanto el esteviósido como el esteviol producen un incremento en la producción de insulina de una manera dosis-dependiente. Resultando ser el esteviol más potente que el esteviósido (Jeppesen et al., 2000).

- Sin embargo, otro estudio preclínico realizado en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) y otras inducidas por alimentación con fructosa, atribuye esta actividad a la mezcla de estevia y no al esteviósido, a la dosis de 0,5mg/kg dos veces al día durante 15 días, debido a la sinergia producida entre todos los componentes (Chen et al., 2005).

Ambos estudios concluyen que el efecto hipoglucémico se produce aunque no esté aún claro qué compuesto es el responsable.

- Un estudio clínico cruzado y controlado realizado con 12 pacientes diabéticos tipo II comprobó que 1 gramo de esteviósido administrados en una única dosis, en comparación con 1 gramo de almidón de maíz (control), fue capaz de reducir hasta en un 18% la glucemia postprandial, aumentando la secreción de insulina en un 40%. Al no aparecer glucosuria tras la administración de esteviósido, se cree que ejerce su acción directamente aumentando la sensibilidad a insulina y disminuyendo así la glucemia (Gregersen et al., 2004).

- Finalmente, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y a largo plazo realizado en tres grupos de pacientes (diabéticos tipo I, diabéticos tipo II y sanos) ha determinado que el esteviósido solo presenta actividad farmacológica en aquellos individuos que presentan alteraciones bastante significativas, como la glucosa o presión arterial muy elevadas, ya que no se observó efecto administrado como edulcorante (250 mg/ 3 veces al día) durante tres meses a pacientes no diabéticos y normotensos. Este hecho aprueba su uso como edulcorante seguro en pacientes sanos (Barriocanal et al., 2008).

4.1.3 *Opuntia* spp (Cactaceae)

Descripción botánica

Planta perenne y suculenta originaria de México presente en climas secos, de hasta 5m de altura con tallo ramificado, de color verde opaco y cuyas flores son de color amarillo de 7 a 10 cm de ancho. Es conocido comúnmente como nopal.

Está formado por el cladodio o penca, la tuna y el xoconostle. Las pencas son tallos de cutícula gruesa y cerosa que evita la evapotranspiración. Las tunas son los frutos carnosos de



Fig. 8 *Opuntia* spp (Fuente: Enciclovida)

color púrpura y sabor dulce, se desarrollan en torno de tres a seis semanas. Por último, el xoconostle es una tuna ácida que posee una cáscara gruesa y muy poca pulpa.

Distribución geográfica

Actualmente, el nopal es uno de los recursos vegetales con mayor importancia económica de la flora mexicana.

Se encuentra desde el norte hasta el centro del país en una gran diversidad de especies. Fue llevado a Europa por los españoles, su dispersión a nivel mundial se debe a que los marineros solían llevar una buena cantidad de tunas en sus viajes para evitar el escorbuto. Más tarde establecieron plantaciones en diversos países para evitar la desertización de los suelos (Luján et al., 2009).

Modo de preparación

La droga son las pencas licuadas y se toman crudas o cocinadas, utilizando de 1 a 2 gramos. Un estudio reciente demuestra que la enzima nopalinaza es capaz de regenerar de manera eficiente las células β del páncreas controlando así los niveles de glucosa en sangre. Este efecto es mucho más potente en el nopal asado que en el crudo por eso, debe consumirse de manera asada y en forma de polvo deshidratado mezclado con germen de trigo o salvado en las comidas (Luján et al., 2009).

Composición química

El fruto contiene alcaloides derivados del indol principalmente. En hojas y tallos se han identificado alcaloides como la mescalina y las flores contienen mayoritariamente flavonoides.

Además presenta un 50% de polisacáridos de alto peso molecular. Esta fracción es conocida como opuntiamannano.

Paralelamente, su alta concentración en sales minerales explica su uso tradicional como diurético siendo también relevante en el tratamiento de la diabetes (Capasso et al., 2006).

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

El mecanismo de acción principal reside en la fracción de polisacáridos de alto peso molecular. Adsorbe nutrientes y reduce la cantidad de glúcidos y lípidos que se absorben al torrente sanguíneo, disminuyendo así la glucemia. Si esta teoría fuese la única responsable del efecto hipoglucemiante todas las especies de nopal mostrarían la misma actividad y según un estudio realizado por Santos et al. (1979) existen variaciones entre ellas, siendo *Opuntia ficus-indica* y *O. streptocantha* las que muestran mayor actividad. Además, se esperaría que la administración de nopal crudo fuera más efectiva que el asado y los resultados muestran lo contrario.

Estudios preclínicos demuestran una disminución de la glucosa postprandial en animales pancreatomizados, independientemente de la producción de insulina, debida a ésta fracción (Capasso et al., 2006).

Existe otra hipótesis que pretende explicar el efecto hipoglucémico por un aumento de la sensibilidad de los receptores de insulina pero tiene poca evidencia científica. Por tanto, debe seguir siendo estudiada (Santos et al., 1979).

Los autores de una reciente revisión confirman la existencia de un estudio clínico controlado, abierto y aleatorio, desarrollado en 14 pacientes diabéticos tipo II en la que se observa una disminución de la glucemia y la liberación de insulina tras la administración de 500mg de esta droga. Estos resultados fueron confirmados por otro estudio controlado y no aleatorio, efectuado sobre 32 pacientes diabéticos tipo II demostrándose así la actividad hipoglucemiante a la misma dosis de droga (Capasso et al., 2006).

4.1.4 *Teobroma cacao* L. (Esterculiaceae)

Descripción botánica



Fig.9 *Teobroma cacao* L. (Fuente: Enciclovida).

Árbol de hoja perenne de hasta 20m de altura con hojas grandes y alternas. Es una especie cauliflora, es decir, las flores aparecen insertadas sobre el tronco. El fruto es una baya, comúnmente llamada mazorca, de color rojo o amarillo y puede llegar a pesar hasta 450 gramos cuando está maduro. Cada fruto contiene en su interior 30-40 semillas que se utilizan para la elaboración del cacao. La obtención del cacao puro se consigue tras el tostado de la vaina a 120°C y el molido de la

semilla. Debe contener una proporción de más del 50% de cacao procedente de la semilla, en algunos casos llega incluso al 99%, el resto son azúcares (Sabaté, 2017).

La droga son las semillas y el chocolate negro.

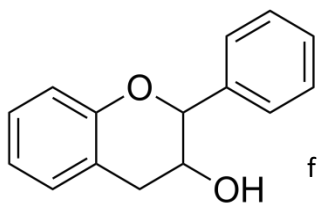
Distribución geográfica

Es originaria de la región amazónica, concretamente de países como Venezuela, Colombia, Perú y Brasil aunque está distribuido a nivel mundial de manera cultivada.

La etimología proviene del griego y significa alimento de los dioses.

Modo de preparación

La dosis recomendada es 100 gramos al día de chocolate negro puro (Properzi et al., 2018).



Composición química

Es rica en compuestos fenólicos como los polifenoles y flavanoles (fig. 10). Presenta bases xánticas como la teobromina.

Fig.10 Estructura de flavan-3-ol.

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Los principales mecanismos de acción son la disminución de la resistencia a la insulina y el aumento de la sensibilidad a ella. Además, se produce un aumento de la funcionalidad de las células β del páncreas. Varios estudios preclínicos realizados sobre ratones murinos,

alimentados con una dieta rica en cacao durante la etapa prediabética, han mostrado una disminución de los niveles de glucosa en sangre, una mejora en la sensibilidad a la insulina, y una ralentización de la pérdida de masa y de la función de las células β del páncreas (Fernández – Millán et al., 2015).

Se realizó un estudio clínico aleatorio durante 7 días con 160 pacientes diabéticos y con enfermedades cardiovasculares, un grupo recibió 100g/día de chocolate negro rico en flavanoles y el otro grupo chocolate blanco sin flavanoles. Se demostró que en el grupo que habían ingerido chocolate negro durante los 7 días ocurría una disminución de la resistencia a la insulina y un incremento de la sensibilidad a ella debido a que había aumentado la funcionalidad de las células β (Properzi et al., 2018).

4.2 Plantas antidiabéticas utilizadas en Asia

4.2.1 *Gymnema sylvestre* R.Br (Asclepidaceae)

Descripción botánica

Liana leñosa originaria de la India que crece en bosques tropicales. Sus hojas son perennes y su tallo puede medir hasta 8 metros. El fruto es un folículo largo y estrecho en forma de vaina con semillas planas y un penacho de pelos largos y sedosos. La droga son las hojas.



Fig.11 *Gymnema sylvestre* R. Br. (Fuente: Scientific American).

Distribución geográfica

Es una planta de amplio uso en la medicina ayurvédica y ha sido introducida posteriormente en la medicina occidental. Es originaria del continente asiático, sobre todo de la India, Japón, Vietnam y Taiwán. Se ha extendido hasta zonas de África tropical.

La etimología de su nombre proviene de la India y significa destructor de azúcar debido a que una de sus propiedades es disminuir el deseo de ingerir alimentos dulces.

Modo de preparación

Su modo de consumo y preparación tradicional es en forma de infusión. Se recomienda tomar de 2 a 4 gramos de hojas de *G. sylvestre* que se añaden a agua hirviendo durante 10 minutos aproximadamente. Dejar enfriar y tomar 1-2 veces al día (Capasso et al., 2006).

Existen formas farmacéuticas diversas sólo o en fórmula combinada con otras especies como *Momordica charantia* entre otras.

Composición química

Los responsables de la actividad hipoglucémica son las saponinas triterpénicas (fig.12)

derivadas de seis agliconas: gimnemagenina, gimnestrogenina, longispinogenina, sitakisogenina, gimnemanol y ácido oleanólico. El péptido gurmarina también juega un papel importante en la actividad de ésta especie. Es reconocida como una planta segura (Capasso et al., 2006).

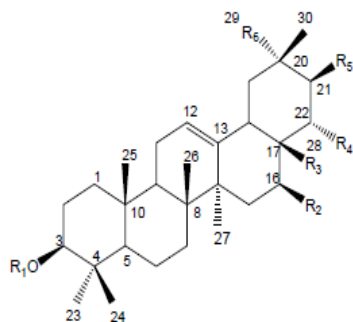


Fig.12 Estructura general de triterpenos en *Gymnema sylvestris* (Zarrelli, 2013).

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Estudios preclínicos realizados en ratas cuya dieta contenía niveles de *G. sylvestris* durante una semana, demostraron que el péptido gurmarina suprime selectivamente la ansiedad producida por la ingesta de sustancias dulces inhibiéndose así el deseo de consumirlas (Murata et al., 2003).

En otro estudio preclínico se utilizaron 11 grupos, cada uno con 6 ratas Wistar. El grupo 1 fue el control y el resto fueron inducidos con diabetes por una inyección intraperitoneal de STZ a la dosis de 55mg/kg. Se les administró oralmente 100, 200 y 400mg extracto de *G. sylvestris*/kg de peso.

Este extracto acuoso de *Gymnema* poseía un contenido de ácidos gimnémicos del 25%. Estos compuestos son estimuladores de las incretinas, hormonas intestinales liberadas al torrente sanguíneo tras la ingesta de alimentos que participan en la homeostasis de la glucemia, que tras interactuar con la enzima gliceraldehido-3- fosfato deshidrogenasa provocan una inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa- 4 (DPP-4) y un incremento de los niveles del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Esto se traduce en un aumento de la utilización de glucosa para formar glucógeno, disminuyendo así la glucemia (Kosaraju et al., 2014).

Otros mecanismos complementarios a los anteriores son la inhibición de la absorción de glucosa en el intestino y la modulación de enzimas que participan en la captación de glucosa como por ejemplo el aumento de la actividad fosforilasa y la disminución de la actividad de

enzimas gluconeogénicas y de la sorbitol deshidrogenasa principalmente. Además, el extracto de esta especie prolonga la acción hipoglucemiante de la insulina exógena, intensifica sus efectos y prolonga la duración de los niveles bajos de glucosa en sangre. Este efecto se ha demostrado en ensayos con perros sin páncreas tras la administración de extractos acuosos de *Gymnema* (Zarrelli, 2013).

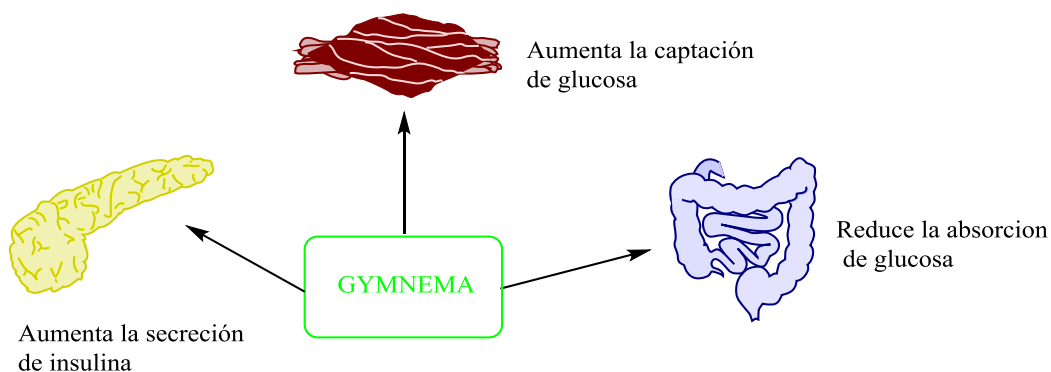


Fig.13 Efecto hipoglucémico de *Gymnema sylvestre* (Adaptado de Capasso et al., 2006).

Cuatro son los ensayos clínicos encontrados sobre la actividad hipoglucémica de esta especie:

A. Ensayo clínico no controlado realizado exclusivamente en 27 pacientes diabéticos tipo I a los que se les administró 400mg de un extracto estandarizado de *Gymnema* al día conjuntamente con la dosis de insulina diaria durante 10 meses. Se comprobó que aumentaban los niveles endógenos de insulina, posiblemente por regeneración del páncreas (Shanmugasundaram et al., 1990).

B. Ensayo clínico no controlado realizado con 22 pacientes con diabetes *mellitus* tipo II. Recibieron 200mg de extracto etanólico de *Gymnema* al día durante 18-20 meses y se observó una disminución de la glucemia y de HbA1c (Nahas, 2009).

C. Ensayo clínico más selectivo, controlado, con triple ciego y en paralelo en el cual se seleccionaron a 58 pacientes con diabetes tipo II y se les separó en dos grupos, control (n= 19) y tratados (n = 39). El grupo de los tratados recibió 250 mg de extracto, dos veces al día durante 3 meses. Tras el estudio de diferentes parámetros relacionados con la diabetes se demostró que se reducía tanto la glucemia postprandial como la HbA1c (Kumar et al., 2010).

D. Ensayo clínico no controlado y no aleatorio en el que participaron 61 diabéticos tipo I y tipo II. Recibieron 800mg diarios de extracto acuoso de *G. sylvestre* durante 3 meses. En ambos grupos se observó una disminución de la glucemia basal y de la HbA1c (Nahas, 2009).

4.2.2 *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)

Descripción botánica

Planta herbácea perenne de unos 2 metros de alto con raíces o tubérculos de color marrón en el exterior y naranja en el interior. Presenta hojas largas y pecioladas, raramente florece pero cuando lo hace presenta flores de color rosa opaco. No presenta semillas por tanto se



Fig. 14 Rizoma de *Curcuma longa* L. como el azafrán asiático.

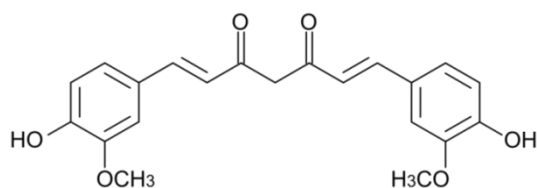
reproduce vegetativamente por esquejes a partir del rizoma que constituye la droga (Cos & Carril, 2014).

Distribución geográfica

Es de origen asiático, generalmente en la India y en Vietnam. Su nombre deriva del arábico antiguo de la planta Kurkum, conocida como azafrán. Es por eso que a la cúrcuma se la conoce

Modo de preparación

Existen diversas preparaciones de esta planta medicinal. Generalmente suele tomarse el rizoma en polvo o triturado en infusión. La dosis diaria recomendada es de 300 a 600mg al día. Su problema es la baja biodisponibilidad ya que se metaboliza muy rápidamente en el hígado (Cos & Carril, 2014).



tratamiento de la diabetes como en la prevención de las complicaciones (Zhang et al., 2013).

Composición química

La responsable de la actividad antidiabética es la curcumina (fig.15). Es utilizada tanto en el

Fig.15 Estructura de curcumina (Fuente: Carneiro et al., 2014).

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

En un ensayo clínico con 14 pacientes sanos se demostró que, tras la administración de 6 gramos de cúrcuma se produce un aumento de la insulinemia postprandial, por lo que ejerce efecto sobre la secreción de insulina. El problema es que aún no se conoce exactamente cuál es su mecanismo de acción. (Wickenberg et al., 2010).

Debido a que la curcumina presenta actividad antiinflamatoria y antioxidante se realizó un ensayo sobre el posible potencial terapéutico en el tratamiento de la retinopatía diabética. Debido a que posee baja biodisponibilidad puede administrarse junto con nanopartículas, lípidos y liposomas, por ejemplo el preparado denominado Meriva[®], para aumentarla. Esto permite la selección de curcumina dirigida a las células y un mejor resultado terapéutico (Maradana et al., 2013).

Un estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado realizado por Khajehdehi et al. (2011), evaluó el efecto de la curcumina sobre factores relacionados con la fase terminal de la enfermedad renal en 40 pacientes diabéticos como son interleucina IL-8, TGB- β , TNF- α y la proteinuria. Se efectuó con 20 pacientes con 500mg de cúrcuma, de los cuales 22.1mg era curcumina, 3 veces al día durante 2 meses y con otros 20 pacientes en el grupo placebo a los que se les administró capsulas de almidón. Se demostró que se producía una disminución de éstos factores tras la administración de curcumina, por tanto se confirmó su uso en la prevención de nefropatías diabéticas (Khajehdehi et al., 2011).

4.2.3 *Cinnamomum* spp. (Lauraceae)

Descripción botánica y distribución geográfica

Árbol de hoja perenne capaz de alcanzar hasta 15cm de altura, originaria de Sri Lanka. La corteza es la parte más importante, tradicionalmente se empleaba para inducir el sueño a los



Fig. 16 Corteza de *Cinnamomum* spp.

niños ya que actúa como relajante. También se utiliza para retrasar la menstruación, como tónico estomacal, hipoglucémico e hipocolesteremiante y para el tratamiento de la impotencia por su poder afrodisíaco (Barceloux, 2009).

Modo de preparación

Según Escop se debe administrar entre 1,5 y 4 gramos al día de polvo de corteza o en infusión. No debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sin control médico y está contraindicada en ulcera gástrica.

Composición química

Los compuestos responsables de la acción hipoglucémica son polifenoles oligoméricos tipo procianidinas (fig.17). También presenta el cinamaldehído (Barceloux, 2009).

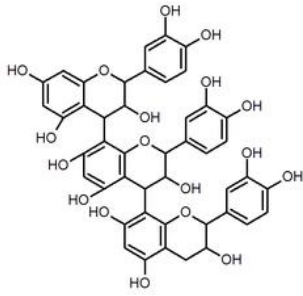


Fig.17 Estructura procianidina (Fuente: Carneiro et al., 2014)

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Los mecanismos de acción se centran en el aumento de la recaptación de la glucosa, de la síntesis de glucógeno y de la fosforilación de los receptores de insulina. Estudios in vitro han demostrado que el extracto acuoso de *Cinnamomum spp* produce una disminución de la glucemia debido a estos tres mecanismos.

Un estudio preclínico realizado con ratas diabéticas inducidas por STZ a las que se les administró un extracto acuoso de *Cinnamomum parthenoxylon*, rico en procianidinas, a las dosis de 100, 200 y 300mg/kg de peso durante 14 días demostró una disminución de la glucemia basal en un 11,1%, 22,5% y 38,7% respectivamente. Además, se produjo un aumento de los niveles séricos de insulina (Jia et al., 2009).

A nivel clínico encontramos un ensayo controlado y aleatorizado, realizado con 60 pacientes diabéticos tipo II a los que se les administró 1, 3 y 6 gramos de droga al día durante 40 días. Tras 20 días de descanso se observó una disminución significativa de la glucemia basal, de 18 a 29%, frente al grupo control. El efecto fue similar en las tres dosis administradas aunque solo perduró tras los 20 días de descanso en el grupo que recibió los 6 gramos (Khan et al., 2003).

Otro ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado con 79 pacientes diabéticos tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales mostró una disminución significativa de la glucemia basal en el grupo de pacientes a los que se les había administrado 3gramos/día de un extracto acuoso de canela durante 4 meses. En este caso no se produjeron disminuciones significativas de HbA1c (Mang et al., 2006).

4.2.4 *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae)

Descripción botánica



Fig. 18 Hoja de *Bauhinia forficata* Link
(Fuente: Enciclovida).

Árbol de copa irregular capaz de alcanzar hasta 10 metros de altura. Presenta espinas en las ramas, hojas bilobuladas y sus flores son blancas. Los frutos son leguminosos aplastados y se abren espontáneamente cuando maduran. Comúnmente es conocido como mororó o pata de vaca debido a la forma de sus hojas (Lusa et al., 2009).

Tanto sus hojas como el tallo se han utilizado con frecuencia en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas enfermedades. La droga son las hojas

Distribución geográfica

Es una de las plantas medicinales más conocidas para el tratamiento de la diabetes. Ha sido reconocida oficialmente por el Ministerio de Salud de Chile por su importante actividad hipoglucemiante. Es de origen asiático pero está adaptado a climas tropicales y su distribución geográfica abarca Asia, África y América del Sur. (Iuri et al., 2015).

Modo de preparación

Se puede administrar de varias formas:

- 1 a 2 gramos de polvo de la droga en agua templada 3 veces al día.
- Infusión usando de 6 a 8 gramos de planta seca en 150ml infundiéndolos unos 20 minutos. Consumir de 3 a 4 veces al día.
- Decocción utilizando de 6 a 8 gramos de droga en 250ml. Decocer durante 5 minutos y tomar la mitad de 3 a 4 veces al día (Lemus et al., 1999).

Composición química

Desde el punto de vista químico, los componentes identificados procedentes de las hojas son derivados o-glicosilados de los flavonoles kaempferol y quercetina (fig. 19 y 20). Los flavonoles intervienen en la peroxidación lipídica, por tanto, existen estudios que evidencian la

actividad antioxidante de esta planta que puede ser beneficiosa para la prevención de las complicaciones producidas por el estrés oxidativo en la diabetes (Khalil et al., 2008).

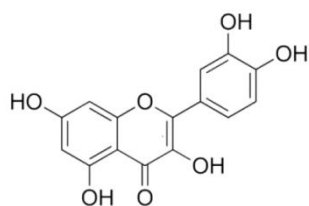


Fig.19 Estructura quercetina. (Fuente: Carneiro et al., 2014)

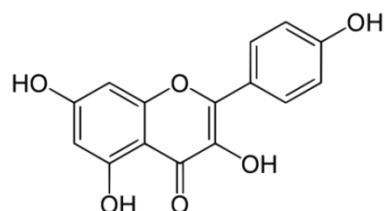
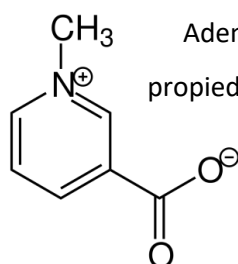


Fig.20 kaempferol (Fuente: Carneiro et al., 2014).



Además presenta el alcaloide trigonelina (fig.21), al que se le atribuyen propiedades hipoglucemiantes y antioxidantes (Cechinel, 2009).

Fig.21 Estructura alcaloide trigonelina (Fuente: Carneiro et al., 2014)

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

El potencial terapéutico de esta planta se confirmó por primera vez con los estudios de Juliane (1929), en los que se demostró la capacidad de *B. forficata* para disminuir los niveles de glucosa en sangre gracias a la cantidad de fibra que posee. La fibra adsorbe nutrientes como la glucosa y evita su absorción a nivel intestinal.

Otro mecanismo importante es la inhibición del α -glucosidasa, enzima responsable de hidrolizar los glúcidos. Se produce gracias a que las estructuras de la quercetina y el kaempferol interaccionan con ésta enzima y la inhiben. Podemos decir que este mecanismo de acción sería similar al que realizan fármacos antidiabéticos como la acarbosa o el miglitol (Neres et al., 2017).

Finalmente, el alcaloide trigonelina participa inhibiendo la actividad de DPP-4 tanto en el plasma como en el intestino delgado. Esto provoca un aumento de la concentración de la hormona incretina GLP-1 desencadenando la estimulación de la síntesis de insulina y su secreción desde las células β -pancreáticas (Cechinel, 2009).

En estudios preclínicos realizados en ratas se ha confirmado la actividad hipoglucemiante pero a nivel clínico solo existen dos estudios, con escasos pacientes y con una calidad en la metodología cuestionable que aumenta el riesgo de mala reproducibilidad. Por tanto, es importante seguir estudiando los efectos de esta planta.

4.2.5 *Allium sativum* L. (Aliaceae)



Fig.22 *Allium sativum* L.

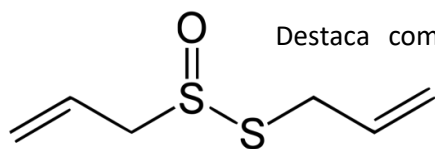
Descripción botánica y distribución geográfica

Planta perenne de origen asiático, comúnmente conocida como ajo. Ha sido utilizado en medicina ayurvédica desde hace más de 2500 años. La droga es el bulbo, contiene de 6 a 14 dientes de ajo. (Grover et al., 2002).

Modo de preparación

Las dosis comprenden desde 10 mg hasta 10 gramos, debe tomarse crudo para evitar la degradación del principio activo ya que contiene compuestos azufrados preparados en forma de comprimidos con la cantidad de alicina adecuada (Ashraf et al., 2011).

Composición química



Destaca compuestos azufrados en esta especie, responsables de la actividad hipoglucemiante que presentan. En el caso del ajo destaca la alicina (fig. 23).

Fig 23. Estructuras de la alicina (Fuente Carneiro et al., 2014).

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Los mecanismos de acción se centran en el aumento del metabolismo hepático, en el incremento de la liberación de insulina en las células β pancreáticas y en el efecto de ahorro de insulina (Modak et al., 2007).

En un estudio preclínico, la administración oral de 10mg/kg/día a conejos alimentados con sacarosa disminuyó la glucosa y aumentó el contenido de glucógeno hepático (Modak et al., 2007).

Una revisión de 45 ensayos clínicos controlados y aleatorizados efectuada sobre pacientes diabéticos a los que se les administró diferentes dosis de *Allium sativum* durante al menos 4 semanas no han podido demostrar el efecto que ejerce sobre la glucosa. Por tanto, se necesita mayor evidencia científica a nivel clínico para poder determinar el papel de esta especie (Ackermann et al., 2001).

4.3 Plantas antidiabéticas utilizadas en Asia y África

4.3.1 *Trigonella foenum-graecum* L. (Fabaceae)

Descripción botánica

Planta herbácea anual de unos 30 centímetros de altura con hojas compuestas. La droga son las semillas que son pequeñas y de color amarillo. Tradicionalmente se utilizan como condimento en la gastronomía a pesar de sus usos medicinales como tónico y antiedematoso en China, estimulante de la lactancia y del apetito en la India, hipoglucemiante e hipocolesteremiante.



Se conoce comúnmente como alholva o fenogreco y es reconocida en la monografía de Escop como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes *mellitus*.

Distribución geográfica

Es originaria de la India y del Noreste de África (Basch et al., 2009).

Fig. 24 *Trigonella foenum-graecum* L.

(Fuente: *Encyclopedia of Life*).

Modo de preparación

Puede administrarse en forma de infusión, extracto fluido o tintura. La dosis recomendada como hipoglucémico es de 2,5 gramos de semillas pulverizadas al día durante 3 meses. Debe ser controlado por un especialista ya que si la dosis no se ajusta a las pautas de la medicación antidiabética puede producir hipoglucemia no deseada. Está contraindicada en embarazo y lactancia.

También puede administrarse en forma de cápsulas que se venden comercialmente (López, 2006).

Composición química

Destaca principalmente la 4-hidroxi-isoleucina (fig.25) por sus propiedades insulino-trópicas. Otros componentes que colaboran en estas propiedades son la diosgenina (fig.27), la trigonelina (fig.26) y el alto contenido en fibra (López, 2006).

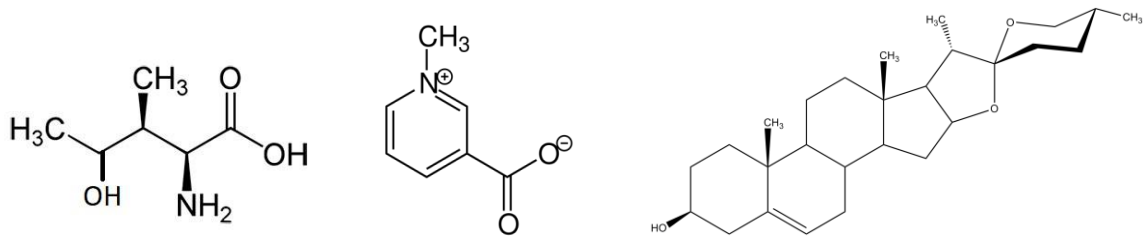


Fig. 25,26 y 27 Estructuras de 4-hidroxi-isoleucina, trigonelina y diosgenina respectivamente (Fuente: Carneiro et al., 2014).

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Es una de las plantas con mayor evidencia científica como hipoglucémica. Su mecanismo de acción principal reside en la 4-hidroxi-isoleucina, molécula capaz de producir un incremento en la secreción de insulina, dependiente de glucosa, en las células β del páncreas. Además, es capaz de producir un incremento en el número de receptores de insulina aunque este mecanismo está poco claro. Paralelamente, el alcaloide trigonelina produce regeneración de las células β , mejora la secreción de insulina y la actividad de enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa (Basch et al., 2009).

Además, se ha demostrado en animales que la semilla de *T. foenum-graecum* L inhibe la actividad de la enzima amilasa y de la sacarasa (Basch et al., 2009).

Por otro lado, se ha comprobado que las semillas de alholva disminuyen la incidencia del desarrollo de cataratas. Este fenómeno puede ser debido tanto al efecto hipoglucemiante como al antioxidante y contribuye a una mejora en el trascurso de las posibles complicaciones producidas por la diabetes (Gong et al., 2016).

En un metaanálisis formado por 12 ensayos clínicos controlados con un grupo control, 9 de ellos estudiaron los efectos sobre la diabetes *mellitus* tipo II en pacientes diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales y 2 sobre estados prediabéticos, se demostró que las semillas de *T. foenum-graecum* L. producen una disminución de biomarcadores relacionados con la diabetes, confirmando la eficacia hipoglucemiante (Gong et al., 2016).

4.3.2 Aloe vera L. o A. barbadensis Miller (Aloaceae)



Fig.27 Aloe vera L.

Descripción botánica

Planta de hojas perennes en forma de roseta cuyo tamaño puede alcanzar hasta 50 cm de altura. Las hojas son lanceoladas y dentadas con espinas que le sirven de protección a la planta. La droga son

las hojas.

Existen diversos documentos históricos que demuestran su uso a través de los egipcios, griegos, romanos y árabes tanto en medicina como en cosmética. Su nombre proviene del árabe “alloe” que significa “sustancia amarga brillante” y “vera” viene del latín y significa “verdad”. Comúnmente es conocida como sábila.

Distribución geográfica

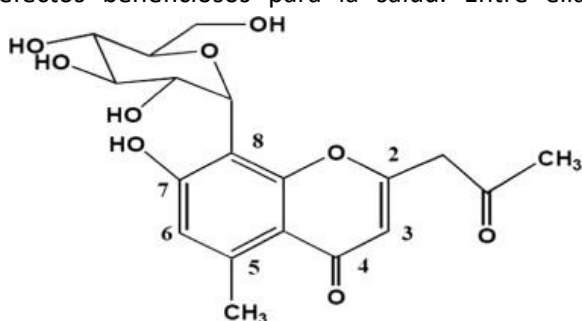
Originaria de Arabia, situada entre África y Asia. Cultivada en cualquier región con climas cálidos y templados.

Modo de preparación

Se suele utilizar el gel de aloe, para ello se abren las hojas y se extrae el gel. Una vez limpio se licua y se deja enfriar.

Composición química

Está compuesta por una mezcla compleja de compuestos entre los que se sabe que aportan efectos beneficiosos para la salud. Entre ellas se encuentran antraquinonas, vitaminas,



minerales, carbohidratos, enzimas como amilasas o carboxipeptidasas, etc. De todas ellas, la que ejerce actividad hipoglucemiante es la aloesina (fig.28), molécula perteneciente al grupo de las cromonas (Domíguez et al., 2012).

Fig. 28. Estructura de la cromona aloesina. (Fuente: Carneiro et al., 2014)

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Las cromonas presentan un alto poder antioxidante, es por eso que puede ser un buen candidato en el tratamiento de la diabetes *mellitus* ya que disminuye la liberación de radicales libres. Además, reduce el tamaño de los adipocitos en ratas obesas.

En general, el gel de *Aloe vera* reduce la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre (Calderón-Oliver et al., 2011).

Un estudio preclínico realizado con ratones de 4 semanas a los que se les indujo hiperglucemia por STZ y a los que se les administró el gel de aloe durante 8 semanas, demostró

la disminución en los niveles de glucosa en sangre confirmándose así su posible uso en el tratamiento de esta enfermedad (Kim et al., 2009).

Los investigadores Vogler y Ernest (1999) revisaron varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados y seleccionaron uno efectuado sobre 72 mujeres diabéticas sin tratamiento. Se les administró 15 gramos de gel de aloe al grupo tratado y al resto solo placebo durante 42 días y se observó una disminución de la glucemia de 250 a 141 mg/dL en los pacientes tratados con aloe. Después de estos resultados tan favorecedores, el grupo tratado repitió el experimento pero con tratamiento farmacológico concomitante, en este caso 2x5 mg de glibenclamida oral, además del gel de aloe y los resultados fueron similares a los anteriores (Vogler et Ernst, 1999).

Finalmente, un reciente metaanálisis valoró la eficacia de la administración oral del gel de aloe en 9 estudios clínicos controlados, con doble ciego y aleatorizados en los que se evaluó la glucemia basal y la HbA1c en pacientes diabéticos. Los resultados fueron concluyentes, se confirmó su eficacia tras observar un descenso medio de la glucemia de 46,6 mg/dL y de la

HbA1c del 1,05%, teniendo en cuenta que uno de los estudios demostró una reducción de la glucemia de 200 a 109,9 mg/dL (Dick et al., 2016).

4.3.3 *Coccinia indica* L. (Cucurbitaceae)

Descripción botánica

Planta trepadora perenne con zarcillos simples y con frutos alargados de hasta 6cm. La



Fig. 29 *Coccinia indica* L.

(Fuente: Carneiro et al., 2014)

droga son las hojas, sin pelos, que pueden alcanzar una longitud de 6 a 9 cm de largo. Es conocida comúnmente como calabaza hiedra o *Ivy gourd* (Choudhury et al., 2018).

Distribución geográfica

Crece de manera natural en zonas de África hasta Asia, incluidas la India, Filipinas, Camboya, Indonesia y China.

Modo de preparación

La dosis adecuada para el tratamiento de la hiperglucemia es de 0,75g de extracto de hojas de *C. indica* /kg en ratas diabéticas (Attanayake et al., 2013).

En humanos, se recomienda preparar una infusión utilizando de 3 a 6 gramos de hojas. Infundir durante 7 minutos y tomar 1 vez al día (Munasinghe et al., 2011).

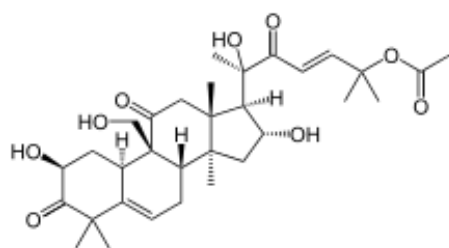


Fig. 30 Estructura cucurbitacina (Fuente: Carneiro et al., 2014)

Composición química

Destaca por su contenido en fibra, carbohidratos, enzimas y β -cucurbitacina (fig.30), responsable del efecto hipoglucémico (Capasso et al., 2006).

Mecanismo de acción y ensayos farmacológicos

Su mecanismo de acción principal reside en la mejora y restauración de las enzimas implicadas en el control de la diabetes como la glucosa 6- fosfatasa y fructosa 1,6-bifosfatasa. Además estimula las células β del páncreas mejorando así la producción de insulina (Jagetia et al., 2003).

Un estudio preclínico realizado sobre ratas Wistar diabéticas inducidas por STZ ha demostrado que la administración de 50, 250 y 500mg/kg de extracto etanólico procedente de las hojas de *C. indica* durante 21 días produce una disminución de la glucemia y un aumento de los niveles de insulina dependientes de la dosis (Choudhury et al., 2018).

Existe otro estudio preclínico realizado con 60 ratas (30 normales y 30 diabéticas inducidas por STZ a las que se les dividió en 6 grupos. El grupo 1 y 3 fueron grupos controles, al 2 y 5 se les administró 200 mg de extracto etanólico de *C. indica* /kg de peso durante 45 días y el grupo 6 fue tratado con 600 microgramos de glibenclamida/ kg de peso durante 45 días. Se observó una considerable disminución de la glucemia en aquellos grupos que fueron sometidos con *C. indica* en comparación a la glibenclamida (Jagetia et al., 2003).

Un estudio clínico controlado y randomizado efectuado sobre 32 pacientes diabéticos tipo II confirmó que la administración de 180mg/día de polvo de *Coccinia* durante 6 semanas produce efectos hipoglucémicos (Capasso et al., 2006).

Investigadores señalan que posee un gran potencial terapéutico para el tratamiento de la diabetes *mellitus* pero se necesita mayor evidencia para poder incluirla en el.

4.3.4 *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae)

Descripción botánica



Planta herbácea tropical comúnmente conocida como melón amargo o balsamina en España, cuyo fruto posee un gran sabor amargo (fig.31). Se caracteriza por ser una de las plantas más amargas.

Presenta hojas simples y lobuladas. La droga es el fruto.

Distribución geográfica

No se conoce exactamente cuál es su origen pero está asociada a zonas tropicales de África y Asia especialmente. Está ampliamente distribuida debido a su fruto comestible.

Fig.31 Fruto maduro de *Momordica charantia* L. (Fuente: Enciclovida).

Modo de preparación

Tradicionalmente se prepara utilizando de 1 a 1,5 gramos de polvo del fruto o de 6 a 12 gramos diarios del fruto, una vez al día en forma de decocción. Aparece en varias formulaciones en forma de cápsulas o comprimidos, asociada a otras especies (Martínez, 2016).

Composición química

La mayor parte de su composición es agua. Los compuestos responsables de la actividad hipoglucémica son el ácido α -eleosteárico y una proteína libre de Zn que presenta propiedades insulinomiméticas, similar a la conocida "insulina vegetal". También contiene saponinas esteroideas, triterpenos como el charantín y el polipéptido P que participan activamente como hipoglucémicos (Huang et al., 2006) (Yibchok-anun et al., 2006) (Joseph et Jini, 2013).

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Las principales hipótesis actuales se centran en mecanismos mediados por receptores activados por proliferadores de peroxisomas, en concreto los receptores nucleares PPAR- α y PPAR- β . PPAR- α juega un importante papel en la regulación de la recaptación, activación y oxidación de ácidos grasos, además induce la expresión de proteínas transportadoras. PPAR y participa en el proceso de homeostasis de la glucosa, concretamente regula factores relacionados con la sensibilidad a la insulina como la adiponectina (El-Abhar, Schaalán, 2017).

Además, puede regular directamente la expresión de genes implicados en la homeostasis de la glucosa como el gen GLUT4, responsable de la proteína transportadora GLUT4, la única que responde a la insulina (Liu et al., 2014).

Otro mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y de la fructosa-1,6-bifosfatasa en el hígado (Modak et al., 2007).

Un estudio preclínico, realizado con ratas diabéticas inducidas por STZ, demostró que la administración oral del jugo de *Momordica charantia* influía en la recuperación de células β parcialmente destruidas. El jugo se administró 1 semana después de la inducción de la diabetes a la dosis de 10ml/kg diariamente (Ahmed et al., 1998).

Otro estudio preclínico realizado en ratas albinas diabéticas inducidas por alloxan confirmó el efecto hipoglucémico del extracto de acetona del polvo de fruta de *M. charantia* en dosis de 0.25, 0.50 y 0.75 mg/kg de peso en un tratamiento de 8 a 30 días (Joseph et Jini, 2013).

Un estudio clínico controlado y no randomizado, efectuado sobre 27 pacientes diabéticos tipo I y tipo II, confirma que la administración de jugo de *M. charantia* reduce la glucemia (Capasso et al., 2006).

En conclusión, existen diversos ensayos preclínicos que documentan los efectos hipoglucémicos de *M. charantia* a través de estos mecanismos. Sin embargo, los ensayos clínicos son limitados y dudosos debido a un diseño de estudio deficiente y un poder estadístico bajo. Por tanto, se requiere mayor evidencia científica para confirmar el uso de ésta droga en pacientes (El-Abhar, Schaalán, 2017).

4.4 Plantas antidiabéticas utilizadas en África

4.4.1 *Citrullus colocynthis* L. (Cucurbitaceae)

Descripción botánica



Fig.32 *Citrullus colocynthis* L.
(Fuente: EncicloVida).

Planta perenne y trepadora con rizoma leñoso y tallos ramificados y rugosos que se agarran con zarcillos. Presenta hojas palmeadas y alternas, las flores son de color amarillo y tienen forma de campana. La droga son las semillas y la corteza.

En algunas regiones es conocida comúnmente como manzana amarga o manzana de Adán.

Distribución geográfica

Nativa del norte de África, Nubia y Egipto, crece en zonas secas de Marruecos y Sahara. Fue introducida en la cuenca mediterránea por los árabes.

Modo de preparación

Decocción del extracto acuoso de la corteza de *C. colocynthis* (Abdel-Hassan et al., 2000).

Otros estudios señalan la utilización de las semillas en lugar de la corteza (Nmila et al., 2000).

Composición química

Existe controversia a la hora de decidir cuáles son los componentes responsables de la acción hipoglucémica. Abdel-Hassan et al. (2000) señaló que la saponina era el componente principal de *C. colocynthis*, responsable de los efectos hipoglucémicos de esta especie, mientras que Kumar et al. (2008) sugirieron que estas propiedades eran debidas a los flavonoides y antioxidantes fenólicos presentes en ella. Sebbagh et al. (2009) demostraron que incluso el aceite de *C. colocynthis*, procedente de las semillas, puede disminuir la glucosa en sangre.

Además, presenta una gran proporción de aminoácidos como leucina e isoleucina que también participan en la actividad hipoglucemiante.

Mecanismos de acción y ensayos farmacológicos

Se produce un aumento de la secreción de insulina gracias a un efecto directo sobre las células β del páncreas. Este mecanismo fue demostrado en un estudio in vitro realizado sobre el páncreas de ratas, el que se demostró que aminoácidos como leucina o isoleucina pueden estimular la secreción de insulina (Nmila et al., 2000).

Paralelamente, un ensayo preclínico realizado sobre conejos diabéticos inducidos por aloxán demostró que tras la administración del extracto de saponina a las dosis de 10, 15 y 20mg/kg de peso, se producía una disminución de la glucemia basal después de 1 a 2 horas de su administración y fue altamente significativa después de 3 y 6 horas. (Abdel-Hassan et al., 2000).

Un estudio clínico, controlado y randomizado, realizado sobre 70 pacientes diabéticos tipo II evaluó la eficacia de ésta especie midiendo los niveles de HbA1c durante 2 meses. Transcurrido este tiempo se observó que los pacientes que habían recibido 125mg una vez al día de *C. colocynthis* mostraban una considerable disminución en los niveles de HbA1c (Barghamdi et al., 2016).

4.5 Tabla resumen de las plantas antidiabéticas descritas

DROGA	DISTRIBUCIÓN	PREPARACIÓN	ENSAYOS	REFERENCIAS
Raíz de <i>Panax quinquefolius</i> L.	Norteamérica	Variedad de preparaciones comerciales	In vitro, preclínicos en ratas y 4 clínicos	Vuksan et al., 2014 Lai et al., 2006 Lee et al., 2006 Capasso et al., 2006
Hojas de <i>Stevia Rebaudiana</i> B.	Brasil y Paraguay	Infusión y preparaciones compuestas con otras especies (Abad Hamon ^R)	In vitro, preclínico en ratas y 2 clínicos	Jeppesen et al., 2000 Chen et al., 2005 Gregergen et al., 2004 Barriocanal et al., 2008
Pencas de <i>Opuntia</i> spp	América	Extracto de nopal asado	Preclínicos en animales pancreatomizados y 2 clínicos	Capasso et al., 2006
Semillas de <i>Teobroma cacao</i> L.	Amazonas	Chocolate negro puro	Preclínico en ratones murinos y 1 clínico	Férrandez-Millán et al., 2015 Properzi et al., 2018
Hojas de <i>Gymnema sylvestre</i> R.Br.	India, Japón, Vietnam y Taiwán	Infusión Preparaciones compuestas con <i>Momordica charantia</i> y <i>Cinnamomum</i> spp	Preclínicos en ratas, en perros y 4 clínicos	Murata et al., 2003 Kosaraju et al., 2014 Zarelli, 2013 Nahas, 2009 Kumar et al., 2010
Rizoma de <i>Curcuma longa</i> L.	India y Vietnam	Infusión	Preclínicos y 2 clínicos	Wickenberg et al., 2010 Maradana et al., 2013 Khajehdehi et al., 2011
Corteza de <i>Cinnamomum</i> spp	Sri Lanka	Infusión Preparaciones compuestas con <i>Gymnema</i>	In vitro, preclínicos en ratas y 2 clínicos	Jia et al., 2009 Khan et al., 2003 Mang et al., 2006
Hojas de <i>Bauhinia forficata</i> Link	Asia, África y América del sur	Extracto de polvo, Infusión y decocción	Preclínicos en ratas y escasos clínicos	Neres et al., 2017 Cechinel, 2009
Bulbo de <i>Allium sativum</i> L.	Asia	Crudo, preparaciones en comprimidos	Preclínicos en conejos y clínicos	Modak et al., 2007 Ackermann et al., 2001

Semillas de <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	India y Noreste de África	Infusión, extracto fluido, tintura y preparaciones compuestas con <i>Momordica charantia</i>	Preclínicos en animales y 12 clínicos	Bash et al., 2009 Gong et al., 2016
Hojas de <i>Aloe vera</i> L o <i>A. barbadensis</i> Miller	Arabia	Gel de aloe licuado	Preclínicos en ratones y 10 clínicos	Kim et al., 2009 Vogler et Erst, 1999 Dick et al., 2016
Hojas de <i>Coccinia indica</i> L.	India, Filipinas, Camboya, Indonesia y China	Infusión Preparaciones compuestas con <i>Gymnema sylvestre</i> (<i>Glucoptimum</i> ^R)	Preclínicos en ratas y 1 clínico	Choundhury et al., 2018 Jagetia et al., 2003 Capasso et al., 2006
Fruto de <i>Momordica charantia</i> L.	África y Asia	Decocción Preparaciones compuestas con <i>Gymnema sylvestre</i> y <i>Trigonella foenum-graecum</i>	Preclínicos en ratas y clínicos	Joseph et Jini, 2013 Capasso et al., 2006
Semillas <i>Citrullus colocynthis</i> L.	Norte de África, Nubia y Egipto	Decocción	In vitro, preclínico en conejos y 1 clínico	Nmila et al., 2000 Abdel-Hassan et al., 2000 Barghamdi et al., 2016

5. CONCLUSIONES

▪ Las especies mejor validadas farmacológicamente en su forma tradicional de uso y con mecanismos de acción conocidos son en orden decreciente: *Gymnema sylvestre* R.Br, *Trigonella foenum-graecum* L, *Stevia Rebaudiana* B, *Coccinia indica* L, *Aloe vera* L, *Opuntia* spp y *Bauhinia forficata* L. Estas especies medicinales presentan una gran evidencia de uso en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo II en los sistemas de Medicina Tradicional de América, Asia y África.

▪ El mecanismo de acción observado en algunas especies citadas, *B. forficata* y *Aloe vera*, es similar al de algunos antidiabéticos orales comercializados (acarbosea , miglitol y glibenclamida) pero sin efectos adversos observados en los estudios clínicos. Se aprecia por tanto un balance beneficio/riesgo favorable con el uso de estos fitoterápicos antidiabéticos.

▪ Es necesario realizar investigaciones preclínicas y clínicas de manera más profunda para continuar validando la importante evidencia de uso tradicional de la mayoría de estas

especies que se encuentran ya comercializadas. Pudiendo así incorporarlas como herramienta segura y eficaz en los distintos Sistemas de Salud.

6. BIBLIOGRAFÍA

Artículos:

- Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2000;71:325-30.
- Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic Shows Promise for Improving Some Cardiovascular Risk Factors. *Arch Intern Med* 2001;161:813-24.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361-9.
- Ahmed I, Adeghate E, Sharma A., Pallot D., Singh J. Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:145-51.
- Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci* 2011;24:565-70.
- Attanayake AP, Jayatilaka KAPW, Pathirana C, Mudduwa LKB. Efficacy and toxicological evaluation of *Coccinia grandis* (Cucurbitaceae) extract in male Wistar rats. *Asian Pacific J Trop Dis* 2013;3:460-6.
- Barceloux DG. Cinnamon (*Cinnamomum* species). *Dis Mon* 2009; 55: 327-35.
- Barghamdi, B., Ghorat, F., Asadollahi, K., Sayehmiri, K., Peyghambari, R., & Abangah, G. Therapeutic effects of *Citrullus colocynthis* fruit in patients with type II diabetes: A clinical trial study. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2016; 8, 130.
- Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type I and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51: 37-41.
- Basch E, Ulbricht C, Kuo G, Szapary P, Smith M. Therapeutic Applications of RNAi. *Altern Med Rev J Herb Pharmacother* 2009;555:20-7.
- Belda-Galbis C, Pina-Pérez M, Espinosa J, Marco-Celdrán A, Martínez A, Rodrigo D. Use of the modified Gompertz equation to assess the *Stevia rebaudiana* Bertoni antilisterial kinetics. *Food Microbiology*.2014; 38: 56-61.
- Bever BO, Zahnd GR. Plants with Oral Hypoglycaemic Action. *Q J Crude Drug Res* 1979;17:139-96.
- Brahmachari G, Mandal L, Roy R, Mondal S, Brahmachari A. Stevioside and Related compounds- Molécules of Pharmaceutical Promise: A Critical Overview. *Archiv Der Pharmazie*.2011; 344: 5-19.
- Calderón-Oliver M, Quiñones Peña MA, Pedraza-Chaverria J. Efectos benéficos del Aloe en salud. *Vertientes Rev Espec en Ciencias la Salud*.2011;14:53-73.

- Care D, Suppl SS. Summary of Revisions : Standards of Medical Care in Diabetes d 2019. 2019;42:4-6.
- Cechinel Filho, V., Chemical composition and biological potential of plants from the genus Bauhinia. *Phytother Res.*2009. 23: p. 1347-54.
- Chen TH, Chen SC. et al. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med.* 2005;71:108-113.
- Choudhury H, Pandey M, Hua CK, Mun CS, Jing JK, Kong L, et al. An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *J Tradit Complement Med* 2018. doi:10.1016/j.jtcme.2017.08.012.
- Cos PS De, Carril EP. *Cúrcuma I (Curcuma longa L .)* 2014;7:84-99.
- De Bock M, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, et al. Olive (*Olea europaea L.*) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One.*2013;8:e57622-e57622.
- Dick WR, Fletcher EA, Shah SA. Reduction of Fasting Blood Glucose and Hemoglobin A1c Using Oral Aloe Vera: A Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2016;22:450-7.
- Dis- V, Modified D, Box PO. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.2008;150.
- Domínguez R, Arzate I, Chanona J, Welti J, Alvarado J, Garibay V, et al. El gel de aloe vera: Estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. *Rev Mex Ing Qum* 2012;11:23-43.
- El-Abhar HS, Schaalán MF. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World J Diabetes* 2014;5:176-97.
- El-Abhar HS, Schaalán MF. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World J Diabetes* 2017;5:176.
- Fernández-Millán E, Cordero-Herrera I, Ramos S, Escrivá F, Alvarez C, Goya L, et al. Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell apoptosis. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:820-4.
- Ferreira EB, de Assis RNF, et al. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. *Planta Med.* 2006; 72: 691-696
- Gong J, Fang K, Dong H, Wang D, Hu M, Lu F. Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: A meta-analysis. *J Ethnopharmacol* 2016;194:260-8.
- Gregersen S, Jeppesen PB, Hermansen K. Antihyperglycaemic effects of stevioside in type 2 diabetes subjects. *Metabolism.* 2004; 53(1):73-76
- Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol* 2002;81:81-100.
- Huang C, Wein Y-S, Kuo Y-H, Chao C-Y, Chuang C-Y, Hsu C. Fractionation and identification of 9c, 11t, 13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPAR α in bitter melon (*Momordica charantia L.*). *J Biomed Sci* 2006;13:763-72.
- Huseini H, Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Heshmat R, Sigaroodi FK, Ahvazi M, et al. *Capparis spinosa L.*

- (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013;21:447-52.
- Iuri P, Bonilha DF, Camila P, Ferreira H. Biological potential of plants from the genus *Bauhinia* Potencial biológico de las plantas del género *Bauhinia*. 2015;49:583-94.
- Jagetia GC, Nayak V, Vidhyasagar MS. Effect of *Coccinia indica* on Blood Glucose, Insulin and Key Hepatic Enzymes in Experimental Diabetes. *Pharm Biol* 2003;40:179-88.
- Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup K, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucogenostatic effects in vivo in the diabetic GKrats. *Phytomedicine*. 2002;9:9-4
- Jeppesen PB, Hermansen K, Poulsen CR. Stevioside acts directly on pancreatic cells to secrete insulin: actions independent of cAMP and ATP sensitive K⁺channel activity. *Metabolism*. 2000; 49: 208-214.
- Jia Q, Liu X, Wu X, Wang R, Hu X, Li Y, et al. Hypoglycemic activity of a polyphenolic oligomer-rich extract of *Cinnamomum parthenoxylon* bark in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2009;16:744-50.
- Jo J, Dc Z, Cc C, Gba L, Group DS, Wc K. ¿Qué es la diabetes? 2017.
- Joseph B, Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific J Trop Dis* 2013;3:93-102. doi:10.1016/S2222-180860052-3.
- Juliane C. Ação hipoglicemiante da unha-de-vaca. *Rev Med Pharm Chim Phys* 2. 1929;165-169.
- Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, Azad F, Malekmakan L, NAsab Mh, Dehghanzadeh G. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 365-370.
- Khalil NM, Pepato MT, Brunetti IL. Perfil de eliminación de radicales libres e inhibición de mieloperoxidasa de extractos de plantas antidiabéticas: *Bauhinia forficata* y *Cissus sicyoides*. *Biol Res* 41. 2008;165-171
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 3215-8.
- Kianbakht S, Dabaghian FH, Khalighi-Sigaroodi. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: A randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013;21:441-6.
- Kim Kwanghee, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im S-A, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed *Aloe vera* gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* 2009;16:856-63.
- Kosaraju J, Dubala A, Chinni S, Basha R, Kumar MNS, Basavan D. dipeptidyl peptidase-4 in the treatment of diabetes 2014;0209.
- Kumar S, Kumar D, Jusha M, Saroha K, Singh N, Vashishta B. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. methanolic fruit extract. *Acta Pharm* 2008;58:215-21.
- Kumar SN, Mani UV, Mani I. An open label study on supplementation of *Gymnema sylvestre* in type 2 diabetics. *J Diet Suppl* 2010; 7: 273- 282

- Lai DM, Tu YK, Liu IM, Chen PF, Cheng JT. Mediation of beta-endorphin by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 2006;72:9–13.
- Lee HJ, Lee Y, Park SK, Kang ES, Kim H-J, Lee YC, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Metabolism* 2009;58:1170-7.
- Lemus I, García R, Delvillar E, Knop G. Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phyther Res* 1999;13:91-4.
- Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. Review: *Stevia rebaudiana* Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry.* 2012; 132: 1121-1132.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich D, Goldenberg R, Khan N, et al. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes : 2016 Interim Update The initial draft of this commentary was prepared by Gillian Booth MD , FRCPC , Robyn L . Houlden MD , FRCPC on behalf of the Steering Committee for the Canadian Diabetes Association. *Can J Diabetes* 2018;40:484-6.
- López MT. *Con Actividad* 2006;25.
- Luján CG, Estela B, Hernández P, Romero AM, Barraza FC. EL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES USE OF MEDICINAL PLANTS AND DIETARY SUPPLEMENTS FOR GLYCEMIC CONTROL OF DIABETES 2009:229-39.
- Lusa, Makeli Garibotti ; Ves C. Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link 2009;23:196-211.
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* 2006;36:340-4.
- Maradana MR, Thomas R, O’Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1550-1556.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. 2015;3.
- Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S, Devasagayam TPA. Recent Advances in Indian Herbal Drug Research Guest Editor: Thomas Paul Asir Devasagayam Indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:163-73.
- Monserrat PIA, Mariangel C. Evaluation of the hypoglycemic effect of *Bauhinia Forficata* in patients with poorly controlled diabetes. Tesis para optar al grado de Magister 2016.
- Munasinghe MAAK, Abeysena C, Yaddhige IS, Vidanapathirana T, Piyumal KPB. Blood Sugar Lowering Effect of *Coccinia grandis* (L.) J. Voigt: Path for a New Drug for Diabetes Mellitus . *Exp Diabetes Res* 2011;2011:1-4.
- Murata Y, Nakashima K, Yamada A, Shigemura N. Gurmarin Suppression of Licking Responses to Sweetener-Quinine Mixtures in C57BL Mice 2003;237-43.
- Nahas R. for the treatment of type 2 diabetes 2009;55:591-6.

- Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane P, Ribes G, Sauvaire Y. Insulinotropic Effect of *Citrullus colocynthis* Fruit Extracts. *Planta Med.* 2000; 66:418-423
- Neres MA, Santos D, Fernandes MB, Filho O, Federal U, Grande C, et al. Bauhinia forficata L. e sua ação hipoglicemiante Bauhinia forficata L. and its hypoglycemic action 2017;6:509-12.
- Of S, Carediabetes M. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES — 2017 Standards of Medical Care in Diabetes d 2017. 2017;40.
- Pepato MT, Keller EH, Ba AM, Kettelhut IC, Vendramini RC. Anti-diabetic activity of Bauhinia forficata decoction in streptozotocin-diabetic rats 2002;81:191-7.
- Properzi G, Grassi D, Casale R, Lippi C, Blumberg JB, Desideri G, et al. Blood Pressure Is Reduced and Insulin Sensitivity Increased in Glucose-Intolerant, Hypertensive Subjects after 15 Days of Consuming High-Polyphenol Dark Chocolate. *J Nutr* 2018;138:1671-6.
- Rau O, Wurglics M, Dingermann T, Abdel-Tawab M, Schubert-Zsilavecz M. Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. vol. 61. 2006.
- Santos DB, Lorenzana-jiménez M, Alfonso G, Guerrero M. Utilidad del nopal para el control de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2 1979.
- Sarmadi B, Aminuddin F, Hamid M, Saari N, Abdul-Hamid A, Ismail A. Hypoglycemic effects of cocoa (*Theobroma cacao* L.) autolysates. *Food Chem* 2012;134:905-11.
- Sebbagh N, Cruciani-Guglielmacci C, Ouali F, Berthault M-F, Rouch C, Sari DC, et al. Comparative effects of *Citrullus colocynthis*, sunflower and olive oil-enriched diet in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes Metab* 2009;35:178-84.
- Shangusudaran ER, RAjeswai G, Baskaran K, Rajesh Kumar BR, Radha Shangusudaran k, Kizar Ahmath B. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulindependent diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 1990; 30: 281-294.
- Sharma C. *Scholars Research Library Gymnema Sylvestre (Gurmar): A Review* 2017.
- Soufi S, Bettaieb T. Ethnobotanical and phytopharmacological notes on *Stevia rebaudiana* Bert./Notes ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Stevia rebaudiana* Bert. *Phytotherapie*.2015; 13: 202.
- Toskulkao et al. inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine in vitro. *Toxicol let.* 1995; 80: 153-159.
- Villar AM, Naval M V, Farmacología MGD De, Farmacia F De. Revisión 2003;16.
- Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: A systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999;49:823-8.
- Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VYY, Francis T. *American Ginseng* 2014;160.
- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects 2010;1-5.
- Yuan CS, Xie JT, Zhou YP, Wu JA, Pugh W, Zhang L, et al. Antidiabetic Effects of *Panax ginseng* Berry Extract and the Identification of an Effective Component. *Diabetes* 2007;51:1851-8.
- Zarrelli A. C-4 Gem-Dimethylated Oleanes of *Gymnema sylvestre* and Their Pharmacological Activities 2013; 892-919.

-Zhang D, Fu M, Gao S, Liu J. Curcumin and Diabetes : A Systematic Review 2013;2013.

Libros y otras monografías:

-Carneiro DM, Costa KS, Ferreira MR, da Silva JA. Essência da saúde: plantas medicinais e alimentação. Med.Farma; 2014.

-Castillo García Encarna, Martínez Solís Isabel. Manual de fitoterapia. 2ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2016.

-Vanaclocha, B., Cañigüeral, S. Fitoterapia. Vademecum de prescripción. 4º edición.. Barcelona: Masson; 2003

Capítulo de libro:

-Capasso F., Grandolini G., Izzo A.A. Diabetes mellitus. En: Springer. Impiego razionale delle droghe vegetali. Italia. Springer; 2006. p.470- 478.

Bases de datos y páginas web:

-ADA.American Diabetes Association [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=93549>

-Arkopharma [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.arkopharma.com>

-Asian flora [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.asianflora.com/>

-Biodiversidad. Biodiversidad Mexicana [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.biodiversidad.gob.mx>

-Bioenciclopedia. Enciclopedia de la vida [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.bioenciclopedia.com>

-Diario enfermero [en línea] [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <http://diarioenfermero.es>

-Ecoportal. MedioAmbiente y Ecología social [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ecoportal.net>

-Enciclovida. Comisión nacional para el conocimiento y uso de la biodiversidad [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <http://enciclovida.mx/especies/145266>

-FID. International Diabetes Federation [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.idf.org/>

-Fisterra. Portal de salud para médicos y pacientes [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en: www.fisterra.com

-Fitoterapia.net [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en:<https://www.fitoterapia.net>

-OMS. Organización Mundial de la Salud. [en línea]. [Consultado en Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es>

-PATIA diabetes [en línea] [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <http://www.patiadiabetes.com>

-PSCI. Pure Circle Stevia Institute [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.purecirclestevia institute.com/>

-UNAM. Biblioteca Digital de Medicina Tradicional Mexicana. [en línea] [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/index.php>