

## CAPÍTULO 9

# Plantas medicinales para problemas metabólicos

*Alicia E. Consolini*

Estaba decidida a compartir mi enfoque positivo y no dejar que la diabetes se interpusiera en el camino de disfrutar de mi vida.

-Paula Deen

Las plantas medicinales constituyen una alternativa terapéutica suave que puede emplearse como complemento de otros medicamentos en el tratamiento de enfermedades crónicas del metabolismo, como pueden ser la diabetes, las hiperlipidemias, la obesidad y el síndrome metabólico.

A continuación, se describen los principales trastornos y la fitoterapia aceptada a nivel internacional.

### **Diabetes mellitus (DM)**

Es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una elevación de los niveles de glucosa sanguínea, debidos a deficiencia en la producción de insulina pancreática (**tipo I, juvenil o insulino-dependiente**), o a resistencia de los tejidos a la insulina, con hiperinsulinemia y alteración del patrón de liberación de insulina (**tipo II, de la adultez, no insulino-dependiente**). Existe también una **DM gestacional**, disparada o agravada durante el embarazo, que también se trata con insulina.

Sin entrar en detalles acerca de la etiología de los diferentes tipos de DM y sus consecuencias, es importante recordar que las estrategias de tratamiento de la DM tipo II incluyen diversos mecanismos, tales como: inhibición de los canales de K<sup>+</sup>-ATP-dependientes de la célula beta-pancreática, lo cual produce aumento de la liberación de insulina; sensibilización del receptor de insulina tisular; reducción de la gluconeogénesis hepática; aumento de las concentraciones de incretinas (péptidos gástricos que potencian la liberación de insulina y reducen la secreción de glucagón); y reducción de la absorción intestinal de glucosa (inhibición de las enzimas glucosidasa y/o maltasa), como los principales.

El objetivo del tratamiento de la DM es mantener glucemias normales en los siguientes valores: Ayunas y preprandrial: 80 a 140 mg/dl; Posprandrial: 100 a 180 mg/dl; y la Insulinemia

en los valores de: Secreción basal (noche y entre alimentos): 5 a 10  $\mu\text{U/ml}$ ; Secreción estimulada (por comidas): 60 a 80  $\mu\text{U/ml}$ .

En la investigación experimental, se utilizan diversos modelos preclínicos de diabetes para generar una diabetes experimental en ratas, con el fin de evaluar los efectos de fármacos. Los modelos más utilizados son los siguientes:

Modelos de DM-tipo 1 basados en el uso de aloxano (ALO) y estreptozotocina (STZ) que son tóxicos pancreáticos, análogos de glucosa que se acumulan en las células beta pancreáticas mediante transporte por el GLUT-2 (Lenzen, 2008).

*Diabetes tipo I por aloxano:* En presencia de tioles intracelulares como el glutatión, el aloxano genera especies reactivas de oxígeno (ROS) mientras se reduce a ácido dialúrico (sistema redox), éste se auto-oxida generando superóxido,  $\text{H}_2\text{O}_2$  y, catalizado por Fe, hidroxilo ( $^-\text{OH}$ ). Éste destruye las células beta, y/o reduce su mecanismo sensor de glucoquinasa (GK) para la liberación de insulina, afectándola.

*Diabetes tipo I por estreptozotocina:* Luego de ser captada a las células beta, la STZ se hidroliza en glucosa y nitrosourea. Ésta actúa como agente alquilante sobre las células beta y su ADN nuclear, destruyéndolas para generar una diabetes dependiente de insulina. También ataca el ADN mitocondrial, por lo cual además reduce el mecanismo de liberación de insulina dependiente de glucosa. El de STZ es un modelo de DM1 más estable que el de ALO.

*Modelos genéticamente inducidos:* Generalmente son inducidos en ratones, y los más empleados son los siguientes: ratones AKITA (DM1, de Japón), ratas GK (Goto-Kakisaki, resistentes a insulina, no obesas, DM2), ratas Zucker diabéticas por grasas (ZDF de USA, DM2 y obesidad por gen de leptina), ratas obesas espontáneamente hipersensibles (o SHR, hipertensa e hiperlipidémica), rata ESS (suave diabetes sin obesidad, Rosario, Argentina) y ratones diabéticos (db/db, con mutación del receptor de leptina, muy obesos a 3-4 semanas de nacidos, diabéticos a 4-8 semanas e hiperfágicos) (Kottaisamy y col. 2021).

## Dislipidemias

Las dislipidemias (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) se consideran una alteración del metabolismo lipídico regulado fundamentalmente por el ciclo de las lipoproteínas que movilizan en plasma a los triglicéridos y los ésteres de colesterol. Se caracteriza por un exceso de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y LDL-colesterol (lipoproteína de baja densidad conocida como “la fracción de colesterol malo” porque lo deposita en los vasos), o la combinación de ellos (hiperlipidemia), y de un bajo contenido de HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidad que moviliza al colesterol hacia su catabolismo hepático, y por ello es conocido como “la fracción de colesterol bueno”). Estas dislipidemias pueden ser también parte de los factores del síndrome metabólico y aparecen cuando el metabolismo lipídico se afecta. El aumento de la grasa visceral en el cuerpo humano aumenta la tasa de lipólisis, conduciendo a mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. La insulina regula tanto ese efecto como la

liberación de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina conduce al aumento en la lipólisis con el riesgo de depósito de colesterol y lípidos en las arterias. Esto genera un conjunto de complicaciones, incluyendo la disfunción endotelial, los procesos inflamatorios, la estimulación de la agregación plaquetaria, la expresión de metaloproteinasas y la trombogénesis. La genética y los factores ambientales (dietas ricas en grasas saturadas y sedentarismo) conducen a un incremento en el contenido plasmático de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL-col y VLDL-col), todos los cuales son aterogénicos. Esto dispara la acumulación de placas ateromatosas en el endotelio vascular, lo cual conduce al riesgo de enfermedad cardíaca y/o cardiovascular (angina de pecho, infarto, accidente cerebrovascular) (Van-Gaal y col. 2006). Las estrategias terapéuticas hipolipemiantes incluyen mecanismos como: inhibición de la síntesis de-novo de colesterol en el hepatocito mediante la enzima hidroximetil-glucaryl-CoaA-reductasa (HMG-CoA-reductasa); la inhibición de la lipasa del tejido adiposo, la estimulación de la lipoproteín-fosfolipasa en tejidos; la inhibición de la absorción intestinal de colesterol.

## Síndrome Metabólico

Es un conjunto de factores cardiometabólicos relacionados con resistencia a la insulina y estrés oxidativo, que se centra en la disfunción endotelial y desencadena síntomas varios y en diverso grado, como la hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, y aumentado riesgo de enfermedad cardiovascular. Se incluyen además factores como la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, inflamación, esteatosis hepática, y dislipidemia; y los pacientes tienen un riesgo constante de enfermedad cerebrovascular y cardiomiopatía isquémica en edades tempranas.

## Obesidad

La OMS define a un obeso individual como aquél que tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, siendo normal por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup> y con sobrepeso entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad se produce por un desbalance calórico entre la incorporación (alimentos y bebidas) y la pérdida calórica (ejercicio físico). El sedentarismo y una dieta inadecuada son factores causantes de la obesidad, aunque no los únicos ya que el metabolismo es un factor clave. La tasa metabólica es más baja en pacientes obesos y no cambia aun cuando pierda peso. La alteración genética podría ser causante de obesidad, cuando los genes relacionados a leptina o a su receptor, y el sistema de melanocortina han mutado. Leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que controla la ingesta de alimento y el gasto de energía en el hipotálamo. El nivel de expresión del gen ob, que codifica a la leptina, es dependiente de la cantidad de masa adiposa corporal, pero cuando muta se altera la regulación por leptina. El gen FTO (asociado a

la masa grasa y obesidad) puede contribuir a aumentar entre 3–5 kg en obesos, se desconoce su función, pero sus mutaciones se asocian a aumento del IMC y obesidad desde la niñez a la adultez. Otro origen es el de alteraciones hormonales, como el síndrome de Cushing con obesidad troncal debida a la redistribución de grasas promovida por cortisol; y el hipotiroidismo que reduce el catabolismo general (Jung y col. 2014).

Las estrategias para tratar la obesidad son diversas. Se ha intentado la supresión del apetito para reducir la ingesta, cuando el apetito está regulado a nivel neuronal y hormonal. El apetito es disparado por una señal orexigénica mediada por péptidos, como el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado a Agouti (AgRP), orexina, y ghrelina. En contraste, las señales anorexigénicas reducen la ingesta, siendo ellas la hormona melanocito-estimulante ( $\alpha$ -MSH), insulina, leptina, péptido YY3-36, obestatina, colecistoquinina (CCK), péptido *glucagon-like* (GLP), y serotonina (Jung y col. 2014). Se han aprobado medicamentos para la obesidad como orlistat, que es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, mientras otros dos intentos se retiraron del mercado posteriormente por graves efectos adversos. Uno de ellos era un bloqueante del receptor de endocannabinoides CB1 que participa en regular el centro del apetito en hipotálamo, y el otro era un inhibidor de la recaptación de 5-HT en el mismo centro. Por otra parte, se busca la actividad anti-obesidad en compuestos naturales por sus bajos efectos adversos.

## Fitoterapia de la diabetes

Es continua la búsqueda de plantas medicinales que controlen la DM en las diferentes culturas, y son varias las aceptadas internacionalmente. Entre los mecanismos principales, las plantas aportan:

- Fibras que retardan absorción de glucosa.
- Aumento de liberación de insulina, por alterar péptidos intestinales (incretinas, VIP).
- Aumento de la sensibilidad tisular a la insulina.
- Interferencia con la gluconeogénesis o con la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Además, las plantas tienen la ventaja de no producir tantos efectos adversos como los medicamentos de síntesis, especialmente menor incidencia de hipoglucemia con mareos o desvanecimientos. Sin embargo, su uso suele ser complementario a la terapéutica prescrita, y debe consultarse al médico.

## Yerba dulce (*Stevia rebaudiana* Bertoni)



Foto de Ethel Aardvark. En: [https://es.wikipedia.org/wiki/Stevia\\_rebaudiana](https://es.wikipedia.org/wiki/Stevia_rebaudiana)

Se utilizan las hojas y ramas de la *Stevia rebaudiana* (Bertoni), planta de la familia Asteraceae, que dan sabor dulce (presencia de dulcósidos y esencia). Es originaria del Paraguay y utilizada por los aborígenes pre-hispánicos. Es muy consumida en Japón y Brasil. En Paraguay se lo agrega al mate. Se agrega a alimentos como hojas pulverizadas, o se prepara infusión al 5%.

Los principios activos dulces (dulcósidos) son: rebaudósido (2-4%) y esteviósido (5-13%) que es 300 veces más dulce que el azúcar. Además, posee unos 100 compuestos, algunos de ellos con propiedades antioxidantes, entre ellos estigmasterol, taninos, ácido ascórbico, alcaloides, esteroides, saponinas, flavonoides (ácido clorogénico, kaempferol, luteolina, quercetina, apigenina, ácido cafeico), clorofila, beta-caroteno, cromo, cobalto, magnesio, hierro, potasio, fósforo, riboflavina, tiamina, zinc, beta-sitosterol, campesterol, caryophyllene, centaureidina (Carrera-Lanestosa y col. 2017).

El esteviósido es estable en medio ácido y en calor, por lo que se lo puede emplear adicionado a las comidas, ha sido aislado o sintetizado y estabilizado con ciclodextrinas como excipiente para un aditivo a infusiones y bebidas, o en golosinas reemplazando al azúcar.

**Mecanismo de acción:** A las dosis de 1 g por día el esteviósido disminuye los niveles de glucagón y la glucemia postprandial en un 18 % y las curvas de tolerancia a la sobrecarga de glucosa. Contribuye al tratamiento de la DM tipo 2 por estimular la secreción de insulina en las células beta del páncreas (Carrera-Lanestosa y col. 2017). Reduce la glucemia posprandial debido a que aumenta la captación de glucosa por los tejidos. Los glicósidos diterpenos son degradados a esteviol por la flora intestinal de diversas especies animales, incluyendo humanos, lo cual explica sus beneficios. Los glicósidos son poco absorbibles, por lo cual en plasma se alcanza una máxima concentración de 0.2 nM de esteviol, el cual es completamente absorbido por el intestino y excretado por vía renal y biliar. Hay muchos estudios preclínicos y clínicos que comprobaron la eficacia. En un modelo de ratas diabéticas debido a la administración de estreptozotocina, el tratamiento oral con el extracto acuoso de hojas de *Stevia* a dosis de 150, 200 y 250 mg/kg durante 3 semanas produjo un efecto hipoglucemiante, y luego la dosis de 250

mg/kg redujo el peso de las ratas. En otros modelos de DM con aloxano *Stevia* produjo un significativo efecto antioxidante y reducción de la hiperglucemia (Carrera-Lanestosa y col. 2017).

En pacientes de DM tipo II, que ingirieron una comida estandar con 1 g de esteviosido, se midió la glucosa sanguínea a las 4 horas, encontrando que se redujo la glucemia postprandial, lo cual sugirió que produce un efecto benéfico en el metabolismo (Gregersen y col. 2004).

A nivel cardiovascular, en pacientes con HTA moderada, 500 mg esteviósido, 3 veces/día, produjo efectos hipotensor sistólico y diastólico después de 3 meses (Chen y col. 2000). En aorta aislada demostró que su mecanismo vasodilatador es el bloqueo del influjo de calcio (Lee y col. 2001) y activación de canales de potasio (Wong y col. 2004). Demostró ser preventivo del atontamiento posterior a la isquemia cardíaca en ratas (Ragone y col. 2017).

También se encontró acción hipolipemiante, en pacientes que consumían extractos de *Stevia*, los cuales aumentaron su nivel de HDL y redujeron los niveles de colesterol, triglicéridos, y lipoproteínas de baja-densidad (LDL, VLDL) (Sharma y Mogra, 2009).

Además, actúa como antibacteriano (combate la placa dental), y como antiespasmódico intestinal, reduce el influjo de  $Ca^{2+}$  al músculo liso (Matera y col. 2012).

Por vía externa los extractos acuosos demostraron beneficios en casos de seborrea, dermatitis, eczemas y psoriasis.

**Efectos adversos:** no se han reportado.

## Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey)



Foto de Drginseng, en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Panax\\_ginseng](https://es.wikipedia.org/wiki/Panax_ginseng)

El *Panax ginseng* es una planta originaria de China, de la familia Araliaceae, siendo utilizada la raíz. Es considerada adaptogénica (ver más detalles en el capítulo respectivo).

Los principales componentes son los saponósidos triterpénicos conocidos como ginsenósidos. Sin embargo, también posee en su composición glicanos, peptidoglicanos y heteroglicanos que al ser administrados en ratas por vía intraperitoneal generan un efecto hipoglucemiante muy marcado. Entre esos glúcidos complejos se destacan los panaxanos, cuyos pesos moleculares oscilan entre 1000 y 10 millones de Daltons.

El ginseng americano (*Panax quinquefolius* L.) también tiene acción hipoglucemiante.

**Mecanismo como antidiabético:** la administración de 200 mg raíz/día durante 8 semanas a pacientes de DM tipo II reduce la glucemia post-prandial y la hemoglobina glicosilada (HbA1). Sin embargo, en pacientes euglucémicos no se produce este efecto a menos que se administre inmediatamente antes de las comidas. La actividad hipoglucemiante se atribuye a los ginsenósidos Rb1, Rg1, Re, Rg3, CEG, Rb2, CY y DPG-3-2. Estos compuestos actúan sobre las enzimas que regulan el metabolismo de la glucosa y la liberación de insulina. Los panaxanos A y B aumentan la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) hepática, la fosforilasa A y la fosfo-fructoquinasa (PFK), estimulando el consumo hepático de la glucosa. Además, el panaxano A disminuye la actividad de la G-6-fosfatasa mientras el panaxano B disminuye la actividad de la glucógeno-sintetasa, por lo cual se reduce el contenido de glucógeno hepático. También el panaxano B aumenta la producción de insulina pancreática y la sensibilidad tisular de la insulina por incrementar el número de receptores. Los panaxanos C, D y E, y otros compuestos contribuyen a la hipoglucemia. Además, la adenosina aumenta la lipogénesis y la acumulación del AMPc en los adipocitos (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Entre los ensayos clínicos, Shishtar y col. (2014) encontraron, en un meta-análisis de 16 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que el ginseng redujo significativamente la glucemia en ayunas comparada al control ( $-0.31$  mmol/L,  $p = 0.03$ ), pero no hubo cambios significativos en la insulinemia en ayunas y la HbA1 (glicosilada). Otro meta-análisis incluyó 8 ensayos que demostraron que la suplementación con ginseng mostró cambios significativos en la glucemia en ayuno ( $-0.306$  mmol/L,  $p = 0.01$ ), insulinemia postprandial ( $-2.132$  mmol/L,  $p = 0.008$ ), y HOMA-IR (*homeostatic model assessment* índice de resistencia a la insulina que se calcula como glucemia x insulinemia/405, y tiene valores normales menores a 1.96) ( $-0.397$  mmol/L,  $p = 0.006$ ) respecto al grupo control; sin diferencias en la glucemia postprandial (Chen y col. 2019).

**Mecanismo en obesidad:** cuando el ginsenósido Rb1 (10 mg/kg) se inyectó vía i.p. a ratones que llevaban una dieta rica en grasas (HFD) se redujo el peso corporal, la ingesta de alimento total y los contenidos de grasa, y de leptina y óxido nítrico hasta valores normales. En el núcleo paraventricular del hipotálamo se redujo la expresión del factor orexigénico neuropéptico Y (NPY) y aumentó el factor anorexigénico colecistoquinina (CCK). Además, los ginsenósidos contribuyen a inhibir la lipasa pancreática. La reducción del peso corporal y tejido adiposo se asocia a incrementos en la oxidación de ácidos grasos y en la actividad CPT-1 (gen involucrado en el catabolismo lipídico y en la termogénesis) en hepatocitos tratados con Rb1. El ginsenósido Rb1 puede aumentar la expresión del receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR, que participa en la sensibilidad de los tejidos a la insulina, favoreciendo la exposición de los transportadores de glucosa GLUT-4) y de su coactivador  $-1\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ), del gen CPT-1a y el de la acil-CoA oxidasa, que codifican para enzimas relacionadas a la lipólisis. Además, Rb1 redujo la expresión de los genes relacionados a la lipogénesis como SREBP1c (proteína 1c de unión al elemento regulatorio de esterol), FAS (ácido graso sintasa), ACC (acetil-CoA carboxilasa), y SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1). Además, ginsenósido Rb1 activó a la quinasa dependiente

de AMP (AMPK), induciendo la fosforilación de ACC para la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en hepatocitos de ratas obesas (Jung y col. 2014).

**Precauciones:** No consumir en caso de: mujeres embarazadas o que estén amamantando, pacientes con hipertensión o arritmias cardíacas, pacientes con trastornos nerviosos. No consumir por más de 1 mes, y descansar 2-3 semanas entre tratamientos.

**Interacciones medicamentosas:** No consumir conjuntamente con otros antidiabéticos, anticoagulantes, antidepresivos u hormonas, porque pueden potenciarse los efectos respectivos.

**Efectos adversos:** con el uso frecuente y su suspensión puede aparecer un síndrome de abuso (HTA, insomnio, erupciones, diarrea matinal), amenorrea, depresión, anorexia, edema, gastritis, náuseas.

### Arándanos (*Vaccinium myrtillus* L.)



Foto de Marek Silarsky en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Vaccinium\\_myrtillus](https://es.wikipedia.org/wiki/Vaccinium_myrtillus)

Aunque se usan las hojas y los frutos del arándano azul, familia Ericaceae, la actividad hipoglucemiante estaba originalmente descrita en las hojas. Entre sus componentes posee flavonoides (astragalina, hiperósido, quercetina, isoquercetina, meratina y avicularina), taninos catéquicos, ácidos fenólicos derivados del benzoico (ácido salicílico y gentísico) y del cinámico (ácido clorogénico), leucoantocianósidos, iridoides y sales minerales, entre ellas de cromo (Castillo García y Martínez Solis, 2016). Los frutos son ricos en antocianidinas, con propiedades antioxidantes.

**Mecanismos de acción:** la función del cromo ( $Cr^{+3}$ ) es esencial en el metabolismo de los glúcidos, porque potencia la acción de la insulina. Forma un octapéptido llamado cromomodulina, que aumenta la respuesta de los receptores de insulina, y por ello aumenta la capacidad para transportar aminoácidos y glucosa al interior de la célula, ayudando a normalizar la glucemia. Hay evidencias de que el tratamiento de los adipocitos con  $CrCl_3$  moviliza al transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática de los adipocitos. Además, el cromo es cofactor de la enzima tirosina-quinasa (Tyr-K) que traduce la señal del receptor de insulina al interior celular, por lo cual mejora la sensibilidad de los tejidos a la insulina. El cromo también actúa como

antioxidante y disminuye la degradación hepática de insulina (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

En ratas diabéticas por estreptozotocina, la administración de un extracto hidroalcohólico seco de hojas de *V. myrtillus* a 20 mg/kg redujo la glucemia en alrededor de un 26% en 2 diferentes estadios de diabetes, y demostró también propiedades hipocolesterolemiantes (Cignarella y col. 1996). En otro estudio más reciente, en ratas diabéticas por aloxano, se compararon los efectos de la administración del extracto seco de frutos de arándanos (2 g/día) con los de otro grupo tratado con glibenclamida 0.6 mg/kg (control positivo), ambos durante 4 semanas. Con arándanos se obtuvo una significativa reducción de la glucemia comparado con el control diabético y con el grupo de glibenclamida. El grupo con arándanos elevó la insulinemia, redujo los niveles de colesterol total, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos (TG), y previno la reducción del nivel de HDL-C. Glibenclamida no afectó los niveles plasmáticos de insulina, colesterol y LDL-C, mientras el nivel de proteína C reactiva fue constante en ambos grupos de tratamiento. En pruebas histológicas se encontró una significativa elevación del tamaño de los islotes pancreáticos en ambos grupos de tratamiento, demostrando en conjunto que los frutos de arándano también protegen contra la hiperglucemia y la hiperlipidemia en la diabetes (Asgary y col. 2016).

**Efecto anti-obesidad:** puede reducir la ingesta de alimento por incrementar la saciedad. Cuando se administró extracto acuoso de arándanos a ratas en el agua de bebida durante 6 días, se redujo la ingesta de alimento y la ganancia de peso. Además, en ratones con dieta rica en grasas (HFD) la bebida del extracto redujo el peso y masa de grasa corporal total, respecto al grupo con HFD sin tratar. Las antocianinas redujeron la glucemia en el grupo HFD al nivel normal, siendo el efecto anti-obesidad de éstas mayor que el de los arándanos. Además, en ratas obesas con dieta rica en arándanos mejoró la dislipidemia y provocó cambios favorables en los genes relacionados al metabolismo lipídico, redujo los niveles de triglicéridos (TG) y colesterol total en las ratas obesas, sin cambiarlos en el grupo no-obeso. Aumentó la expresión de genes PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ , y de factores de transcripción del metabolismo lipídico que estaban alterados en el tejido abdominal adiposo de las ratas obesas. En conclusion, los arándanos mejoran el metabolismo lipídico por regular a los genes relacionados (Jung y col. 2014).

**Usos:** Como antidiabético. En retinopatía diabética. En diarreas (por el contenido de taninos). En infusión al 1% o decocción 3-5% de hojas, en extracto fluido de frutos (2 g/día), extracto seco (5:1), tintura al 10%.

**Efectos adversos:** se reportaron suaves alteraciones gastrointestinales, especialmente irritación por ingesta de los frutos debido a su alto contenido de taninos.

## Poroto (*Phaseolus vulgaris* L.)



Foto de Schnooby en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Phaseolus\\_vulgaris-](https://es.wikipedia.org/wiki/Phaseolus_vulgaris-)

Esta planta de la familia Fabaceae fue utilizada antes de la comercialización de la insulina para el control de la DM, masticando en crudo el pericarpio o vaina, es decir el fruto desprovisto de semillas. En su composición posee celulosa, pectina, aminoácidos (Leu, Tyr, Arg, Lys, Trp), colina, inositol, trazas de heterósidos cianogenéticos, lectinas, flavonas, vitamina C, y sales minerales entre ellas cromo (Castillo García y Martínez Solis, 2016). Como se explicó para los arándanos, la presencia de cromo incrementa la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Por otra parte, los porotos en sí son una fuente rica de polifenoles, con potenciales beneficios en la salud humana por tener propiedades antioxidantes, antidiabéticas, antiobesidad, antiinflamatorio, antimutagénico y anticancerígeno (Ganesan y Xu, 2017). En estudios in vitro, los porotos comunes mostraron inhibición de  $\alpha$ -amilasa,  $\alpha$ -glucosidasa y dipeptidil peptidasa-IV que respectivamente metabolizan almidón y disacáridos para la absorción intestinal, y reducción de la degradación de las incretinas, todo lo cual reduce la hiperglucemia. Los componentes responsables de estos efectos parecen ser los flavonoides y sus glucósidos de delfinidina, petunidina y malvidina, antocianinas, catequinas, miricetina, 3-O-arabinósido, epicatequina, ácido vanílico, ácido siríngico y ácido O-cumárico. Estudios in vivo demostraron que los porotos conteniendo compuestos fenólicos reducen la glucemia y la hemoglobina glicosilada, y elevó la insulinemia en animales (Ganesan y Xu, 2017).

En estudios epidemiológicos asociados con la población china mostraron que la ingesta regular de porotos comunes se relaciona inversamente con el riesgo de DM tipo 2 (Villegas y col. 2008). En 56 pacientes diabéticos el consumo regular de porotos negros durante 3 meses redujo la glucemia y la hemoglobina glicosilada (Tang y col. 2008).

Por otra parte, otros estudios demostraron que el consumo de porotos 4 o más veces por semana redujeron el riesgo de enfermedad arterial coronaria (22%) y enfermedades cardiovasculares (11%), declinó el nivel de colesterol total en un 1% y el riesgo de enfermedad coronaria en un 2%, mientras la LDL se redujo en un 1%. Dos semanas de consumo regular de

porotos cocidos en pacientes con hipercolesterolemia demostró reducción significativa del colesterol total (12%) y de LDL (15%) (Winham y col. 2007).

En los últimos años, surgió el uso del extracto de semillas de *P. vulgaris* entre los denominados "bloqueadores del almidón" ya que interfieren con la degradación de los carbohidratos complejos, y por lo tanto reducen o lentifican la absorción intestinal, y reducen las calorías al favorecer la excreción de almidones. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó los efectos de un suplemento dietario conteniendo 445 mg de extracto de *Phaseolus vulgaris* el cual previamente demostró inhibir la actividad de la enzima alfa-amilasa, en 60 pacientes con sobrepeso (estable por al menos 6 meses). Se dividieron en 2 grupos homogéneos en edad, género y peso corporal, que tomaron el extracto o el placebo en una tableta por día durante 30 días consecutivos antes de una comida rica en carbohidratos. Pasado ese tiempo, los pacientes que recibieron *Phaseolus* con dieta rica en carbohidratos, de 2000 a 2200 calorías, tuvieron una reducción significativamente ( $p < 0.001$ ) mayor en el peso corporal, índice de masa muscular, masa adiposa y espesor de ese tejido, así como de las circunferencias de cintura, cadera y muslo, pero mantuvieron la masa magra, todo en comparación con el grupo placebo, demostrando que el extracto redujo la obesidad (Celleno y col. 2007). Por otra parte, se ha efectuado una comparación de 6 estudios clínicos publicados que evaluaban la efectividad del extracto de *P. vulgaris* para bajar el peso corporal, en un meta-análisis que mostró una diferencia estadísticamente no-significativa en la pérdida de peso entre los grupos de *P. vulgaris* y placebo (diferencia media de  $-1,77$  kg, con IC95% de  $-3,33$  a  $0,33$ , NS). Otro posterior meta-análisis arrojó una reducción estadísticamente significativa en la grasa corporal a favor del grupo tratado con *P. vulgaris* sobre el placebo (diferencia media de  $-1,86$  kg, IC95% de  $-3,39$  a  $-0,32$ ). La evidencia es pobre dada la heterogeneidad de los estudios (Onakpoya y col. 2011).

**Efectos adversos:** dolor abdominal, flatulencia, diarrea y cólicos.

## Canela (*Cinnamomum* spp.)



Foto de Simon A. Eugster, en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Cinnamomum\\_verum](https://es.wikipedia.org/wiki/Cinnamomum_verum)

La corteza de la canela (*Cinnamomum* spp., familia Lauraceae), y su extracto mejoran la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico. Esto es debido a que activan a los genes de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\gamma$ , cuyos blancos celulares son la lipoprotein lipasa (LPL), el transportador de glucosa GLUT4, y la acil-CoA oxidasa, en los adipocitos. En ratones C57BL/6J db/db (diabéticos genéticamente) que recibieron en bebida polvo de canela disuelto en agua, se redujo la glucemia

en ayunas, y la concentración de ácidos grasos libres, de LDL-colesterol, y de AST (aspartato aminotransferasa) debido a la activación de PPARs. En ratones ob/ob obesos por deficiencia de leptinas, el extracto de canela mejoró la sensibilidad a la insulina, la actividad locomotora estimulada por insulina y la tolerancia a la glucosa, mientras la secreción de insulina no cambió. El extracto de canela también mejora las características del síndrome metabólico. La canela actúa estimulando la acción de la insulina en tejidos, aumentando la activación de la vía de la quinasa PI3K y la tirosina fosfatasa, por lo cual se incrementa la exposición de transportadores de glucosa GLUT-4 y se favorece la oxidación tisular de la glucosa.

En un estudio clínico, 22 participantes con pre-diabetes tomaron 2 cápsulas (250 mg de extracto de corteza de canela) 2 veces por día durante 12 semanas y redujeron la presión arterial sistólica, la glucemia en ayunas, y la grasa corporal, e incrementaron la masa magra (Jung y col. 2014).

### Uva (*Vitis vinífera* L.)



Foto en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Vitis\\_vinifera](https://es.wikipedia.org/wiki/Vitis_vinifera)

El extracto de los frutos y pericarpio de esta planta de la familia Vitaceae, y el vino tinto de buena calidad poseen resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbene) en 50-100 mg/g de hollejo. Este es uno de los polifenoles con alta capacidad antioxidante del extracto de *Vitis vinífera*. El tratamiento con resveratrol aumentó la captación de glucosa por activación de la AMPK. El extracto de *V. vinífera* inhibió la actividad de la glucógeno-fosforilasa b en células HepG2. Esta enzima está involucrada en el paso limitante de la glucogenólisis, que convierte el glucógeno en glucosa-1-P y lo metaboliza. Este es un buen blanco para tratar la diabetes tipo-2 porque ésta se caracteriza por tener alto nivel de glucosa hepática. En el conjunto de mecanismos, el extracto de *V. vinífera* reduce la hiperglucemia y los altos niveles de glucosa hepática en pacientes diabéticos tipo-2 (Oyenihi y col. 2016).

## Goma Guar (*Cyamopsis tetragonoloba* L)



Foto de Tamil Nadu en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Cyamopsis\\_tetragonoloba](https://es.wikipedia.org/wiki/Cyamopsis_tetragonoloba)

Se usa el endospermo de las semillas de esta planta de la familia Fabaceae, que contiene un mucílago espeso (goma guar), compuesto por unidades de galactosa y manosa (1 a 2) denominado galactomanano (PM 220.000).

**Mecanismo de acción:** la goma-guar se usa como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes y contribuye a reducir la glucemia y la colesterolemia, debido a su contenido de fibras y galactomanano que absorben la glucosa en el intestino (Capasso y col. 2003). De esta manera, se reduce la absorción intestinal de glucosa hacia la sangre. Se evaluaron los efectos de la suplementación dietaria con gránulos de goma guar (15 g/día, dividido en 3 dosis con cada comida, durante 3 meses) en comparación con un grupo control. Todos los pacientes de DM tipo 2 fueron aleatorizados a grupo tratado (16) o control (19), y se detectó una mejoría en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en el grupo tratado en comparación con el control (Burgos y col. 1989). Otras comparaciones en meta-análisis no encontraron efecto benéfico en la obesidad (Capasso y col. 2003).

**Efectos adversos:** dolor abdominal, flatulencia, diarrea y cólicos.

**Modo de administración:** Se usa 5 gramos de semilla pulverizada cada 8 horas. Debe ingerirse con abundante agua.

**Precauciones:** No usar en caso de pacientes con obstrucción intestinal o dolor abdominal, o en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

**Interacciones medicamentosas:** al igual que con otras fibras, se puede reducir la absorción de otro medicamento que se tome conjuntamente. Se recomienda alejar la toma del medicamento, a 1 hora antes de la goma guar o 2 horas después.

## Ispagula (*Plantago ovata* Forssk.) - Llantén mayor (*Plantago major* L.)



Foto de: [https://es.wikipedia.org/wiki/Plantago\\_ovata](https://es.wikipedia.org/wiki/Plantago_ovata)

Las semillas de plantago, en varias especies de la familia Plantaginaceae, tienen acción laxante de volumen, y se estudió su actividad hipoglucemiante, basada en que aporta fibra, y así reduce la absorción intestinal de glucosa.

En ratas Wistar, a las cuales se les indujo diabetes por inyección i.p. de 100 mg/kg de aloxano, se administró extracto metanólico de la planta entera de *Plantago major* vía oral a dosis de 500 mg/kg, y se comparó con otro grupo control (+) tratado con glibenclamida, y con un grupo control negativo, diabético sin tratar. Se midió la respuesta al test de tolerancia oral a glucosa (TTOG). El extracto promovió la captación de glucosa tisular y mejoró la eficiencia para la secreción pancreática de insulina, contribuyendo a controlar la diabetes (Abud y col. 2017).

La influencia de la cascara de Ispagula sobre la glucemia postprandial se evaluó en 7 voluntarios sanos, todas mujeres de 35 a 45 años de edad. En el primer ensayo se administró 50 g de glucosa en 125 ml agua (seguido por 150 ml agua). En el ensayo 2, desarrollado una semana más tarde, las mismas mujeres recibieron 10.5 g de cáscaras de semillas de Ispagula agregada a la solución de glucosa. En ambos ensayos se tomaron muestras sanguíneas a 0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos luego de la administración y se midió la glucemia. El área bajo la curva de glucemia-tiempo en el ensayo 2 fue un 13.6% más bajo en el grupo tratado con ispagula que en el ensayo 1 ( $p < 0.05$ ). Las curvas del ensayo 1 fueron consideradas normales en 4 de los 7 voluntarios, mientras en las otras 3 había historia de prediabetes (glucemia sobre 180 mg/100 ml); antecedentes familiares de diabetes e hipoglucemia en otros 2 casos. En todos los casos, la fibra redujo la glucemia máxima y las variaciones sin aparición de hipoglucemia (Sierra Vega y col. 1999). Este estudio demuestra que la fibra es capaz de adsorber la glucosa intestinal y reducir la absorción de glucosa.

**Efectos adversos:** similares a otras fibras, diarrea, sensación de lleno estomacal o dolor.

## Aloe (*Aloe vera* L.)



Foto de Diego Delso en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Aloe\\_vera](https://es.wikipedia.org/wiki/Aloe_vera)

El extracto del jugo o acíbar de la hoja carnosa de esta planta de la familia Asphodelaceae, que se extrae por incisión de la cutícula, se utiliza como hipoglucemiante, y disminuye el nivel de triglicéridos plasmáticos. También es laxante. En contraste, la pulpa o gel es hiperglucemiante, y citoprotector en dermatología.

Los efectos agudos y crónicos del exudado o acíbar de las hojas de *Aloe barbadensis* y su principio activo amargo se estudiaron en la glucemia de ratones diabéticos por administración de aloxano. Los aloes se administraron oralmente a dosis de 500 mg/kg, mientras el principio amargo se administró por vía i.p. a 5 mg/kg. El efecto hipoglucemiante de una dosis simple oral de aloe fue insignificante, pero el del principio amargo fue significativo, importante y duró más de 24 hs, con su máxima hipoglucemia a las 8 h. En estudios crónicos, aloe se administró 2 veces por día, y el principio amargo una vez por día durante 4 días. La máxima reducción en la glucemia se observa al 5to día en ambos casos. Se adjudicó el efecto a una estimulación de la síntesis y/o la liberación de insulina desde el páncreas (Ajabnoor 1990; Sánchez y col. 2020). Además, la administración tópica de *Aloe vera* (60 mg/mL, 4 veces al día durante 3 días en gotas oftálmicas) favoreció la re-epitelización córnea en ratas Wistar diabéticas por administración de estreptozotocina con lesión por aplicación de álcali en la córnea (Atiba y col. 2015). En otros experimentos con animales genéticamente modificados demostraron que son los polisacáridos de *Aloe vera* (100 µg/g durante 3 semanas) los responsables de la reducción de la glucemia (Kim y col. 2018).

En cuanto a las evidencias clínicas, la ingesta de *Aloe vera* (300 mg, 2 veces por día durante 4 semanas) disminuyó la glucemia en ayunas en personas pre-diabéticas (Sánchez y col. 2020).

**Efectos adversos:** puede producir espasmos intestinales, diarrea y dolor abdominal; coloración de la orina.

**Precauciones:** No debe usarse por períodos de tiempo mayores a 1 o 2 semanas debido al riesgo de deshidratación. No usar en mujeres embarazadas o que estén amamantando, o en

niños pequeños. Sólo deben consumirse preparaciones oficinales de *Aloe vera* ya que la preparación requiere cuidados especiales.

### **Pezuña de vaca (*Bahuinia forficata* Link. ex *B. candicans*)**



Foto de: <https://ced.agro.uba.ar/botanicovirtual/index.php?q=node/3050>

Esta planta de la familia Fabaceae es nativa de nuestra región, y posee hojas en forma bipalmada que asemejan a la huella de una pata o pezuña de vaca, y flores blancas con aspecto de orquídea. Ha demostrado tener una interesante actividad hipoglucemiante en la infusión de las hojas.

Entre sus componentes activos, posee: beta-sitosterol, guanidina, trigonelina y flavonoides (kaempferitrina aumenta captación de glucosa en músculo de ratas, similar a insulina) (Capasso y col. 2003). Por cromatografía se identificaron rutinósidos y ramnósidos derivados de kaempferol y quercetina, los cuales se consideran marcadores quimiotaxonómicos y responsables de la actividad antioxidante. La presencia de kaempferitrina, que es un agente antidiabético, ha sido confirmada (Santos y col. 2019).

La actividad hipoglucemiante de una infusión de hojas desecadas al 20% de *Bahuinia candicans* Benth. (Leguminosae) se evaluó por vía oral en ratas normales, en las que no alteró la glucemia, y en ratas diabéticas por administración de aloxano y estreptozotocina, en las cuales redujo la glucemia en un 39% (Lemus y col. 1999). En conejos diabéticos por aloxano, 8 mg/kg del extracto crudo y el extracto butanólico redujeron la glucemia y la glucosuria, aumentando el metabolismo periférico de glucosa (Fuentes y col. 2004). En otra especie, *Bahuinia holophylla* (Bong.) Steud. (Fabaceae), también empleada tradicionalmente para tratar la diabetes, se evaluó el efecto de un extracto (200 o 400 mg/kg) administrado durante 14 días a ratones diabéticos por estreptozotocina. Se estimó la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a insulina, la expresión de proteínas, y la inhibición de la glucosidasa intestinal. La dosis de 400 mg/kg del extracto redujo la glucemia (desde 468 a 269 mg/dL en promedio en ratones diabéticos), mejoró la tolerancia a la glucosa, disminuyó los niveles de colesterol y triglicéridos, e incrementó la expresión del mRNA de proteínas involucradas en la glucogénesis en hígado y músculo (síntesis de glucógeno), tal como PI3-K/Akt, GS (glucógeno-sintasa), GSK3- $\beta$  (ser-9), AMPK y el transportador de glucosa GLUT-4. La actividad de maltasa intestinal fue inhibida tanto in vitro (CI50: 43.0  $\mu$ g/mL para el extracto, mostrando más potencia que la acarbosa cuya CI50 fue de 516.4  $\mu$ g/mL) como in vivo.

Los resultados mostraron que el efecto hipoglucémico se asoció a la estimulación de la glucogenogénesis, y a la inhibición de la gluconeogénesis y de la absorción intestinal de glucosa, sin aumentar la insulinemia basal (De Paula Camaforte y col. 2019).

Otro estudio evaluó los efectos del extracto comercial de la especie *Bauhinia forficata* en ratas expuestas a bisfenol A (BPA, un material de industria alimenticia) midiendo el estado hepático antioxidante y la capacidad de almacenamiento de glucógeno. *B. forficata* redujo la glucemia previamente elevada por BPA, y previno la temprana hiperglucemia en el test de tolerancia a la glucosa. Este efecto se relacionó a que mientras BPA redujo los depósitos hepáticos de glucógeno, *B. forficata* contribuyó a su recuperación. Además, BPA y *B. forficata* elevaron los niveles de triglicéridos y VLDL-colesterol, y redujeron las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol. BPA aumentó los niveles hepáticos de malondialdehído y redujo la actividad de catalasa, sugiriendo que indujo estrés oxidativo hepático. Por el contrario, *B. forficata* redujo la concentración de malondialdehído sin interferir con la actividad de catalasa; por lo cual su efecto se debe a una actividad antioxidante atribuida al contenido de flavonoides (kaempferol y miricetina). Por ello, *B. forficata* demostró que sus propiedades hipoglucemiantes y antioxidantes son capaces de reducir el efecto diabético de BPA (Pibafo y col. 2019).

En un estudio clínico aleatorizado paralelo profiláctico terapéutico fase II en 30 pacientes, diabéticos de entre 40 y 70 años, de ambos sexos, sólo controlados con hipoglicemiantes orales, tomaron durante 5 meses de 1,5 a 2 gotas tintura/Kg o 2 tazas de infusión dividido en 3 dosis, media hora antes de las comidas principales. El estudio se realizó para aprobar un producto comercial a base del extracto de *B. forficata*, observándose una mejoría importante en los pacientes diabéticos en cuanto a su glucemia y disminución parcial o total de la microalbuminuria. En otro estudio clínico piloto de *Bauhinia forficata* en 10 pacientes, con edad promedio 54.3; índice de masa corporal (IMC) anormal con 100% de sobrepeso y obesidad morbosa, con diagnóstico de diabetes de 6.5 años, glucosurias positivas en 5 de ellos, albuminuria en 6, HbA1c promedio de 9.7%, todos con insuficiencia renal crónica (IRC). Posteriormente a las 16 semanas de atención suministrando una taza 120 mL de *Bauhinia forficata* en las mañanas después del desayuno y otra taza después del almuerzo, se obtuvo una mejoría general en los pacientes, con 7 de ellos alcanzando glucosuria 0, albuminuria entre 0 y menos del 50% de la original, HbA1c: 7.4%; mejoría en IRC y eliminación de los edemas de miembros inferiores. Ninguno de los pacientes dejó de utilizar su tratamiento convencional, ya sea sulfonilurea, metformina o insulina. La HbA1c disminuyó en forma global en el 23.7% de los pacientes. En otro estudio clínico, 25 pacientes de DM tipo 2 (edad promedio 62 años) se reclutaron, sin grupo control, para evaluar los efectos de la infusión 0.4% de *Bauhinia forficata* en los perfiles lipídicos, al beber 200 mL de té 2 veces al día durante 3 meses. Se observó disminución significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol total de 48 y 17 mg/dL, respectivamente. Por todo esto, el consumo de *B. forficata* puede ayudar a mejorar la glucemia y el perfil lipídico en pacientes diabéticos o de síndrome metabólico (Cordova Mariángel y col. 2019).

**Usos:** en Diabetes tipo II, antidiarreico, antibacteriano, diurético, antiinflamatorio, antioxidante, e hipocolesterolemia.

**Modo de administración:** infusión al 2% (2-3 tazas/día)

**Efectos Adversos:** el uso por largos períodos puede producir bocio e hipotiroidismo (inhibe la peroxidasa).

**Precauciones:** No usar en caso de mujeres embarazadas o que estén amamantando. Pacientes con hipotiroidismo. Niños pequeños.

### Carqueja (*Baccharis trimera* Less., *B. genistelloides*)



Foto de Matheus Hidalgo, en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Baccharis\\_trimera](https://es.wikipedia.org/wiki/Baccharis_trimera)

Esta planta originaria de Brasil, de la familia Asteraceae, contiene en sus hojas compuestos fenólicos como ácido cafeico y clorogénico y sus derivados, flavonoides (apigenina, luteolina, diosmetina, quercetina, hispidulina y genkwanina entre otros) y derivados triterpénicos del ácido oleánico y clerodanos.

**Usos:** interno como hipoglucemiante, colerético, colagogo. Por vía externa: en heridas y ulceraciones. Para reducir la glucemia y colesterol se prepara infusión de hojas o decocción de tallos. En personas normoglucémicas el extracto acuoso redujo la glucemia.

**Mecanismos:** En ratas diabéticas por aloxano la infusión al 5% durante 6 días redujo glucemia de 309 a 87 mg/dL. Se evaluó la administración oral del extracto crudo y las fracciones n-butanólica y acuosa residual de *Baccharis articulata* (Lam.) en los niveles de glucemia, secreción de insulina, y contenido de glucógeno en hígado y músculo, así como la acción in vitro en la actividad intestinal de disacaridasa y la glicación de albumina. Se redujo la glucemia con el extracto, y la fracción n-butanólica rica en flavonoides estimuló la secreción de insulina, exhibiendo un índice insulinogénico similar al de glipizida. Además, esta fracción aumentó el contenido de glucógeno en hígado y músculo. In vitro se inhibió la actividad de maltasa y la formación de productos de glicación avanzada. Los resultados demostraron que *B. articulata* exhibe una actividad significativa antihiper glucemiante y secretagoga de insulina, con potencial acción anti-diabética (Kappel y col. 2012).

Por otra parte, en un estudio se investigó el efecto del extracto hidroetanólico de *B. trimera* en la prevención del estrés oxidativo (redox) inducido por la diabetes y sus propiedades hipoglucemiantes. Se trataron 48 ratas hembra en 6 grupos: C (control), C600 (control + extracto

600 mg/kg), C1200 (control + extracto 1200 mg/kg), D (diabético por aloxano), D600 (diabético + 600 mg/kg extracto), y D1200 (diabético + 1200 mg/kg extracto). El modelo de diabetes (tipo 1) presentó hiperglucemia y reducción en la insulínemia y en el peso corporal. Después de 7 días de tratamientos, el grupo D mostró cambios bioquímicos en plasma, tal que elevó urea, triglicéridos, alanina-aminotransferasa (ALT), y aspartato-aminotransferasa (AST), y carbonil proteínas. Respecto a las enzimas antioxidantes, en D aumentó la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) pero se redujo las de catalasa y glutatión-peroxidasa, lo cual mostró que la diabetes generó daño oxidativo con aumento de ROS (especialmente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), lo cual genera las consecuencias típicas a nivel endotelial. Esas alteraciones enzimáticas se visualizan desde su mRNA, por lo cual ocurren a nivel génico. El tratamiento de las ratas diabéticas con el extracto de *B. trimera* resultó en una mejoría del perfil glucémico y la función hepática, disminuyó el daño oxidativo, y mejoró la expresión del mRNA de las enzimas antioxidantes, demostrando el efecto protector del extracto hidroetanólico de *B. trimera* contra las consecuencias de la diabetes (do Nascimento Kaut y col. 2018).

**Precauciones:** No usar en caso de mujeres embarazadas (es abortivo y útero-tónico), mujeres que estén amamantando, pacientes medicados con otros antihipertensivos (potencia la hipotensión), pacientes con litiasis o coleditiasis.

### Sarandí blanco (*Phyllanthus sellowianus* Klotzsch)



Foto en: <http://terranostra-terranostra.blogspot.com/2009/12/sarandi-blanco-phyllanthus-sellowianus.html>.

La corteza y tallos jóvenes, además de las hojas, de esta especie vegetal de la familia Phyllantaceae son ampliamente utilizadas en medicina popular como hipoglucemiante y diurética. El phyllantol (alcaloide) es el compuesto responsable de la actividad hipoglucemiante de la infusión de las partes aéreas, pero también posee flavonoides que contribuyen al efecto.

En modelos de diabetes por estreptozotocina en ratas, una infusión al 5% durante 26 días del extracto de sarandí redujo la glucemia. En modelos de ratones diabéticos, dosis crónicas de 200 mg/kg del extracto dieron hipoglucemia comparable a la de la dosis de 10 mg/kg de glibenclamida. Se evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del "sarandí blanco"

utilizando ratones genéticamente modificados C57BL/Ks db/m (desarrollan una lenta diabetes) en condiciones normales, o tratados con sobrecarga de glucosa y con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg i.p). Con el extracto a 0,5 y 5 mg/kg, los animales normales tuvieron leve reducción de la glucemia, los de sobrecarga de glucosa la normalizaron, y en los diabéticos la glucemia se mantuvo en los rangos normales. Los resultados demostraron el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del "sarandí blanco" (Navarro y col. 2004). En otro estudio en ratones hiperglucémicos por estreptozotocina se evaluó el efecto hipoglucémico de las fracciones obtenidas de la corteza de *P. sellowianus* mediante el fraccionamiento bioquímico. El extracto acuoso se particionó con diclorometano y butanol rindiendo las respectivas fracciones A, D y B. Las fracciones B y A, se administraron a la dosis de 200 mg/kg vía oral, y redujeron la glucemia a las 6 y 9 h, mientras la fracción D fue inefectiva. La reducción en la glucemia obtenida con las fracciones B y A fue similar a la observada con glibenclamida (10 mg/kg) la cual fue usada como referencia de droga hipoglucemiante. El análisis fitoquímico de fracciones B y A reveló la presencia de flavonoides, de los cuales rutina e isoquercitrina fueron los mayores constituyentes (Hnatyszyn y col. 2002).

**Preparación:** Infusión: al 1% de las hojas, beber 1 taza 3 veces al día. Cocimiento: (al 2%) 20 gramos en 1 litro de agua, beber 1 taza 3 veces al día. Tintura madre de Sarandí: 30 gotas 3 veces al día.

**Precauciones:** Posible sinergismo con drogas hipoglucemiantes. Evitar el uso en embarazo y lactancia.

### Noni (*Morinda citrifolia* L.)



Foto en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Morinda\\_citrifolia](https://es.wikipedia.org/wiki/Morinda_citrifolia)

Esta planta de la familia Rubiaceae es nativa del Sudeste de Asia, y crece desde la India al este de la Polinesia desde donde se cree que ha difundido al Caribe, México y Sud América. La fruta es la parte empleada, y está compuesta por un 90% de agua y 10% de materia seca, que contiene sólidos solubles de los cuales el 5% son azúcares reductores (fructosa y glucosa) y 1.3% de sacarosa. El resto de los sólidos es proteína y fibra dietaria. En 2010, la Comisión Europea aprobó la fruta "noni" en puré como un nuevo ingrediente alimenticio (Almeida y col. 2019).

La vitamina C es el principal componente de las frutas, además posee vitamina A, niacina, manganeso, selenio, y el iridoide deacetilasperulosídico. La extracción del jugo se hace directamente por expresión de los frutos, produce un jugo liviano y coloreado con alto contenido de azúcar y baja acidez, proceso en el cual no sufre envejecimiento natural ni fermentación. El jugo natural también fluye desde la fruta en reposo, para beber. Industrialmente, el extracto se fermenta y pasteuriza. El polvo de noni es producido a partir de la fruta sin semillas, o desde el jugo por evaporación (Almeida y col. 2019).

**Propiedades hipoglucemiantes:** en ratas diabéticas por estreptozotocina se administró el jugo fermentado a dosis de 2 mL/kg 2 veces al día, con una caída significativa en la glucemia y en el peso después de 20 días. Además, redujo el daño hepático propio de la diabetes. Dado que la insulina reduce la gluconeogénesis por modular a factores de transcripción como el FoxO1, se evaluó si el jugo fermentado de noni afecta al metabolismo de la glucosa via fosforilación de FoxO1 en ratones expuestos a una dieta rica en grasas y jugo de noni durante 12 semanas. El jugo de noni actuó por inhibición de la expresión del mRNA del FoxO1 hepático, causando con ello hipoglucemia y reducción del peso y mejoría del metabolismo de la glucosa en dietas ricas en grasa. En un ensayo clínico con 20 pacientes diabéticos tipo 2 tratados con jugo de noni durante 8 semanas, se redujo la glucemia levemente, y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Por ello, es útil como aditivo para la dieta de pacientes diabéticos. Entre los componentes, las antraquinonas mostraron un potencial insulino mimético para mejorar la captación de glucosa a través de la activación de AMPK (proteínquinasa activada por adenosina monofosfato). Además, la fruta de noni posee antioxidantes naturales (Almeida y col. 2019).

**En obesidad:** se evaluaron los efectos del extracto seco de hojas de *M. citrifolia* en ratas con un modelo de obesidad asociado al síndrome metabólico (SM), obteniendo que las ratas tratadas con noni redujeron su peso respecto al control de SM. Además, la suplementación con sacarosa al extracto de noni administrado a otro grupo de ratas redujo mucho el nivel de TG respecto al control de SM sin tratar, además de reducir la grasa abdominal asociada con el alto contenido de adiponectina en el tejido adiposo. En otro estudio, el extracto etanólico de noni redujo el contenido lipídico en sangre y en materia fecal, los niveles de insulina y leptina y la adiposidad en ratas tratadas con una dieta rica en grasas durante 9 semanas. En resumen, noni generó mejoras en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Además, el jugo redujo los efectos de la dislipidemia causada por estrés oxidativo atribuido a fumar cigarrillos, en 132 adultos en un estudio clínico que tomaron diariamente hasta 188 mL de jugo de noni. Los tratados con noni experimentaron alta reducción de los niveles de colesterol, LDL, triglicéridos, y homocisteína, así como elevación de los niveles de HDL-colesterol (Almeida y col. 2019).

**Acción cardiovascular y gastrointestinal:** Gilani y col. (2010) evaluaron la acción antispasmodica, vasodilatadora, y cardiosupresora del extracto acuoso de raíz de *M. citrifolia* en células aisladas en cultivo de yeyuno de conejo, aorta de rata y conejo, y aurícula de cobayo. Los resultados mostraron efecto vasodilatador y espasmolítico, con reducción de las contracciones espontáneas del yeyuno y de la aurícula, así como inhibición del inotropismo auricular. En aorta, el extracto relajó la contracción inducida por el agonista alfa-adrenérgico

fenilefrina. Estos resultados dan base al uso del extracto de *M. citrifolia* en el tratamiento de la diarrea y la hipertension, y sugieren que todos estos efectos del extracto son mediados posiblemente a través del bloqueo de los canales de calcio voltaje-dependiente.

### Graviola o guanábano (*Annona muricata*)



Foto de Tom Rulkens en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Annona\\_muricata](https://es.wikipedia.org/wiki/Annona_muricata)

La graviola o guanábana se conoce desde el Perú prehispánico, es oriundo de Norte y Sudamérica, de la familia Annonaceae. Se ha usado tradicionalmente en casos de diabetes, raquitismo, catarros, indigestión y parasitosis intestinal por sus propiedades astringentes, depurativas y digestivas. Se usan la corteza, raíz, hojas y frutos. Entre sus fitoconstituyentes se incluyen alcaloides, megastigmanos, flavonoides, triglicósidos, fenoles, ciclopéptidos y aceites esenciales, pero es rica en acetogenina. Los alcaloides demostraron acción antidepresiva, las acetogeninas llamadas anomuricina A, B y C, annomutacina, annopentacina, y otros derivados, demostraron acción anticancerígena en células aisladas de pulmón, mama y colon, con mecanismos inhibitorios contra el complejo I mitocondrial (NADH: ubiquinona oxidoreductasa). También a altas dosis los extractos significativamente suprimieron la expresión de los autacoides pro-inflamatorios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en el tejido, explicando su actividad anti-artrítica porque contribuye a la supresión de citoquinas pro-inflamatorias. En África se emplea para tratar convulsiones, y a 100 y 300 mg/kg significativamente redujo la incidencia y mortalidad por convulsiones tónicas y clónicas (Moghadamtousi y col. 2015).

**Acciones metabólicas:** Un estudio investigó la actividad del extracto metanólico de hojas de *A. muricata* (100 mg/kg) administrado por inyección intraperitoneal durante 2 semanas en ratas diabéticas por estreptozotocina, lo cual redujo la glucemia desde 21.64 a 4.22 mmol/L. La misma dosis del extracto redujo significativamente el nivel de colesterol total, de LDL-colesterol, de TG y de VLDL-colesterol (Adeyemi y col. 2008). La actividad antidiabética fue explicada por sus acciones antioxidante y de protección de las células  $\beta$ -pancreáticas, a las que ayudó a regenerar (Florence y col. 2014). El extracto etanólico de la corteza también demostró propiedades

antidiabéticas e hipolipidémicas en ratas diabéticas por aloxano. En las semillas y hojas se encontraron enzimas antioxidantes, incluyendo catalasa y superóxido dismutasa (SOD), y antioxidantes no-enzimáticos, incluyendo vitaminas C y E, mientras el extracto de corteza causó una reducción en la peroxidación lipídica en hígado y cerebro. También se observaron propiedades antihipertensivas en el extracto acuoso de las hojas, ya que al administrarlo en ratas normotensas produjo hipotensión dependiente de la dosis, sin cambios en la frecuencia cardíaca, sugiriéndose un efecto antagonista del influjo de calcio vascular (Moghadamtousi y col. 2015).

### Guayaba (*Psidium guajava* L.)



Foto en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Psidium\\_guajava](https://es.wikipedia.org/wiki/Psidium_guajava)

Esta planta de la familia Myrtaceae posee frutos muy apreciados en Perú, Colombia y Ecuador. Las hojas son empleadas por su gran contenido en polifenoles, con acciones antibacterianas, gastrointestinales y antidiabéticas.

**Mecanismos:** el extracto de hojas inhibe la formación de productos de glicación avanzada, debido principalmente a la presencia de ácido gálico, catequina y quercetina. Además, otros flavonoides inhibieron la actividad de enzimas intestinales sucrasa, maltasa,  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa, esta última debido a sinergismo entre polifenoles y polisacáridos. El extracto etanólico inhibió a la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (PDP4) por la presencia de glicósidos flavonoles. Quercetina también inhibió la captación de glucosa en hígado. En estudios celulares, el extracto de guayaba mejoró la expresión y fosforilación de proteínas relacionadas a la señal de insulina, promovió la síntesis de glucógeno y las vías de glucólisis. Estos mecanismos dan base a que el extracto de guayaba mejora la resistencia a la insulina en los hepatocitos.

En conejos con dieta rica en grasas, el extracto de hojas de guayaba redujo el nivel de colesterol plasmático, aumentó el HDL, y redujo el LDL y la hiperglucemia. Además, redujo el estrés oxidativo inducido por hipercolesterolemia en ratas. Por otra parte, en ratas diabéticas por aloxano o por estreptozotocina el extracto etanólico de hojas desarrolló hipoglucemia y reducción

de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos, mientras aumentó el nivel de HDL después de 21 días de tratamiento.

A nivel odontológico, los extractos de guayaba atenúan la formación y adherencia de la placa dental en parte por efectos antibacterianos de taninos y flavonoides, con efectos favorables analgésicos y antiinflamatorios benéficos en la enfermedad periodontal.

A nivel gastrointestinal, guayaba protege al estómago contra la ulceración debido a que inhibe las lesiones, reduce el volumen secretorio gástrico y la secreción ácida, y eleva el pH gástrico, atribuido a los flavonoides. En ratones se investigó el efecto antidiarreico, que se relacionó a la inhibición del tránsito intestinal y la demora del vaciamiento gástrico, y en parte al efecto antimicrobiano. En conejos se encontró que el efecto antiespasmódico se debe a la inhibición de los canales de calcio y de su influjo al músculo liso intestinal. También se comprobó efecto antihepatotóxico, con reducción de las enzimas y transaminasas. Se atribuye a la quercetina, como principal principio activo, que puede restaurar la capacidad de absorción de la mucosa intestinal y acelerar el movimiento del intestino (Díaz de Cerio y col. 2017).

**Usos:** en diabetes, hiperlipidemia, síndrome de colon irritable

**Efectos adversos:** mareos, molestias estomacales, temblor de piernas.

**Precauciones:** evitar en diarrea persistente por más de 3 días, embarazo y lactancia, estreñimiento, hematoquecia (sangrado rectal), hipersensibilidad a la fórmula, melena (heces negras y viscosas por la presencia de sangre en ellas), niños menores de 8 años, obstrucción intestinal.

## Plantas hipolipemiantes

Recordemos que el colesterol del organismo proviene de la absorción intestinal (al igual que los triglicéridos, TG) y de su síntesis *de novo* hepática, y que las lipoproteínas regulan su disponibilidad hacia los tejidos y al hígado en un balance finamente regulado por enzimas y cofactores de reconocimiento (apolipoproteínas). Los mecanismos básicos que se han identificado como blanco de los principios activos de diversas plantas medicinales son algunos de los siguientes:

- Inhibición de la síntesis *de novo* de colesterol en el hígado (inhibición de la HMG-CoA-reductasa), lo cual reduce la liberación de VLDL-col a plasma y estimula la expresión de los receptores de LDL hepáticos que lo captan, y así reducen su nivel plasmático.
- Aumento de la degradación de TG por estimulación de la lipasa en el tejido adiposo, lo cual provoca reducción de las lipoproteínas ricas en TG (LDL y VLDL plasmáticas).
- Aumento del nivel de HDL-colesterol en plasma, que es la vía de remover colesterol del endotelio y conducirlo a su degradación hepática, en parte por inhibición de la lipoproteín- lipasa del endotelio arteriolar en tejidos.
- Aumento de la excreción biliar de ácidos biliares, a veces por adsorción intestinal de los mismos, lo cual estimula al hepatocito a convertir colesterol en nuevos ácidos biliares, y a inducir

la expresión de los receptores de LDL hepáticos que lo captan, disminuyendo así el nivel plasmático de LDL-colesterol.

- Inhibición de la absorción intestinal de colesterol.

### **Alcaucil, alcachofa, cynara (*Cynara scolymus* L.)**



Foto de F. Lopez Anido, UNR en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Cynara\\_scolymus](https://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus)

Las hojas de esta planta de la familia Asteraceae se usan como colerético, diurético e hipolipidémico.

Contiene 1% de derivados del ácido cafeico (cinarina, ácido clorogénico), 1% flavonoides (apigenina, luteolina), esencias y lactonas sesquiterpénicas (Capasso y col. 2003).

**Mecanismo:** Inhibe la oxidación del LDL-colesterol, liberando ésteres de colesterilo (EC) hacia los tejidos, inhibe la incorporación de acetato, reduce la síntesis *de novo* de colesterol (inhibe a la enzima hidroximetilglutaril-Co A-reductasa [HMGCoA-reductasa] que cataliza la síntesis de colesterol hepática) (Capasso y col. 2003). En consecuencia, reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos (TG), y esos mecanismos de atribuyen mayormente a la cinarina. Además, el extracto de *Cynara* inhibe a las fosfodiesterasas (PDEs), que juegan un rol en la regulación de AMPc y GMPc y sus vías, en sus componentes flavonas luteolina y ácido 3,4-dicafeoilquínico. Los inhibidores de PDE producen efectos anti-inflamatorios, vasodilatadores y antitrombóticos (Röhrig y col. 2017). Por ello, el consumo de productos inhibidores de PDE puede reducir el riesgo cardiovascular. Además, el extracto de *Cynara* demostró propiedades antioxidantes. Un estudio evaluó el efecto de los extractos acuoso y etanólico de alcaucil sobre el estrés oxidativo intracelular estimulado por mediadores inflamatorios (TNF-alfa y lipopolisacáridos, LPS) y la formación de LDL-colesterol oxidado (ox-LDL) en células endoteliales y monocitos. El estrés oxidativo refleja la producción intracelular de las especies reactivas de oxígeno (ROS) medido a través de la oxidación de 2',7'-diclorofluoresceina hidrogenada (DCFH) a 2',7'-diclorofluoresceina (DCF) que emite fluorescencia. Los 2 extractos de *Cynara* inhibieron la producción de ROS basal y estimulada en las células endoteliales y monocitos en un modo dosis-dependiente. El extracto etanólico (50 µg/ml) redujo la producción de ROS intracelular inducida por ox-LDL en un 60% en endotelio y 76% en monocitos, mientras el extracto acuoso (50 µg/ml) la

redujo en un 43%. Las concentraciones efectivas (25-100 µg/ml) fueron menores a las citotóxicas (1 mg/ml), y por lo tanto los extractos fueron efectivos como preventivos contra el estrés oxidativo inducido por mediadores inflamatorios y seguros, reduciendo la oxidación del LDL-colesterol (Zapolska y col. 2002).

Una comparación en meta-análisis de 10 ensayos clínicos, controlados aleatorizados sugirió que la administración de extracto de *Cynara* tuvo efecto reductor sobre la circunferencia de cintura (media de -1.11 cm,  $p < 0.05$ ), pero no tuvo efectos en el peso ni en el índice de masa corporal. Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró que sí redujo el peso en pacientes hipertensos (Hemati y col. 2021). Además, los efectos antidiabéticos se están evaluando actualmente en un ensayo clínico de fase 3, así como los mecanismos de hipoglucemia, en un tratamiento de 12 semanas con un extracto estandarizado de *Cynara scolymus* en pacientes de DM tipo 2 en comparación con placebo, que tendrá su finalización en 2022. El efecto antidiabético se atribuyó a la presencia de ácido clorogénico, luteolina y apigenina. Entre los posibles mecanismos se citan la reducción de la gluconeogénesis, el aumento de la secreción de GLP-1 y la modificación de la señal de insulina (Clinical Trials 2020). También se compararon estudios que evaluaron los efectos de *Cynara* en el perfil glucémico estudiado en 5 estudios clínicos aleatorizados, y encontraron que la administración produjo una significativa reducción de la glucemia en ayunas (-5.28 mg/dl). Sin embargo, otros índices no variaron significativamente, como la insulinemia en ayunas (-0.45 µUI/dl;  $p = 0.20$ ), o la hemoglobina glicosilada (HbA1c, -0.09,  $p = 0.09$ ), concluyendo que es más efectivo en la reducción en un modelo de resistencia a insulina (-0.52) que en la suplementación (Jalili y col. 2020).



**Dosis:** 4 - 9 g hojas/ día, en extracto fluido 1:2 (3-8 ml) o 640 mg extracto 3 veces/día.

**Efectos adversos:** dermatitis de contacto (cruzada con manzanilla, caléndula, tanacetum).

**Usos:** hipolipemiente, colerético, colagogo y protector hepático.

## Ajo (*Allium sativum* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Allium>

El bulbo o fruto del ajo, perteneciente a la familia Liliaceae, disminuye el nivel de colesterol total, aumenta el HDL-colesterol y disminuye el nivel de LDL-colesterol. La comisión E Germana avala su uso como hipolipemiante. Además, es antihipertensivo, vasodilatador y antiagregante plaquetario.

**Mecanismos:** Inhibe la biosíntesis de colesterol hepática (HMGCoA-reductasa) por lo cual reduce la concentración de LDL y colesterol total. Aumenta la actividad de lipasa de adipocitos (reduce la concentración plasmática de TG). Aumenta los niveles plasmáticos de HDL.

Se emplea fresco o desecado, en dosis equivalente a un diente de ajo por día (600-900 mg extracto seco), además como extracto acuoso o tintura.

Sus principios activos contienen azufre y son responsables del aroma y de sus propiedades medicinales: la **aliina** (sulfóxido de (+)-S-alil-L-cisteína) es el compuesto mayoritario, presente en un 1%, y otros derivados de cisteína (**aliicina**); y contiene otros principios activos sin azufre, como péptidos, aminoácidos, adenosina y enzimas. Al romperse el bulbo se activa la enzima aliinasa, que cataliza la conversión de aliina a aliicina (compuesto inestable que se convierte en ajoene), y ácido pirúvico. La **aliicina** y el **ajoene** son los compuestos más activos como hipolipemiantes, ya que los compuestos azufrados inactivan a los grupos –SH de la HMGCoA-reductasa (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Como antiagregante plaquetario, inhibe la síntesis de tromboxano (Tx), el influjo de  $Ca^{2+}$  a la plaqueta que dispara la agregación, y la exposición de los receptores glucoproteína-IIb-IIIa que unen la plaqueta al fibrinógeno (por ajoene). Es más efectiva la forma desecada porque posee más contenido de polifenoles.

Además, el ajo posee efectos antioxidantes, antibacteriano y antimicótico. En cuanto a los mecanismos antioxidantes, en modelos de intoxicación aguda de etanol en ratas, el tratamiento con *Allium* aumentó los niveles de glutatión reducido (GSH) y ácido ascórbico comparado al grupo con etanol, disminuyó los niveles de malondialdehído (MDA) y aumentó las actividades de catalasa y glutatión-reductasa. Ajoene promueve la activación de la vía PKC-delta en el sistema de defensas antioxidantes dependiente de Nrf2, con lo cual previene la muerte celular, la depleción de GSH, y la producción de peróxido de hidrógeno (Capasso, 2013).

Un meta-análisis de 13 ensayos clínicos controlados y aleatorizados sugirió que en comparación con el placebo el tratamiento con ajo durante 8 a 24 semanas redujo los niveles de colesterol de pacientes hipercolesterolémicos en un 4 a 6%, lo cual es parecido a la reducción por restricción dietaria (5.3% a los 6 meses) pero inferior a los efectos de estatinas (17 a 32%) (Capasso y col. 2003). Esto indica que el ajo es un complemento alimenticio importante para el tratamiento farmacológico prescrito por el médico, pero no lo reemplaza.

**Posología:** 4 g ajo fresco/día (1 diente); 0.5 a 1 g de ajo desecado por día (con el 1.3% de aliina); comprimidos de 30 o 50 mg de extracto de bulbo de ajo, 1 a 2 veces por día. La efectividad se logra en tratamientos prolongados (4 a 6 meses).

**Efectos adversos:** Malestar gástrico, alergia cutánea o respiratoria, mal aliento, sudor.

**Contraindicaciones:** No usar en caso de: gastritis o úlcera. Mujeres embarazadas (evitar las dosis altas).

**Precaución:** No usar en mujeres que estén amamantando ya que puede producir un sabor desagradable en la leche materna.

**Interacciones con medicamentos:** puede aumentar el efecto de fármacos: antihipertensivos, antidiabéticos, antiagregantes (aspirina), y anticoagulantes.

## Heno griego (*Trigonella foenum-graecum* L.)



Foto en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Trigonella\\_foenum-graecum](https://es.wikipedia.org/wiki/Trigonella_foenum-graecum)

Se usan las semillas de esta planta de la familia Fabaceae, que contienen 48% fibra, 30% proteínas, 7% lípidos, flavonoides y saponinas (diosgenina y fenugreekina).

**Mecanismo:** Aumenta la excreción de ácidos biliares, por lo cual el hígado expresa más receptores para captar LDL-colesterol, y usa el colesterol (captado y de novo) para la síntesis de estos ácidos biliares. Esto reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol. Además, las saponinas complejan al colesterol en el intestino y reducen su absorción. La fibra lo adsorbe y reduce la difusión de colesterol hacia la mucosa, con lo cual contribuye a reducir la absorción.

En un reciente estudio clínico, se evaluó el efecto de *Trigonella foenum-graecum* en el manejo de la hiperglucemia e hiperlipidemia en la diabetes DM-tipo 2. Se estudiaron 114 pacientes recientemente diagnosticados de DM-tipo 2, sin complicaciones, divididos en 2 grupos: el tratado (n = 57) consumió 25 g de semillas en polvo de *Trigonella* en solución oral 2 veces por día durante 1 mes, y el grupo control positivo (n = 57) recibió metformina. Se analizó en plasma el perfil lipídico, y se encontró que al final del tratamiento el grupo tratado mostró reducción significativa del nivel de colesterol total en un 13,6% de su valor basal ( $219,1 \pm 35,5$  vs.  $189,3 \pm 29,1$ ,  $p < 0.001$ ), el nivel de triglicéridos se redujo en un 23,53% de su valor basal ( $256,1 \pm 15,4$  vs.  $195,8 \pm 82,9$ ,  $p < 0.001$ ), y el LDL-colesterol se redujo en un 23,4% respecto del basal ( $137,9 \pm 26,9$  vs.  $105,6 \pm 24,2$ ,  $p < 0.001$ ), y aumentó significativamente el nivel de HDL-colesterol en un 21,7% de su basal ( $37,8 \pm 1,5$  vs.  $48,3 \pm 11,9$ ,  $p < 0.001$ ). Todos esos efectos fueron mayores en el grupo de *Trigonella* que en el grupo de metformina. Este estudio mostró que la administración de *Trigonella* mejoró el metabolismo lipídico en DM-tipo 2 sin efectos adversos (Geberemeskel y col. 2019).

**Posología:** Se usan las semillas, 6 g/día; extracto acuoso: 2,8 g/día.

**Efectos adversos:** sensación de saciedad, náuseas, diarreas, flatulencia y alergias.

**Precauciones:** no usar en caso de mujeres embarazadas, y en pacientes medicados con hipoglucemiantes.

## Chia (*Salvia hispanica* L)



Foto de K. Ziarnek en: [https://ast.wikipedia.org/wiki/Salvia\\_hispanica](https://ast.wikipedia.org/wiki/Salvia_hispanica)

Es una planta originaria de Méjico, de la familia Lamiaceae. Los mayas y los aztecas usaban las semillas de chia en distintos preparados nutricionales y medicinales y en la preparación de ungüentos cosméticos.

**Acciones:** Es hipolipemiente por el consumo del aceite de las semillas, que contiene omega-3 y ácido  $\alpha$ -Linolénico (ALA) en 62%, ácido linoleico 20%, ácidos grasos esenciales (AGE) como EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico). También posee minerales, fibras y compuestos antioxidantes. Es hipoglucemiante y antioxidante. También tiene propiedades emolientes, antiespasmódico y laxante suave. Antiinflamatorio de las mucosas respiratorias y digestivas, Antiinflamatorio local, Expectorante.

**Mecanismos:** El organismo no puede sintetizar ALA, que es el precursor de EPA y DHA, ácidos grasos insaturados, por lo cual la ingesta de chia es un buen complemento dietario. Posee mucílagos que recubren las mucosas con una capa viscosa aliviando irritaciones digestivas, respiratorias y cutáneas. Los derivados antraquinónicos le confieren actividad laxante suave en conjunto con los mucílagos ya que estos se encuentran en baja proporción. Por otro lado, en ensayos in vitro los mucílagos han mostrado actividad hipoglucemiante.

En un estudio preclínico se analizó el posible efecto benéfico de las semillas de chia en el estrés oxidativo del ventrículo izquierdo (LV) de un modelo de ratas dislipidémicas con resistencia a la insulina provocada por alimentación con dieta rica en sacarosa (SRD) durante 3 meses. Siguiendo a ello, durante otros 3 meses la mitad de las ratas continuó con la SRD, mientras la otra mitad recibió la SRD conteniendo chia en lugar de aceite de maíz (SRD+chia). Chia mejoró o revirtió la reducción de la actividad antioxidante de las enzimas glutatión-peroxidasa,

superóxido-dismutasa (SOD) y catalasa, y mejoró los niveles de mRNA de la Mn-SOD aumentando la expresión del factor nuclear eritroide Nrf2 (nuclear-related factor 2). Además, mejoró el estado redox del glutatión, redujo ROS, y la peroxidación lipídica, normalizando el nivel del mRNA de la subunidad p47NOX. Chia normalizó la hipertensión y los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias y marcadores del estrés oxidativo. Los hallazgos muestran que la ingesta de semillas de chia mejoró el desbalance oxidativo ventricular en ratas dislipidémicas por resistencia a la insulina, con mejoría de las defensas cardíacas antioxidantes a través de la inducción de Nrf2 (Creus y col. 2020).

En una revisión de la literatura clínica para evaluar el efecto del consumo de semillas de chia, enteras o trituradas, en la prevención y/o control de factores de riesgo cardiovascular en humanos, se compararon 7 estudios con 200 pacientes en total, 6 de los 7 estudios eran aleatorizados, y 5 de ellos eran simple ciego. De los tratamientos con chia, un estudio mostró una caída significativa en la presión arterial sistólica y en los marcadores inflamatorios, sin cambios en la masa corporal, el perfil lipídico o la glucemia. En 4 estudios, hubo aumento en los niveles de ALA y EPA. En ensayos agudos se redujo la glucemia postprandial, y solo un estudio mostró una caída significativa en los triglicéridos (TG) y marcadores inflamatorios. Estos estudios fueron no concluyentes y limitados (de Souza y col. 2015). Otros estudios también arrojan resultados contradictorios en pacientes diabéticos, en los que chia contribuyó sólo a la reducción de la presión arterial. En otro ensayo con pacientes obesos de DM-tipo 2, se evaluó el efecto del consumo de chia en el peso corporal, obesidad visceral y factores de riesgo. El ensayo fue doble-ciego, aleatorizado, y controlado, con 2 grupos de 77 pacientes diabéticos (HbA1c: 6,5-8,0%; índice de masa corporal IMC: 25-40 kg/m<sup>2</sup>). Ambos grupos siguieron una dieta hipocalórica durante 6 meses, un grupo recibió 30 g/1000 kcal/día de chia, y el otro 36 g/1000 kcal/día de dieta control basada en salvado. A los 6 meses, el grupo de chia había perdido más peso que el control (1,9 ± 0,5 kg vs 0,3 ± 0,4 kg, respectivamente, p < 0.05), y había reducido más la cintura (3,5 ± 0,7 cm vs 1,1 ± 0,7 cm, respectivamente; p < 0.05). También, con chia se redujo la proteína C-reactiva en 1,1 ± 0,5 mg/L (39 ± 17% vs 7 ± 20% en control, p < 0.05), y aumentó la concentración plasmática de adiponectina en 6,5 ± 0,7%, sin cambiar en el control. Este estudio demostró el beneficio de las semillas de chia en mejorar los factores de riesgo de obesidad y mantener el control de la glucemia (Vuksan y col. 2017). Otra revisión de 12 ensayos clínicos incluyó voluntarios sanos, atletas, pacientes diabéticos, y pacientes con síndrome metabólico. La mezcla de resultados no mostró significativas diferencias excepto que en el grupo con mayores dosis de semillas de chia redujo la glucemia postprandial, redujo levemente el LDL-colesterol y la presión arterial (media de -7,14 mmHg), pero la evidencia clínica es de baja calidad estadística (Teoh y col. 2018).

**Usos:** Hiperlipidemias. Diabetes. Síndrome metabólico. Estreñimiento, gastroenteritis, estomatitis, Catarros, faringitis, bronquitis, tos seca e irritativa. Aftas bucales, heridas, conjuntivitis, vaginitis, abscesos, forúnculos, hemorroides, picaduras de insectos, dermatitis, quemaduras.

## Otros productos con propiedades hipolipemiantes

### Lecitina de soja

Se obtiene de las semillas de soja junto al aceite, y es una mezcla de glucolípidos, triglicéridos y fosfolípidos (PL, como fosfatidilcolina, PCol), fitoesteroles, tocoferoles, colina y ácidos grasos libres.

**Mecanismo:** reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol por aumentar la expresión de los receptores hepáticos de LDL. La PCol es cofactor de la enzima LCAT (lecitina-colesterol-acil transferasa) que cataliza la esterificación del colesterol en las HDL, lo cual permite removerlo del endotelio y tejidos, y conducirlo hacia el hígado. La colina participa en la síntesis de PL y de Ach (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

**Usos:** recomendada por la comisión E Germana para tratar la astenia, y en la hipercolesterolemia como complemento. Se usa en polvo o líquida, a dosis equivalente a 3,5 g de 3-fosfatidilcolina.

### Policosanol

Es una mezcla de alcoholes alifáticos, entre los cuales abunda el 1-octacosanol (60%). Se extrae de la caña de azúcar.

**Acciones:** es hipolipemiente, antioxidante, antiagregante plaquetario, anti-isquémico y antitrombótico. Reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y colesterol total, y aumenta los de HDL-colesterol, sin afectar a los TG. Parece inhibir a la HMGCo-A reductasa y estimular la expresión de receptores de LDL hepáticos, por lo cual se reduce el LDL circulante y aumenta su degradación hepática (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

El tratamiento con policosanol (20 mg/día) + aspirina produce beneficios frente a placebo + aspirina en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico reciente. En un estudio clínico se evaluaron pacientes hipertensos que sufrieron un ictus (accidente cerebrovascular, ACV) en los 30 días previos y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos que recibieron policosanol + aspirina, o placebo + aspirina, durante 6 meses. Se incluyeron 142 pacientes hipertensos de edad promedio de 66 años. El grupo con policosanol + aspirina disminuyó significativamente la puntuación del grado de ictus desde el primer chequeo intermedio, y mejoró después de 6 meses de tratamiento. El número de pacientes que mejoraron su puntuación a menos de 1 fue mayor en el grupo de policosanol + aspirina (80,3%) que en el de placebo + aspirina (8,5%) (Sánchez-López y col. 2018).

**Dosis oral:** 10 mg/día.

## Cardo mariano (*Silybum marianum*)



Foto de <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8992>

El cardo mariano, de la familia Asteraceae, contiene silimarina, y tanto ésta como el extracto se utilizan para prevenir o mejorar alteraciones oxidativas del metabolismo hepático. Además, contiene ácidos grasos insaturados como el ácido linoleico, oleico y palmítico, proteínas, esteroides (sitosterol, campesterol, estigmasterol) y los flavanolignanos. A esta última clase pertenece la silimarina, que se encontró que es una mezcla de varios compuestos de estructura similar que se denominaron silibina (la más abundante), isosilibina, silidianina, y silicristina, entre otros (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

**Mecanismos:** el efecto antioxidante de silimarina consiste en la inhibición de la producción de ROS, aumento de la capacidad antioxidante total (TAC) y de la actividad de enzimas como la superóxido-dismutasa (SOD) y la glutatión-peroxidasa (GPX), así como la reducción de los niveles de malondialdehído (MDA), todo ello produce efectos positivos en el estado metabólico (Surai, 2015).

Los efectos benéficos sobre los lípidos plasmáticos se explican por varios mecanismos:

- (i) reducción de la absorción intestinal de colesterol, con reducción de la acil-CoA-colesterol-aciltransferasa que es esencial en el metabolismo lipídico (Tajmohammadi y col. 2018);
- (ii) activación de la beta-oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias;
- (iii) efectos inhibitorios sobre factores de adipogénesis como la proteína de unión de CCAAT (C/EBP $\alpha$ ), receptor  $\gamma$  activado por proliferación de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y proteína 4 de unión de ácidos grasos (FABP4) que podrían reducir la acumulación lipídica y normalizar el perfil;
- (iv) reducir la síntesis hepática de colesterol y las concentraciones biliares de colesterol por silibina;
- (v) inhibir a la HMG-CoA-reductasa, lo cual reduce la síntesis de novo de colesterol (Vahabzadeh y col. 2018).

Además, la suplementación con silimarina reduce síntomas de la diabetes DM-tipo 2, con diversos mecanismos: (i) restaurar la función de las células  $\beta$  de Langerhans; (ii) estimular la diferenciación de precursores a células beta formadoras de insulina; y (iii) reducir los productos de glicación final avanzada.

En una comparación de 10 ensayos clínicos en meta-análisis la suplementación con silimarina en combinación con otros tratamientos redujo el colesterol total (en -25,45 mg/dl) y la LDL (en -28,25 mg/dl) e incrementó la concentración de HDL (en +4.82 mg/dl). La concentración de triglicéridos se redujo en -22,55 mg/dl, por lo cual es favorable su uso en el síndrome metabólico (Mohammadi y col. 2019).

## Plantas útiles contra la obesidad

### Garcinia o tamarindo (*Garcinia cambogia* L. o *G. Gummi-gutta* L.)



Foto de <https://www.guiadesuplementos.es/garcinia-cambogia/>.

Esta planta de origen asiático, que incluye unas 200 especies del mismo género, es conocida como garcinia, tamarindo, malabar, citrin, citri-max. La droga está constituida por la corteza desecada de los frutos, que deberán cosecharse durante la estación lluviosa (de vientos alisios) para permitir que la corteza de los mismos adquiera la mayor cantidad de principios activos. Contiene hasta 30% de ácido hidroxicitrico (HCA).

El HCA suprime la síntesis de nuevos ácidos grasos (lipogénesis), ya que inhibe a la enzima extramitocondrial ATP-citrato-liasa que cataliza la conversión de citrato a oxalacetato y acetil-coA. Esta inhibición reduce la conversión en el hígado de los hidratos de carbono de la dieta en ácidos grasos y luego triglicéridos. Además, aumenta la oxidación lipídica y reduce la ingesta de alimentos. Actúa generando saciedad, es un supresor del apetito. Además, mejora el perfil lipídico y reduce el peso, sin afectar la función mitocondrial (Castillo García y Martínez Solís, 2016). También actúa como antiulcerogénico, protector de la mucosa gástrica.

En un estudio, se compararon 8 ensayos clínicos (530 pacientes). El suplemento dietético con *Garcinia cambogia* significativamente redujo el peso en -1.34 kg promedio, índice de masa corporal IMC en -0.99 kg/m<sup>2</sup>, porcentaje de masa adiposa en -0.42% y circunferencia de cintura en -4.16 cm comparado con el grupo placebo. El análisis dosis-respuesta reveló que hay una asociación no-lineal entre la dosis de *Garcinia cambogia* y los cambios en el peso corporal (Golzarand y col. 2020). Por otra parte, se obtuvo una nueva sal potásica del HCA derivada de

*G. cambogia* (HCA-SX). Se observó una mayor biodisponibilidad de HCA-SX cuando se tomó con el estómago vacío, y exhibió liberación de serotonina dependiente de la concentración en la corteza cerebral aislada de rata, lo cual puede explicar una acción anorexígena. Se hicieron los siguientes ensayos para determinar la seguridad de HCA-SX: toxicidad aguda oral, aguda dérmica, irritación dérmica primaria, irritación ocular primaria y toxicidad crónica de 90 días, así como dos tests de mutagénesis (de Ames o de crecimiento de bacterias *Salmonella typhimurium* en medio sin arginina; y el test de linfoma en ratón). No hubo toxicidad detectada, demostrando la seguridad de HCA-SX. Además, se realizó un estudio clínico para evaluar la seguridad y eficacia de HCA-SX en un período de 8 semanas en 60 voluntarios, que recibieron una dieta de 2000 kcal/día, y participaron en un programa de 30 min de caminata en 5 días a la semana, versus una dosis oral de placebo o de 4666.7 mg HCA-SX (equivalente a 2800 mg HCA) divididos en 3 dosis iguales a tomar 30-60 min antes de las comidas. Se midieron parámetros bioquímicos a 0, 4 y 8 semanas de tratamiento. Al final, el peso corporal y el índice de masa corporal disminuyeron en un 5.4% y 5.2%, respectivamente en el grupo tratado con HCA-SX, así como se redujeron la ingesta de alimento, el colesterol total, LDL, triglicéridos y niveles de leptina sérica, mientras que aumentaron el HDL, los niveles de serotonina, y la excreción de metabolitos urinarios grasos (un biomarcador de oxidación lipídica) respecto al inicio y al placebo. No se reportaron efectos adversos, todo lo cual demostró la seguridad, biodisponibilidad y eficacia de HCA-SX en la reducción del peso (Preuss y col. 2004).

**Usos:** La garcinia se emplea por vía oral en forma de cápsulas o comprimidos, de 300 ó 500 mg, sola o asociada con otros principios activos como el tripicolinato de cromo, glucomanan, lecitina, carnitina, o cafeína. En geles o cremas reductoras se usa en proporciones que van desde el 5 al 20%.

### **Fucus (*Fucus vesiculosus* L.)**



Foto de <https://www.lineaysalud.com/salud/medicinas-alternativas/fucus-vesiculosus>

Es un alga perenne, de la familia Fucaceae, que se fija a las rocas, formando manojos de tiras acintadas. Se la reconoce fácilmente por las vesículas llenas de gas nitrógeno, en pares a ambos lados de la nervadura central. Sus nombres comunes son: fucus, encina de mar, encina marina.

**Mecanismo de acción:** contiene hasta 0,76% de yoduro y alginatos. Los alginatos absorben agua y aumentan hasta 35 veces su volumen generando sensación de saciedad. Los alginatos y el ácido algínico se utilizan en patologías digestivas, ya que actúan como laxante de volumen y protector gástrico, lo cual es potenciado por el contenido de mucílagos. Los alginatos podrían adsorber ácidos biliares y glucosa. Aumenta la lipólisis y parece mejorar el perfil lipídico plasmático. Contiene polifenoles, que son compuestos bioactivos que se encuentran en algas marinas, con potencial antihiperlipidémico, antihiper glucémico y antiinflamatorio (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Como medicación anti-obesidad no es una buena opción, dados sus efectos adversos en el eje tiroideo. Su gran contenido de yodo en un principio podría incrementar la síntesis de hormonas tiroideas aumentando el catabolismo lipídico, pero luego desencadenar hipertiroidismo o hipotiroidismo por retroalimentación negativa. Es más recomendable emplearlo en la industria farmacéutica o cosmética, una vez eliminado su contenido de yodo.

**Usos:** Coadyuvante en patologías digestivas. Como sal sódica en regímenes para adelgazar. En la industria cosmética

**Efectos adversos:** Dado el contenido de yodo por el origen marino, se activa la función tiroidea, con el riesgo de que se produzca hipotiroidismo o hipertiroidismo.

**Forma de uso:** oral 2 g (con 600 mg de polifenoles). Extracto seco: 200 a 500 mg en comprimidos ó capsulas. Tintura, gotas. Parches transdérmicos. Se usa solo o asociado con: cola de caballo, centella, vitaminas, etc. En cremas, geles, lociones para el cuerpo (5 a 10 %).

### Nuez cola (*Cola acuminata* P.Beauv., *Cola nítida*)



Foto de Accardo Filho en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Cola\\_acuminata](https://es.wikipedia.org/wiki/Cola_acuminata)

La droga está constituida por la semilla desecada de esta planta de origen africano, también llamada nuez-kola, que pertenece a la familia Malvaceae.

**Acciones farmacológicas:** es una planta rica en cafeína en sus semillas, por lo cual actúa como un estimulante central, mejora la función intelectual, estimula la actividad cardiorrespiratoria y el ritmo respiratorio. Desde el punto de vista estético en el peso corporal produce un aumento en el metabolismo y la lipólisis.

Los efectos antioxidante y antidiabético de una infusión rica en cafeína de *Cola nitida* se investigaron con modelos in vitro, ex vivo e in silico. El análisis por HPLC de la infusión reveló un contenido de cafeína de 80.08%. La infusión mostró una potente actividad antioxidante in vitro dado que atrapó significativamente los ROS en el compuesto 2,2'-difeníl-1-picrilhidrazilo (DPPH). Además, inhibió las actividades de  $\alpha$ -glucosidasa y  $\alpha$ -amilasa, lo cual es responsable de cierta actividad hipoglucemiante. En tejido hepático con daño oxidativo, la infusión aumentó las actividades de la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, y el nivel de glutatión (GSH), mientras redujo el nivel de malondialdehído (MDA). Por espectroscopía FTIR se demostró que la infusión recuperó al hígado de los metabolitos oxidados. Por análisis de masa LC-MS se encontró que la infusión restauró los metabolitos disminuidos con la generación de ácido 4-O-metilgalico, (-)-Epicatequina sulfato, L-Arginina, L-tirosina, ácido cítrico y ácido decanoico. Se afectaron varias vías metabólicas involucradas en el tejido hepático por daño oxidativo, y la infusión restauró varias de ellas. En el estudio de la toxicidad oral se obtuvo la dosis letal DL50 de 127 mg/kg. La acción de cafeína ocurrió antagonizando al receptor de adenosina tipo A2a, y se avalaron las propiedades antioxidante y antidiabético de la infusión de *C. nitida*, con cafeína como su principal constituyente (Erukainure y col. 2017).

**Contraindicaciones:** No usar en hipertensos, úlceras gastroduodenales, insomnio, embarazo, trastornos cardíacos.

**Efectos Secundarios:** Ansiedad, palpitaciones, temblores, por cafeína.

**Dosis:** Como extracto seco en dosis de 300 mg a 1500 mg por día, tintura hasta 4 ml diarios. En geles y cremas 5 a 20 %.

## Guaraná (*Paulinia cupana* Kunth.)



Foto de Anita Fortis en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Paullinia\\_cupana](https://es.wikipedia.org/wiki/Paullinia_cupana)

Se usan las semillas, desprovistas de tegumento y habitualmente tostadas y pulverizadas de esta planta originaria de Brasil, de la familia Sapindaceae. Contiene: 4 a 8% de cafeína y 8% de taninos catequinas.

**Mecanismo de acción:** Estimulante central, inhibe el receptor de adenosina tipo A1, que es inhibitorio a nivel central, especialmente en el bulbo. Por ese mecanismo produce estimulación central moderada, y en el centro del apetito actúa como anorexígeno. Combinado con mate por 45 días, resultó efectivo en reducir el apetito.

Presenta un efecto benéfico en el control del peso corporal y en el metabolismo. En un estudio se evaluó el efecto de guaraná en los genes y el micro-RNA (miRNAs) relacionados a la adipogénesis en células 3T3L1, empleando las técnicas de RT-PCR y de inmunocitoquímica. El guaraná redujo el nivel de triglicéridos en modo dosis-dependiente desde 100 a 300 µg/ml (reducción de -12%, -20%, -24% y -40%, respectivamente,  $p < 0.0001$ ). Detectaron la “up-regulation” de los genes anti-adipogénicos (Wnt10b, Wnt3a, Wnt1, Gata3 y Dlk1) y una “down-regulation” de los genes pro-adipogénicos (Cebp $\alpha$ , Ppar $\gamma$  y Creb1). Además, guaraná reprimió los reguladores de RNA (mmu-miR-27b-3p, mmu-miR-34b-5p and mmu-miR-760-5p), que contribuyeron a la “up-regulation” de sus blancos moleculares (Wnt3a, Wnt1 and Wnt10b). Adicionalmente, las células tratadas con guaraná presentaron un aumento en la translocación nuclear de  $\beta$ -catenina, todo lo cual indicó que guaraná tiene potencial anti-adipogénico debido a su capacidad para modular los miRNAs y genes relacionados a ese proceso (Lima y col. 2017). En otro estudio, se evaluó el efecto del guaraná en ratones C57BL6J que se alimentaron con dieta alta en grasa en un grupo control (HFD) y otro que recibió dosis diaria de guaraná (1 g/kg, HFD-GUA). Se midió el peso corporal, ingesta de alimento, glucemia, triglicéridos y colesterol, mientras el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y el gasto de energía (EE) se midieron por calorimetría indirecta, la expresión génica se evaluó por RT-PCR y las proteínas por western-blot. El grupo HFD-GUA redujo su peso corporal y los reservorios de tejido adiposo subcutáneo, retroperitoneal, visceral y de epidídimo, así como la glucemia y triglicéridos, sin cambios en la ingesta de alimentos y en los niveles de colesterol. Además, el grupo HFD-GUA aumentó el VO<sub>2</sub> y el EE basal, así como la expresión de los genes Pgc1 $\alpha$ , Creb1, Ampka1, Nrf1, Nrf2 y Sirt1 en músculo y grasa parda. En HFD-GUA se incrementó el mtDNA (ADN mitocondrial) en músculo versus el grupo HFD. Los resultados mostraron que el guaraná aumenta el metabolismo energético y estimula la biogénesis mitocondrial, contribuyendo a controlar el peso, aún en dieta alta en grasas (Lima y col. 2018).

**Efectos adversos:** insomnio y nerviosismo.

**Dosis:** 1-3 g/día.

**Contraindicaciones:** alergia a cafeína o a otras xantinas, pacientes con enfermedad cardiovascular grave (insuficiencia cardiaca, insuficiencia coronaria, arritmia), úlcera gastroduodenal, epilepsia, insomnio, 1er trimestre del embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

**Interacciones:** No asociar con tranquilizantes ni estimulantes (ginseng, eleuterococo, nuez de cola, café, mate, efedra, etc), ni con estrógenos ya que pueden potenciar el efecto de la cafeína.

## Té verde (*Camellia sinensis* L.)



Foto de Franz Kohler en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Camellia\\_sinensis](https://es.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis)

Las hojas frescas del árbol del té, de la familia Theaceae, contienen una alta cantidad (30-40%) de polifenoles y flavanoles de estructura monomérica, conocidos como catequinas, siendo la más abundante la epigalo-catequina-galato (EGCG). Contiene también una pequeña cantidad de una gran variedad de flavonoides como la quercetina, la miricetina, y el kaempferol; y contiene cafeína (3-4%). La EGCG tiene una alta capacidad antioxidante debida a la capacidad de atrapar radicales libres (“scavenger”), dado su potencial para deslocalizar electrones entre los anillos aromáticos y sus 8 grupos hidroxilo –OH (Legeay y col. 2015).

Se lo puede administrar como coadyudante en paciente obesos, ya que reduce el peso corporal, porque las catequinas del té actuaron in vitro inhibiendo la catecol o-metiltransferasa (COMT, enzima responsable de la degradación de la noradrenalina). Esto produce un aumento del tiempo de actuación de dicho neurotransmisor, incrementando así la termogénesis y la lipólisis u oxidación de triglicéridos y ácidos grasos (Legeay y col. 2015). La EGCG redujo la acumulación de lípidos en el hígado, y disminuyó los niveles de colesterol total y LDL- colesterol en ratas con dieta rica en grasas (HFD) alimentadas con 1% EGCG respecto al grupo HFD no tratado, y además redujo la absorción de colesterol en intestino. Además, el extracto de té verde o negro reduce la absorción de carbohidratos e inhibe la  $\alpha$ -amilasa, la  $\alpha$ -glucosidasa, los transportadores de sodio-glucosa y la lipasa pancreática (Jung y col. 2014).



En un meta-análisis de estudios clínicos de pacientes tratados con EGCG y cafeína, EGCG redujo el peso corporal y previno la ganancia después de una pérdida del peso; y el mecanismo se asoció al aumento del gasto de energía y la oxidación lipídica cuando se combinó y potenció con cafeína (Jung y col. 2014).

**Usos:** en forma de infusión al 10 o 15% (2.5 g en una taza de agua, 150 ml), 3 veces al día luego de cada comida.

## Yacón (*Smallanthus sonchifolius* [Poepp.&Ende.] H. Robinson)



Foto en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Smallanthus\\_sonchifolius](https://es.wikipedia.org/wiki/Smallanthus_sonchifolius)

Esta especie de la familia Asteraceae crece en los Andes, desde el Ecuador hasta el noroeste de la Argentina. En los últimos años se ha expandido el cultivo de yacón a Perú, Brasil, China, Japón y Nueva Zelanda.

El yacón, produce un tipo especial de raíces que se consumen crudas y frescas, son de sabor dulce y refrescante. Estas raíces comestibles no almacenan almidón, sino que acumulan sus hidratos de carbono en forma de fructooligosacáridos (FOS). Los FOS son azúcares de reserva que en el yacón se encuentran en grandes cantidades. Estructuralmente están formados por una molécula inicial de glucosa ligada a un número variable (entre 2 a 10) moléculas de fructosa unidas por enlaces  $\beta 2 \rightarrow 1$ . Los FOS de las raíces de yacón tienen hasta 10 unidades de fructosa, mientras que las inulinas tienen más de 60 unidades en la cadena. Los FOS, al igual que la inulina, son sacáridos con propiedades de fibra dietética. Debido a la presencia de enlaces  $\beta 2 \rightarrow 1$ , resisten la digestión en el tracto gastrointestinal alto. Como consecuencia entran intactos al intestino grueso, pero son cuantitativamente hidrolizados y fermentados por las bacterias sacarolíticas. La fermentación colónica produce ácido láctico y ácidos carboxílicos de cadena corta. Estos últimos han sido asociados con varias propiedades, especialmente la de mejorar la asimilación de calcio y el metabolismo de los lípidos. La ingesta de yacón facilita el crecimiento de la flora microbiana colónica, y especialmente *Lactobacillus* y *Bifidus*, a partir de la generación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) por fermentación de los FOS. Los FOS reducen la absorción de glucosa intestinal, mientras los SCFA aumentan la sensibilidad tisular a la insulina (Caetano y col. 2016; Honoré y col. 2018).

La modulación del metabolismo de los lípidos es uno de los efectos fisiológicos de los FOS, que reduce principalmente los niveles postprandiales de triglicéridos séricos en humanos y ratas, y la distribución de lípidos entre las distintas lipoproteínas (Delzenne y col., 2002). Mejora la función de células beta-pancreáticas, y la liberación de insulina. Tiene además efectos antioxidantes y antiinflamatorios, reduce la resistencia a la insulina y la ganancia de peso postmenopáusica (Caetano y col. 2016). Los fructanos como la inulina, que poseen un grado de polimerización muy alto, y se obtiene a partir de la achicoria, promueven la salud sistémica por sus efectos sobre el metabolismo lipídico, muy probablemente por modulación de la expresión

de genes de enzimas hepáticas lipogénicas, y por aumento en los niveles circulantes de incretinas y otros péptidos gastrointestinales (GIP, GLP-1, péptido YY, ghrelina) (Robertfroid, 2005). Yacón estimula la liberación de PYY y GLP-1, los cuales mejoran la glucemia post-prandial estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón en el páncreas (Caetano y col. 2016).

Honoré y col. (2018) estudiaron los efectos antiobesidad de la raíz de yacon en un modelo de rata con dieta alta en grasas (HFD). Las ratas recibieron harina de raíz de yacon (340 and 680 mg FOS/kg /día) y mostraron marcada reducción del peso, disminución de la grasa visceral, corrección del perfil lipídico y del índice aterogénico de modo dependiente de la dosis. Además, las ratas con HFD+Yacón 680 redujeron glucemia e insulinemia, mejoraron la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El mecanismo se relacionó con *downregulation* de varios factores de transcripción del adipocito incluyendo los mRNA del receptor PPAR- $\gamma$ 2, la proteína de unión a CCAAT (C/EBP- $\alpha$ ) y de proteína activadora 2 (p2). Mejoró el perfil de adipoquinas y disminuyeron los niveles de citoquinas proinflamatorias, y la infiltración de macrófagos en la grasa visceral, junto con mayor expresión de la fosforilación de la vía pAkt/Akt, incremento en los niveles de mRNA de glucagón (Gcg) y péptido PYY. Así, yacon mostró propiedades antiobesidad asociadas a la inhibición de la adipogénesis y función de la grasa visceral.

En ensayos clínicos con mujeres premenopausicas, obesas y levemente dislipidémicas, la ingesta de jarabe de yacon (0.14 g FOS/kg) durante 120 días mejoró los niveles de LDL en ayunas y la grasa visceral, y redujo la glucemia y la insulinemia. El efecto en adiposidad se perdió en un grupo de ancianos que consumieron el polvo conservado congelado de yacón, aunque se conservó la acción hipoglucemiante. Por otra parte, la administración de yacón a voluntarios sanos (6.4 g FOS/día) durante 2 semanas aceleró el tránsito colónico en un estudio controlado y doble ciego (Caetano y col. 2016).

**Usos:** diabetes, síndrome metabólico, obesidad.

**Efectos adversos:** acelera el tránsito colónico aumentando la frecuencia de defecación. Por sobredosis puede producir dolor abdominal, flatulencia y diarrea.

**Precauciones:** se recomienda conservar en lugar fresco, para evitar la hidrólisis de oligofruktanos a fructosa (la cual podría aumentar la resistencia a la insulina).

## Referencias

- Abud, M.A.; Nardello, A.L.; Torti, J.F. (2017). Hypoglycemic effect due to insulin stimulation with *Plantago major* in Wistar Rats. *Medicinal and Aromatics Plants (Los Angeles)* 6(3), 292.
- Ajabnoor, M.A. (1990). Effect of aloe on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 28(2), 215-220.
- Almeida, É.S.; de Oliveira, D.; Hotza, D. (2019) Properties and applications of *Morinda citrifolia* (Noni): a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 18(4), 883-909.

- Asgary, S.; Rafieian Kopaei, M.; Sahebkar, A.; Shamsi, F.; Goli-malekabadi, N. (2016). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of *Vaccinium myrtillus* fruit in experimentally induced diabetes (antidiabetic effect of *Vaccinium myrtillus* fruit). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 96(3), 764-768.
- Atiba, A.; Wasfy, T.; Abdo, W.; Ghoneim, A.; Kamal, T.; Shukry, M. (2015). *Aloe vera* gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clinical Ophthalmology* 9, 2019–2026.
- Burgos, M.; Calvo-Rubio, F.; Montero Pérez, J.; Campos Sánchez, L.; Barco Enríquez, C.; Ruiz Aragón, J.; Tapia Berbel, G. (1989). Use of guar gum as a supplement to the usual diet in type 2 diabetes. A long-term study. *Atención Primaria* 6 Spec (20-21), 24-30.
- Caetano, B.F.; de Moura, N.A.; Almeida, A.P.; Dias, M.C.; Sivieri, K.; Barbisan, L.F. (2016). Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) as a food supplement: health-promoting benefits of fructooligosaccharides. *Nutrients* 8(7), 436.
- Capasso, A. (2013) Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* 18(1), 690-700.
- Capasso, F.; Gracina, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Carrera-Lanestosa, A.; Moguel-Ordóñez, Y.; Segura-Campos, M. (2017). *Stevia rebaudiana* Bertoni: a natural alternative for treating diseases associated with metabolic syndrome. *Journal of Medicinal Food* 20(10), 933-943.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). Manual de Fitoterapia. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Celleno, L.; Tolaini, M.V.; D'Amore, A.; Perricone, N.V.; Preuss, H.G. (2007). A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *International Journal of Medicinal Science* 4(1), 45-52.
- Chan, P.; Tomlinson, B.; Chen, Y.; Liu, J.; Hsieh, H.; Cheng, J. (2000). A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Clinical Pharmacology* 50, 215–220.
- Chen, W.; Balan, P.; Popovich, D.G. (2019). Review of Ginseng anti-diabetic studies. *Molecules* 24(24), 4501.
- Cignarella, A.; Nastasi, M.; Cavalli, E.; Puglisi, L. (1996) Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate. *Thrombosis Research* 84, 311–322.
- \_\_\_\_ (2020) Clinical Trials, gov Identifier: NCT04233658 *Cynara scolymus* extract for treatment of diabetes mellitus. En <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233658>
- Córdova Mariángel, P.; Avello Lorca, M.; Morales Leon, F.; Fernández Rocca, P.; Villa Zapata, L.; Pastene Navarrete, E. (2019). Effects of *Bauhinia forficata* link tea on lipid profile in diabetic patients. *Journal of Medicinal Food* 22(3), 321-323.

- Creus, A.; Chicco, A.; Álvarez, S.M.; Giménez, M.S.; de Lombardo, Y.B. (2020). Dietary *Salvia hispanica* L. reduces cardiac oxidative stress of dyslipidemic insulin-resistant rats. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 45(7), 761-768.
- De Paula Camaforte, N.A.; Saldanha, L.L.; Ponce Vareda, P.M.; Rezende-Neto, J.M.; Senger, M.R.; Delgado, A.Q.; Morgan, H.J.N.; Moretti Violato, N.; Goyos Pieroni, L.; Lígia Dokkedal, A.; Silva-Júnior, F.P.; Bosqueiro, J.R. (2019). Hypoglycaemic activity of *Bauhinia holophylla* through GSK3- $\beta$  inhibition and glycogenesis activation. *Pharmaceutical Biology* 57(1), 269-279.
- Delzenne, N.; Daubioul, C.; Neyrinck, A.; Lasa, M.; Taper, H. (2002). Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *British Journal of Nutrition* 87, Suppl 2, S255–259.
- Díaz-de-Cerio, E.; Verardo, V.; Gómez-Caravaca, A.M.; Fernández-Gutiérrez, A.; Segura-Carretero, A. (2017). Health effects of *Psidium guajava* L. leaves: An overview of the last decade. *International Journal of Molecular Science* 18(4), 897.
- Erukainure, O.L., Oyeboode, O.A.; Sokhela, M.K.; Koorbanally, N.A.; Islam, M.S. (2017) Caffeine-rich infusion from *Cola nitida* (kola nut) inhibits major carbohydrate catabolic enzymes; abates redox imbalance; and modulates oxidative dysregulated metabolic pathways and metabolites in Fe<sup>2+</sup>-induced hepatic toxicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 96, 1065-1074.
- Florence, N.T.; Benoit, M.Z.; Jonas, K.; Alexandra, T.; Désiré, D.D.P.; Pierre, K.; Théophile, D. (2014) Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 151, 784–790.
- Fuentes, O.; Arancibia-Avila, P.; Alarcón, J. (2004). Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. *Fitoterapia* 75(6), 527-532.
- Ganesan, K.; Xu, B. (2017). Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and their health benefits. *International Journal of Molecular Sciences* 18(11), 2331.
- Geberemeskel G.A.; Debebe, Y.G.; Nguse, N.A. (2019). Antidiabetic effect of fenugreek seed powder solution (*Trigonella foenum-graecum* L.) on hyperlipidemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes Research* 2019, 8507453.
- Gilani, A. H.; Mandukhail, S. U. R.; Iqbal, J.; Yasinzai, M.; Aziz, N.; Khan, A.; Rehman, N.U. (2010) Antispasmodic and vasodilator activities of *Morinda citrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 10(2): 1–9.
- Golzarand, M.; Omidian, M.; Toolabi, K. (2020). Effect of *Garcinia cambogia* supplement on obesity indices: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Complementary Therapeutic and Medicine* 52, 102451.
- Gregersen, S.; Jeppesen, P.B.; Holst, J.J.; Hermansen, K. (2004). Antihyperglycemic effects of Stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 53, 73–76.
- Hemati, H.; Venkatakrisnan, K.; Yarmohammadi, S.; Moradi, M.; Reza Moravejolahkami, A.; Hadi, A.; Moradi, S.; Yosifova Aneva, I.; Hosein Farzaei, M. (2021). The effects of supplementation with *Cynara scolymus* L. on anthropometric indices: A systematic review and

- dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* 56, 2021, 102612.
- Hnatsyzyn, O.; Miño, J.; Ferraro, G.; Acevedo, C. (2002). The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice. *Phytomedicine* 9(6), 556-559.
- Honoré, S.M.; Grande, M.V.; Gomez Rojas, J.; Sánchez, S.S. (2018) *Smalanthus sonchifolius* (Yacon) flour improves visceral adiposity and metabolic parameters in high-fat-diet-fed rats. *Journal of Obesity* 2018, 5341384.
- Jalili, C.; Moradi, S.; Babaei, A.; Boozari, B.; Asbaghi, O.; Lazaridi, A.V.; Hojjati Kermani, M.A.; Miraghajani, M. (2020). Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapeutic and Medicine* 52, 102496.
- Jung, H.S.; Lim, Y.; Kim, E-K. (2014). Therapeutic phytogetic compounds for obesity and diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 15(11), 21505–21537.
- Kappel, V.D.; Pereira, D.F.; Cazarolli, L.H.; Guessser, S.M.; da Silva, C.H.; Schenkel, E.P.; Reginatto, F.H.; Silva, F.R. (2012). Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. *Molecules* 17(6), 6754-6768.
- Kim, K.; Chung, M.H.; Park, S.; Cha, J.; Baek, J.H.; Lee, S.Y.; Choi, S.Y. (2018). ER stress attenuation by *Aloe*-derived polysaccharides in the protection of pancreatic  $\beta$ -cells from free fatty acid-induced lipotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 500, 797–803.
- Kottaisamy, C.P.D., Raj, D.S., Prasanth Kumar, V. et al. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Laboratory Animal Research* 37, 23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
- Legeay, S.; Rodier, M.; Fillon, L.; Faure, S.; Clere, N. (2015). Epigallocatechin Gallate: A review of its beneficial properties to prevent metabolic syndrome. *Nutrients* 7(7), 5443-5468.
- Lee, C.; Wong, K.; Liu, J.; Chen, Y.; Cheng, J.; Chan, P. (2001). Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta Medica* 67, 196–199.
- Lemus, I.; García, R.; Delvillar, E.; Knop, G. (1999) Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytotherapy Research* 13(2), 91-94.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51, 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
- Lima, N.D.S.; Numata, E.P.; Mesquita, L.M.S.; Dias, P.H.; Vilegas, W.; Gambero, A.; Ribeiro, M.L. (2017). Modulatory effects of guarana (*Paullinia cupana*) on adipogenesis. *Nutrients* 9(6), 635.
- Lima, N.D.S.; Teixeira, L.; Gambero, A.; Ribeiro, M.L. (2018). Guarana (*Paullinia cupana*) Stimulates mitochondrial biogenesis in mice fed high-fat diet. *Nutrients* 10(2), 165.
- Matera, S.; Piersante, M.V.; Ragone, M.I.; Consolini, A.E. (2012). Sedative and antispasmodic effects of *Stevia rebaudiana* and non-competitive inhibition of intestinal contractility by stevioside. *Pharmacologyonline* 1(Special Issue), 1-8.

- Moghadamtousi, S.Z.; Fadaeinasab, M.; Nikzad, S.; Mohan, G.; Ali, H.M.; Kadir, H.A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Science* 16(7), 15625-15658.
- Mohammadi, H.; Hadi, A.; Arab, A.; Moradi, S.; Hossein Rouhani, M. (2019). Effects of silymarin supplementation on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy Research* 33(4), 871-880.
- do Nascimento Kaut, N.N.; Rabelo, A.C.S.; Araujo, G.R.; Taylor, J.G.; Silva, M.E.; Pedrosa, M.L.; Chaves, M.M.; Rossoni Jr, J.V.; Costa, D.C. (2018). *Baccharis trimera* (carqueja) improves metabolic and redox status in an experimental model of Type 1 diabetes. *Evidence Based and Complementary Alternative Medicines* 2018, 6532637.
- Navarro, M.; Coussio, J.D.; Hnatyszyn, O.; Ferraro, G.E. (2004). Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus sellowianus* ("sarandí blanco") en ratones C57BL/Ks. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 23(4), 520-523.
- Onakpoya, I.; Aldaas, S.; Terry, R.; Ernst, E. (2011). The efficacy of *Phaseolus vulgaris* as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition* 106(2), 196-202.
- Oyenihi, O.R.; Oyenihi, A.B.; Adeyanju, A.A.; Oguntibeju, O.O. (2016). Antidiabetic effects of resveratrol: the way forward in its clinical utility. *Journal of Diabetes Research* 2016, 9737483.
- Pinafo, M.S.; Benedetti, P.R.; Gaiotte, L.B.; Costa, F.G.; Schoffen, J.P.F.; Fernandes, G.S.A.; Chuffa, L.G.A.; Seiva, F.R.F. (2019). Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. *Toxicological Reports* 6, 244-252.
- Preuss, H.G.; Rao, C.V.S.; Garis, R.; Bramble, J.D.; Ohia, S.E.; Bagchi, M.; Bagchi, D. (2004). An overview of the safety and efficacy of a novel, natural (-)-hydroxycitric acid extract (HCA-SX) for weight management. *Journal of Medicine* 35(1-6), 33-48.
- Ragone, M.I.; Bonazzola, P.; Colareda, G.; Lazarte, M.L.; Bruno, F.; Consolini, A.E. (2017). Cardioprotection of stevioside on stunned rat hearts: a mechano-energetical study. *Phytomedicine* 35, 18-26.
- Robertfroid, M.B. (2005) Introducing inulin-type fructans. *British Journal of Nutrition* 93(1), 513–525.
- Röhrig, T.; Pacjuk, O.; Hernández-Huguet, S.; Körner, J.; Scherer, K.; Richling, E. (2017). Inhibition of cyclic adenosine monophosphate-specific phosphodiesterase by various food plant-derived phytotherapeutic agents. *Medicines (Basel)* 4(4), 80.
- Sánchez, M.; González-Burgos, E.; Iglesias, I.; Gómez-Serranillos, M.P. (2020). Pharmacological update properties of *Aloe Vera* and its major active constituents. *Molecules* 25(6),1324.
- Sánchez-López, J.; Fernández-Travieso, J.C.; Illnait-Ferrer, J.; Fernández-Dorta, L.; Mendoza-Castaño, S.; Mas-Ferreiro, R.; Mesa-Angarica, M.; Reyes-Suárez, P. (2018). Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardioembólico. *Revista de Neurología* 67, 331-338.

- Santos, M.; Fortunato, R.H.; Spotorno, V.G. (2019). Analysis of flavonoid glycosides with potential medicinal properties on *Bauhinia uruguayensis* and *Bauhinia forficata* subspecies *pruinosa*. *Natural Product Research* 33(17), 2574-2578.
- Sharma, N.; Mogra, R. (2009). Effect of *Stevia* extract intervention on lipid profile. *Ethno Medicine* 3, 137–140.
- Shishtar, E.; Sievenpiper, J.L.; Djedovic, V.; Cozma, A.I.; Ha, V.; Jayalath, V.H.; Jenkins, D.J.; Meija, S.B.; de Souza, R.J.; Jovanovski, E.; et al. (2014) The effect of ginseng (the genus *Panax*) on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PLoS ONE* 9, e107391.
- Sierra Vega, M.; Calle Pardo, A.P.; Fernández Martínez, N.; Díez Liébana, M.J.; Sahagún Prieto, A.; Suárez González, A.; García Vieitez, J.J. (1999). Effect of *Ispaghula* husks on postprandial glycemia in healthy female volunteers. *Nutrición Hospitalaria* 14(5), 197-202.
- de Souza Ferreira, C.; de Sousa Fomes, L. de F.; da Silva, G.E.; Rosa G. (2015) Effect of chia seed (*Salvia hispanica* L.) consumption on cardiovascular risk factors in humans: a systematic review. *Nutrición Hospitalaria* 32(5), 1909-1918.
- Tajmohammadi, A.; Marjan Razavi, B.; Hosseinzadeh, H. (2018) *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research* 32(10), 1933-1949.
- Tang, G.Y.; Li, X.J.; Zhang, H.Y. (2008). Antidiabetic components contained in vegetables and legumes. *Molecules* 13, 1189–1194.
- Teoh, S.L.; Lai, N.M.; Vanichkulpitak, P.; Vuksan, V.; Ho, H.; Chaiyakunapruk, N. (2018). Clinical evidence on dietary supplementation with chia seed (*Salvia hispanica* L.): a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 76(4), 219-242.
- Vahabzadeh, M.; Amiri, N.; Karimi, G. (2018). Effects of silymarin on metabolic syndrome: a review. *Journal of Science Food Agriculture* 98(13), 4816-4823.
- Van-Gaal, L.F.; Mertens, I.L.; De-Block, C.E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444, 875–880.
- Villegas, R.; Gao, Y.T.; Yang, G.; Li, H.L.; Elasy, T.A.; Zheng, W. (2008). Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 87, 162–167.
- Vuksan, V.; Jenkins, A.L.; Brissette, C.; Choleva, L.; Jovanovski, E.; Gibbs, A.L.; Bazinet, R.P.; Au-Yeung, F.; Zurbau, A.; Ho, H.V.; Duvnjak, L.; Sievenpiper, J.L.; Josse, R.G.; Hanna, A. (2017). Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrition and Metabolism in Cardiovascular Disease* 27(2), 138-146.
- Winham, D.M.; Hutchins, M.H. (2007). Baked beans consumption reduces serum cholesterol in hypercholesterolemic adults. *Nutrition Research* 27, 380–386.
- Wong, K.; Chan, P.; Yang, H.; Hsu, F.; Liu, I.; Cheng, Y.; Cheng, J. (2004). Isosteviol acts on potassium channels to relax isolated aortic strips of Wistar rat. *Life Sciences* 74, 2379–2387.

Zapolska-Downar, D.; Zapolski-Downar, A.; Naruszewicz, M.; Siennicka, A.; Krasnodebska, B.; Koldziej, B. (2002). Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sciences* 71(24), 2897-2908.