



FIGURA 1. Galega (*Galega officinalis* L.).
Foto: Lehon.

José Luis Ríos ^(a)

Guillermo R. Schinella ^(b, c)

Flavio Francini ^(d)

^a Departament de Farmacologia,
Facultat de Farmàcia, Universitat de
València, España.

^b Cátedra de Farmacología Básica.
Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de La Plata
(UNLP), Argentina.

^c Comisión de Investigaciones
Científicas de la Provincia de Buenos
Aires, La Plata, Argentina.

^d Centro de Endocrinología
Experimental y Aplicada (CONICET -
CCT La Plata - UNLP), Argentina

Dirección de contacto:

Prof. José-Luis Ríos Cañavate
Departament de Farmacologia, Facultat
de Farmàcia, Universitat de València
Av. Vicent Andres Estelles s/n. 46100
Burjassot, Valencia
E-mail: riosjl@uv.es

Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (II): Ensayos clínicos

Resumen

En el anterior artículo se analizaron los mecanismos de acción de los principales compuestos antidiabéticos de plantas medicinales utilizadas en medicina tradicional y en fitoterapia. La presente revisión se ha enfocado como una continuación de la anterior, para lo cual se han seleccionado los ensayos clínicos más relevantes realizados con las principales especies antidiabéticas estudiadas hasta la fecha. Ajo, alcaparra, alholva, aloe, banaba, cacao, café, canela de china, cúrcuma, gymnema, guayaba, mate, melón amargo, nogal, olivo, ortiga mayor, salvia, soja y té verde son las plantas medicinales conocidas que han sido objeto de estudios en humanos. Aunque el número de ensayos es limitado y las características de los mismos dispares, aún así muchas de ellas han demostrado un excelente perfil y se pueden considerar de interés para estudios más definidos y completos.

Palabras clave

Plantas medicinales, diabetes, antidiabéticos, ensayos clínicos.

Produtos naturais para o tratamento da diabetes (2): Ensaios Clínicos

Resumo

No artigo anterior foram analisados os mecanismos de ação dos principais compostos antidiabéticos de plantas medicinais utilizadas na medicina tradicional e da medicina herbal. Esta avaliação tem sido focada como uma continuação do anterior, para o qual nós selecionamos os ensaios clínicos mais relevantes com os principais espécies antidiabéticos estudados até o momento. Alho, alcaparra, feno-grego, aloe, banaba, cacau, café, chinês canela, açafrao, gymnema, goiaba, maçante, melão amargo, noz, azeitona, urtiga, sálvia, soja e chá verde são conhecidos plantas medicinais que têm sido objecto de estudos em seres humanos. Embora o número de testes é limitado e as características desses díspares, mas muitos deles têm demonstrado um excelente perfil e pode ser considerado de interesse para estudos mais definidos e abrangentes.

Palavras-chave

Plantas medicinais, diabetes, antidiabético, ensaios clínicos.

Natural products for the treatment of diabetes (2): Clinical Trials

Abstract

In the previous review, we analyzed the mechanisms of action of the main antidiabetic compounds from medicinal plants used in traditional herbal medicine and phytotherapy. This review has been focused as a continuation of the previous one, in which we have selected the most relevant clinical trials with the major antidiabetic species. Aloe, banaba, bitter melon, caper, Chinese cinnamon, cocoa, coffee, fenugreek, garlic, green tea, guava, gymnema, mate, nettle, olive, sage, soy, stinging, turmeric and walnut, are known medicinal plants that have been subject of studies in humans. Although the number of tests is limited and the characteristics of these unlike, yet many of them have shown an excellent profile and can be considered of interest to more defined and comprehensive studies.

Keywords

Medicinal plants, diabetes, antidiabetic, clinical trials.

Introducción

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes tratamientos con drogas vegetales para combatir los signos de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), incluso mucho antes de conocerse su fisiopatología. La primera especie vegetal utilizada en la medicina occidental para tratar la DMT2 fue la galega (*Galega officinalis* L., Fabáceas, FIGURA 1). De ella se aisló el alcaloide galegina, primer antidiabético de origen natural, el cual ha dado origen a las biguanidas, especialmente metformina, fármaco de referencia en la terapéutica antidiabética. Galegina es conocida desde hace tiempo, pero hasta fechas recientes no se ha vislumbrado su mecanismo de acción, aunque la activación de la proteína-cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) podría explicar muchos de sus efectos, incluyendo la mejora de la captación de glucosa⁽¹⁾. Una vez establecidas las causas y efectos perjudiciales de la enfermedad, se inició la búsqueda de nuevos agentes antidiabéticos, y en el caso del mundo vegetal, diferentes compuestos han sido descritos, como picnogenol (*Pinus pinaster* Aiton, Pináceas), antocianidinas de *Ipomoea batatas* (L.) Poir. (Convolvuláceas) y más recientemente floricina, aislada de la corteza del manzano (*Malus domestica* Borkh., Rosáceas). Este último compuesto actúa como inhibidor no selectivo del cotransportador sodio-glucosa (SGLT) y ha dado lugar a una nueva serie de fármacos antidiabéticos (flocinas) con mejor perfil farmacocinético y mayor selectividad por SGLT2^(2,3).

Plantas medicinales antidiabéticas

En los últimos años, diferentes revisiones recopilaron datos sobre las plantas medicinales y productos naturales con potencial interés como antidiabéticos. Destacan las revisiones de Hays *et al.*⁽⁴⁾, enfocadas hacia el papel de los productos naturales en el tratamiento de la DMT2. Nahas y Moher⁽⁵⁾ también recopilaron los datos publicados antes de 2009, revisando los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. Bedekar *et al.*⁽⁶⁾ recogieron diferentes datos sobre los productos naturales en el tratamiento de la DMT2 y Patel *et al.*⁽⁷⁾ analizaron diversos aspectos farmacológicos de treinta y siete especies vegetales diferentes, y en una segunda revisión recopilaron datos de sesenta y ocho nuevas especies⁽⁸⁾. Chang *et al.*⁽⁹⁾ centraron la revisión en los modos de actuación de diferentes plantas antidiabéticas, especialmente en los aspectos relacionados con la fitoterapia. El-Abhar y Schaalán⁽¹⁰⁾ analizaron los potenciales mecanismos de acción de antidiabéticos naturales y su posible utilización en clínica y Eddouks *et al.*⁽¹¹⁾ recopilaron datos de ciento once plantas medicinales antidiabéticas que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, seleccionando treinta y una de ellas por su mayor potencial para futuros ensayos clínicos, debido a su gran efecto en el control de la insulinorresistencia en pacientes con DMT2. Recientemente, Ríos *et al.*⁽²⁾, han analizado los últimos datos publicados, haciendo especial énfasis en los resultados clínicos favorables. Otros autores han centrado sus esfuer-

zos en plantas medicinales antidiabéticas utilizadas en sus respectivos países, en función de su empleo etnofarmacológico. Las principales revisiones han sido recopiladas por Ríos *et al.*⁽²⁾, y se resumen en la TABLA 2.

Principales ensayos clínicos realizados con plantas antidiabéticas

Aunque el número relativo de ensayos clínicos realizados con plantas medicinales antidiabéticas es reducido, en algunos casos se pueden establecer ciertos aspectos fiables en su empleo. En los últimos años los datos clínicos publi-

cados con plantas medicinales y drogas vegetales utilizadas en la medicina popular, han sido esperanzadores. Entre las especies citadas destacan: ajo, alcaparra, alholva, aloe, banaba, cacao, café, canela de china, cúrcuma, gimnema, guayaba, mate, melón amargo, nogal, olivo, ortiga mayor, salvia, soja y té verde. Otros autores han evaluado los efectos complementarios de vitaminas o minerales⁽¹²⁾ o formulaciones con mezclas de varios elementos o extractos no estandarizados⁽¹³⁻¹⁵⁾, cuyos resultados se comentarán al final de esta revisión.

Akt	Proteína cinasa B
AMPK	Proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidasa-4
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GLP-1	Péptido similar al glucagón-1
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA-IR	Evaluación del modelo homeostático-resistencia a la insulina
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
IRS	Sustrato del receptor de insulina
ISI	Índice de sensibilidad a la insulina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LXR α	Receptor hepático X α
MAPK	Proteína-cinasa activada por mitógenos
NF-kB	Factor nuclear-kB
PPAR	Receptor activado por proliferadores de peroxisomas
PTP1B	Proteína tirosina fosfatasa 1B
QUICKI	Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina
ROS	Especies reactivas del oxígeno
SDF-1	Factor 1 derivado de células estromales
SGLT	Cotransportador sodio glucosa
TGF	Factor de crecimiento transformante
TNF- α	Factor de necrosis tumoral- α
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

TABLA 2. Abreviaturas y símbolos empleados en el artículo.

País / Continente	Criterio de selección
Africa (diferentes países)	Plantas africanas empleadas como antidiabéticas
Bangladesh	Plantas medicinales usadas en el control de la DMT2
China	Drogas oficiales antidiabéticas aprobadas
Congo, República Democrática	Plantas utilizadas en tratamiento de diabetes en Kisangani
Filipinas	Plantas antidiabéticas con actividad frente a α -glucosidasa
Guinea	Plantas medicinales utilizadas en diabetes
India	Plantas medicinales con potencial antidiabético
India	Intervenciones antidiabéticas en medicina Ayurvédica
India	Especies vegetales usadas como antidiabéticas
Irán	Plantas antidiabéticas
Mauricio, República de	Remedios etnomedicinales antidiabéticos de los nativos
Jordania	Plantas medicinales antidiabéticas
Marruecos	Plantas medicinales utilizadas en diabetes
México	Plantas antidiabéticas con actividad frente a α -glucosidasa
Nigeria	Plantas medicinales tradicionales usadas en diabetes
Pakistán	Especies vegetales usadas como antidiabéticas
Pakistán	Medicina antidiabética
Perú	Remedios antidiabéticos del mercado de Lima
Sri Lanka	Especies vegetales usadas como antidiabéticas

TABLA 1. Principales revisiones sobre plantas medicinales antidiabéticas realizadas en diferentes países en función de su empleo etnomedicinal⁽²⁾.

Droga	Tipo estudio	Tipo extracto	Dosis	Actividad	Ref
Ajo, bulbo	Revisión 45 EC	Variable	0,1-10 g	No detectada	17
Alcaparra, fruto	EC (n=28)	EtOH/fruto + medicación	400 mg	↓GB ↓HbA1c	19
Alholva, semilla	Revisión EC	Variable	1-100 g;	↓amilasa, ↓sacarasa ↑insulina, ↑RI	20
			Recomendada: 5 g/d	↓GB, ↓GP, ↓HbA1c	24
Aloe vera, gel	EC n=72	Gel solo	15 g/d	↓GB	28
	EC	+2% aloesina	No indicada	↓GB, ↓HbA1c, ↓I	29
	EC	+3 mg aloesina	147 +3 mg	↓I, ↓HOMA-IR	30
	Metaanálisis	Gel	50-750 mg	↓GB, ↓HbA1c	31
Banaba, hoja	EC	H ₂ O hoja	60 mg + 10 mg ácido corosólico	↓GB, ↑captación glucosa ↓gluconeogénesis, ↓hidrólisis almidón y sacarosa	32
Cacao, semilla y chocolate negro	EC	Chocolate negro	100 g	↓resistencia I, ↑sensibilidad I, ↑funcionalidad cel-β	34
	Revisión 42 EC (n=1.297)	Cacao polvo Chocolate negro	19-54 g/d 46-100 g/d	↓I, ↓HOMA-IR, ↓ISI, = HbA1c, GB, QUICKI	35
Café, semilla	Cohortes n=126.210	Infusión	Variable	Relación inversa consumo café-DMT2	37
	Cohortes n=28.812			↓incidencia de DMT2	38
Canela, corteza	Revisión	Corteza, polvo	1-10 g/d 40 d a 4 m	↓GB, ↓HbA1c, ↓intolerancia glucosa	47- 53
Cúrcuma, rizoma	EC n=14	Polvo de rizoma	6 g	↑I postprandial	57
	EC n=40		500 mg x 3/d	= GB, = índice glucosa	58
Gimnema, hoja	EC n=27	H ₂ O hoja	400 mg/d	↑I,	68
	EC n= 22	EtOH hoja	200 mg/d	↓GB, ↓HbA1c	5
	EC n= 65	EtOH hoja	800 mg/d	↓GB, ↓HbA1c	5
	EC n=39	No especificado	250 mg/d	↓GB, ↓GP, ↓HbA1c	69
Guayabo, hoja y fruto	EC n=50	H ₂ O hoja	500 mg/d	↓GB	72
	EC n=40	Fruto, polvo	500 mg/d	↓GB	72
Mate, hoja	Estudio piloto	Infusión	330 mL x3	↓GB, ↓HbA1c	80
			1 L/d	↓GB, ↓HbA1c	81
Melón amargo, fruto	Revisión	Variable	0,5-6 g/d	No significativa	87
	Revisión	Zumo fresco	No declarada	↓GB, ↓GP	87
Nogal, hoja	EC n=58	H ₂ O hoja	100 mg/d x 2	↓GB, ↓HbA1c, ↑I	88
	EC n=61	H ₂ O hoja + med	100 mg/d x 2	↓GB, ↓HbA1c	92
Olivo, hoja	EC n=46	No especificado	Exto. 51 mg de oleuropeósido	↑sensibilidad a I ↑respuesta cel-β	97
Ortiga mayor, hoja	EC n=46	No especificado	500 mg x3/d	↓GB, ↓GP, ↓HbA1c	100

Droga	Tipo estudio	Tipo extracto	Dosis	Actividad	Ref
Salvia, hoja	EC n=42	EtOH 80%	500 mg x3/d	↓GB, ↓HbA1c	101
Soja, isoflavonas	Metaanálisis	Extracto enriq. en isoflavonas	40-160 mg isoflavonas/d	↓GB, ↑I	106
Té verde, hoja	Cohortes n=17.413	Infusión	> 3 tazas/d	↓incidencia DMT2	107
	Prospectivo n=38.018			No protección	109
	EC	Bebida enriq. en catequinas	320 mL/d + medicación	↓HbA1c	111

TABLA 3. Resultados de ensayos clínicos con drogas vegetales usadas como antidiabéticos. EC (Ensayos clínicos); n: número de pacientes; GB (glucemia basal); GP glucemia postprandial; HbA1c (hemoglobina glicosilada); HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático-resistencia a la insulina); I (insulinemia); ISI (índice de sensibilidad a la insulina); QUICKI (índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina). RI (receptor insulina); Revisión (revisión sistemática de ensayos clínicos)

Ajo

El bulbo de ajo (*Allium sativum* L., Aliáceas) se ha utilizado en la medicina Ayurvédica por sus propiedades antidiabéticas desde hace más de 2500 años ⁽¹⁶⁾. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado experimentalmente los efectos antihiperoglucemiantes del ajo. Ackermann *et al.* ⁽¹⁷⁾ revisaron las propiedades del ajo sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular, y sus efectos adversos. Tras analizar 45 ensayos clínicos aleatorizados, observaron que en ningún caso hubo efecto relacionado con la glucemia, por lo que recomiendan posteriores estudios, pero centrándose en una muestra concreta, ya que uno de los problemas que encontraron fue la falta de definición y preparación de las mismas, con una gran variación, que va desde el ajo envejecido al macerado oleoso, además de diferentes tipos de extractos y dosis, variando desde 10 mg a 10 g. Sin embargo, los autores observaron efectos positivos sobre triglicéridos, colesterol total y el unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL, del inglés *low-density lipoprotein*). Estos resultados, han sido posteriormente avalados *in vivo* e *in vitro* por Mohammadi y Oshaghi ⁽¹⁸⁾, los cuales demostraron experimentalmente que el extracto de ajo antagoniza el receptor hepático α (LXR α), el cual regula la homeostasis de colesterol, triglicéridos y glucosa, pero en sus experimentos solo la fracción lipídica fue afectada, sin modificar significativamente los niveles de la glucosa.

Alcaparra

El alcaparro (*Capparis spinosa* L., Caparáceas) es un arbusto perenne cuyos botones florales (alcaparras) y frutos (alcaparrón) son comestibles. Los frutos (2 a 8 g/día) son utilizados en Irán por pacientes diabéticos debido a sus propiedades

antihiperoglucemiantes. Con el fin de demostrar su potencial clínico, Huseini *et al.* ⁽¹⁹⁾ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego frente a placebo, con 54 pacientes de edad comprendida entre 40 y 65 años, con DMT2 establecida y el tratamiento farmacológico adecuado a su patología. Durante 2 meses, el grupo tratado (n = 28) recibió 400 mg de extracto etanólico 70%, 3 veces al día, durante 2 meses, mientras que el grupo placebo recibió solo excipiente. Ambos grupos, tratado y placebo, continuaron con su medicación antidiabética prescrita anteriormente (5 mg glibenclamida y 2 x 500 mg metformina, al día). Los resultados demostraron una diferencia significativa en el descenso de la glucemia basal en ayunas (11,2%) y hemoglobina glicosilada (HbA1c, 4,8%) en los pacientes tratados con el extracto de alcaparra (valores respecto a la basal en el inicio del experimento, utilizado como control), mientras que el grupo placebo también disminuyó ambos parámetros, pero solo un 4,2% y 2,0%, respectivamente, cuando se compara con el valor control. Además, la trigliceridemia se redujo un 24%, siendo de un 16% en el placebo, no afectando a otros parámetros metabólicos, como colesterol y lipoproteínas.

Este prometedor estudio abre la puerta a futuras evaluaciones de la actividad antidiabética de la alcaparra, con un número mayor de pacientes y posibles estudios mecanísticos, para poder establecer un posible modo de actuación.

Alholva o fenogreco

Las semillas de alholva o fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L., Fabáceas) se utilizan para resaltar y mejorar el olor, color y textura de algunos alimentos, pero también se han utilizado con fines medicinales, como tónico y antiemético (China), estimulante de la lactancia (India) y del

apetito, hipocolesterolemia e hipoglucemiante ⁽²⁰⁻²³⁾. Los primeros ensayos clínicos han demostrado que las semillas de alholva ejercen su efecto hipoglucemiante mediante la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células b pancreáticas, así como a través del incremento del número de receptores de insulina. También se ha descrito la inhibición de la actividad de la α -amilasa y la sacarasa ⁽²⁰⁾. Estos primeros ensayos recopilados en la revisión de Basch *et al.* en 2003 son de gran interés como fase previa a futuros estudios, a pesar de la limitada descripción de la metodología, número de pacientes (entre 10 y 25 por ensayo) inadecuada aleatorización, características basales de los pacientes, análisis estadístico y estandarización de la terapia utilizada ⁽²⁰⁾. A partir de esta revisión se han originado otros estudios de mayor interés. Por ejemplo, Neelakantan *et al.* ⁽²⁴⁾ revisaron los ensayos clínicos realizados tras la ingesta de las semillas de alholva sobre los marcadores de la homeostasis de la glucosa, y encontraron en diez de ellos un descenso significativo en los niveles basales y postprandiales de glucosa, así como de la HbA1c, comparados con los valores control. Sin embargo, al igual que se ha comentado anteriormente, la heterogeneidad de los resultados son en parte adjudicados al tratamiento de los ensayos, al estado y número de pacientes (5 a 69), diseño del estudio (paralelo o cruzado), duración del ensayo (semanas o meses), variabilidad en la dosis (1 a 100 g) y tipo de extracto (polvo de semilla, extracto hidroalcohólico o polvo de semilla desprovista de sustancias amargas). Los mejores efectos se encontraron en los pacientes diabéticos que recibieron dosis medias o altas de semillas de alholva, modificando favorablemente tanto la glucemia basal en ayunas como la postprandial a las 2 h.

Aunque los ensayos citados tienen su limitación, la parte de más interés puede ser la identificación de los potenciales principios activos. En este sentido, Basch *et al.* ⁽²⁰⁾ citan al aminoácido 4-hidroxiisoleucina (FIGURA 2) como responsable del incremento de la liberación de insulina inducida por glucosa en el hombre, actuando directamente sobre las células b pancreáticas. Otro potencial principio activo es el alcaloide trigonelina (FIGURA 2), el cual provoca la regeneración de las células β , mejora la secreción de insulina y la actividad de enzimas relacionadas con el metabolismo de la glucosa. Trigonelina también reduce la neuropatía diabética auditiva y posee propiedades antioxidantes ⁽²⁵⁾, pudiendo con ello disminuir el daño mitocondrial generado por aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS) en el páncreas ⁽²⁶⁾. Otros posibles principios activos citados en el caso de las semillas de alholva son los saponósidos furostanólicos ⁽²³⁾ y sustancias relacionadas

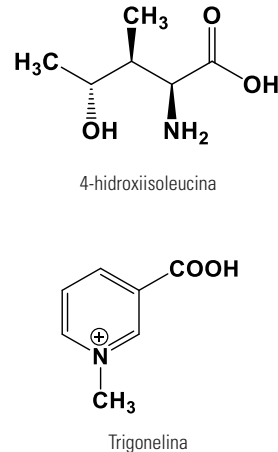


FIGURA 2. Estructura química de los principios 4-dihidroxiisoleucina y trigonelina, presentes en las semillas de alholva.

con las biguanidas, ya que las semillas contienen cantidades relevantes de estos compuestos (18,98 mg/g) ⁽²⁷⁾. En cualquier caso la dosis recomendada para el tratamiento de la DMT2 es de 2,5 g de semillas pulverizadas (en cápsulas) dos veces al día durante tres meses ⁽²⁰⁾.

Aloe vera

Aloe barbadensis Mill. [sin: *Aloe vera* (L.) Burm.f., Aloácea], comúnmente denominada aloe vera, es una planta ampliamente utilizada, especialmente en dermatología (gel de aloe) y como laxante (acíbar). En base a las muchas propiedades referidas por su empleo popular y en medicina tradicional, Vogler y Ernst ⁽²⁸⁾ revisaron diferentes estudios realizados hasta ese momento, y entre ellos seleccionan un ensayo con 72 mujeres diabéticas sin tratamiento farmacológico. Durante 42 días el grupo tratado recibió 15 g de gel de aloe vera y el resto solo excipiente (placebo). La glucemia descendió de 250 a 141 mg/dL en los pacientes tratados. El mismo grupo repitió el experimento pero con tratamiento farmacológico concomitante (2 x 5 mg de glibencamida oral), recibiendo además gel de aloe o placebo, respectivamente, como en el caso anterior, siendo los resultados similares a los descritos previamente. El gran problema que plantearon estos ensayos fue la falta de aleatorización y que no fueron ciegos ni para investigador ni para el paciente, lo que limita su fiabilidad.

Recientemente, Devaraj *et al.* ⁽²⁹⁾ realizaron un estudio piloto doble ciego, controlado frente a placebo durante un

periodo de 8 semanas, con pacientes prediabéticos, para lo cual utilizaron dos productos obtenidos de aloe vera denominados UP780 y AC952. Se reclutó un grupo de 45 pacientes con alteración de la glucosa en ayunas o con intolerancia a la glucosa, observando parámetros como glucemia en ayunas, niveles de insulina, HbA1c, fructosamina, test de tolerancia a glucosa y estrés oxidativo (medida de F2-isoprostanos en orina), así como el test del modelo homeostático (HOMA del inglés 'homeostatic model assessment'). Cuando los resultados se comparan con los del grupo placebo, solamente la muestra formada por un polvo estandarizado del gel con un 2% de aloesina (FIGURA 3), denominado UP780, dio lugar a una reducción significativa de los niveles de HbA1c, fructosamina, glucemia basal, insulina, y HOMA. Este grupo también redujo significativamente los valores F2-isoprostanos respecto al placebo. La evaluación global de los resultados llevó a los autores a considerar que la preparación estandarizada de gel de aloe es una buena alternativa para revertir las alteraciones de la glucemia en ayunas y la intolerancia a la glucosa en pacientes con prediabetes y síndrome metabólico.

Otro preparado objeto de estudio ha sido el complejo 'Aloe QDM' compuesto por 147 mg de gel de aloe procesado y 3 mg de polvo de aloesina (FIGURA 3). El grupo objeto de estudio estuvo constituido por individuos obesos prediabéticos o con DMT2 en su fase inicial (n = 136) sin tratamiento médico, y los parámetros analizados fueron la glucemia basal y postprandial, insulinemia basal y modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Tras cuatro semanas de tratamiento, la insulinemia y HOMA-IR decrecieron en el grupo objeto de estudio y tras ocho semanas se mantuvo inferior al grupo placebo, pero con una significación estadística mínima, concluyendo que la

formulación 'Aloe QDM' puede reducir la glucemia y sus parámetros colaterales tras dos meses de tratamiento ⁽³⁰⁾.

En Junio de 2016, Dick *et al.* ⁽³¹⁾ publicaron un metaanálisis para valorar la eficacia de la administración oral de aloe vera. En nueve de los estudios se evaluó la glucemia basal (n=283) y en cinco de ellos además la HbA1c (n=89) y en la valoración final se observó un descenso medio de la glucemia de 46,6 mg/dL, y de la HbA1c de 1,05%, siendo especialmente interesante la reducción del grupo cuya glucemia basal inicial era superior a 200 mg/dL, ya que en este caso la reducción fue de 109,9 mg/dL.

Banaba o banabá

Banaba, *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. (Litráceas), es una planta tropical asiática utilizada con diferentes fines medicinales. En Filipinas, una preparación obtenida de las hojas secas se utiliza en el tratamiento de la diabetes. Estudios preliminares establecieron dos tipos de compuestos activos, el ácido corosólico (FIGURA 4) y los elagitaninos ⁽³²⁾, siendo el primero de ellos el principio utilizado de referencia en la estandarización de los preparados, mientras que los taninos tendrían un papel más bien como antioxidantes y antiinflamatorios. Con el fin de ratificar sus principios activos, mecanismo de acción y propiedades clínicas, se realizaron diferentes estudios *in vitro*, en animales y en humanos, utilizando extractos acuosos de hojas (100 mg), extractos estandarizados (60 mg extracto con 10 mg ácido corosólico durante 2 semanas) y ácido corosólico purificado (10 mg durante 30 días). El análisis de los resultados concluyó que los pacientes tratados con ácido corosólico mejoraron los síntomas asociados al síndrome metabólico, con un claro y rápido descenso de la glucemia. Los análisis de los pacientes demostraron una mayor captación de glu-

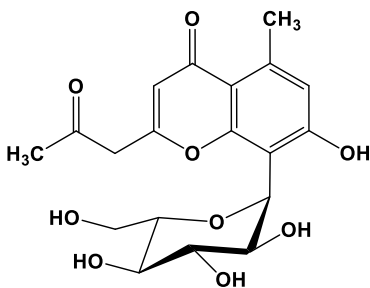


FIGURA 3. Estructura química de aloesina, cromona presente en aloe vera.

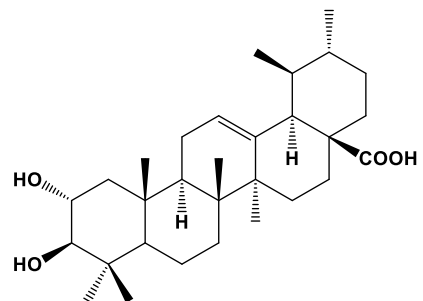


FIGURA 4. Estructura química del ácido corosólico, uno de los principios responsables de la actividad de la hoja de banaba.

cosa, alteración de la hidrólisis de la sacarosa y almidón, y disminución de la gluconeogénesis. Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que el ácido corosólico actúa por varios mecanismos: a través del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK) y factor nuclear-kB (NF-kB) ⁽³²⁾. Por tanto, el uso del extracto estandarizado de banaba (60 mg con 10 mg ácido corosólico) puede ser útil en el control de la glucemia y prevenir efectos colaterales en el síndrome metabólico. El efecto farmacológico en este caso está relacionado no solo con el contenido del principal compuesto activo, ácido corosólico, sino que también la presencia de los elagitaninos potencia la respuesta farmacológica a través de su efecto antioxidante y antiinflamatorio ⁽³²⁾.

Cacao

Con el nombre de cacao se designa a la especie *Theobroma cacao* L. (Esterculiáceas), cuyas semillas sirven para la obtención de diferentes productos de interés, como el chocolate, manteca de cacao o extractos enriquecidos en polifenoles. Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado el interés de algunos de estos derivados en la prevención de la enfermedad cardiovascular ⁽³³⁾. En los últimos tiempos, diferentes investigadores han enfocado su trabajo al estudio de los derivados del cacao sobre distintos aspectos de la salud, incluyendo el síndrome metabólico y sus factores de riesgo. En un ensayo clínico, Grassi *et al.* ⁽³⁴⁾ evaluaron el efecto de los flavanoles del chocolate sobre diferentes factores de riesgo a nivel cardiovascular en pacientes hipertensos. El estudio incluía la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de las células b pancreáticas de dos grupos aleatorizados de pacientes, uno recibió 100 g de chocolate negro enriquecido en flavanoles al día, durante dos semanas, y el segundo recibió el mismo tratamiento, pero de chocolate blanco sin flavanoles. Los resultados demostraron que solo el primer grupo disminuyó la resistencia e incrementó la sensibilidad a la insulina, aumentando también la funcionalidad de las células b. Algunos años después, Hooper *et al.* ⁽³⁵⁾ realizaron una revisión sistemática de los efectos del cacao, chocolate y sus flavanoles sobre los factores de riesgo clásicos, y consideraron también la relación recíproca entre resistencia a insulina y disfunción endotelial, previamente descrita por Kim *et al.* ⁽³⁶⁾. En la revisión se incluyen los ensayos clínicos aleatorizados, paralelos o cruzados, con individuos adultos y con cualquier factor de riesgo, pero no en estado grave. Entre los factores analizados destacan la glucemia basal e insulina en ayunas, HbA1c, resistencia a insulina median-

te el uso de HOMA-IR y el test del índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI, del inglés *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). En total se seleccionaron 42 ensayos de tratamientos agudos o de corta duración (menos de 18 semanas), con un total de 1297 pacientes, en los cuales se observó una importante reducción en la insulinemia en ayunas (-2,65 mU/mL) y tras sobrecarga de glucosa (-13,04 mU/mL a los 30 min), así como HOMA-IR (-0,67) e índice de sensibilidad a la insulina (ISI = 5,38), tanto en los grupos tratados con chocolate como con cacao, pero no modificó significativamente la glucemia basal en ayunas, HbA1c ni QUICKI ⁽³⁵⁾. En conclusión, los autores consideran que el chocolate negro y sus flavanoles, tienen efectos positivos sobre niveles, sensibilidad y disminución de la resistencia a la insulina, pudiéndose considerar por tanto como preventivos en la enfermedad cardiovascular, a pesar de las limitaciones de los ensayos, principalmente la corta duración de los mismos.

Café

La infusión de semillas de café tostado, es tras la de la hoja de té, la bebida con mayor consumo en el mundo entre las obtenidas directamente de una fuente natural. El café, *Coffea arabica* L. (Rubiáceas) y *C. robusta* L. Linden, es un árbol originario de Etiopía, de 4-6 m de altura, cuyo fruto (baya roja) contiene dos semillas conocidas como café, el cual se somete a un proceso de tostado para dar lugar a la bebida conocida con el mismo nombre. La ingestión asidua de café se ha relacionado con una disminución en el riesgo de padecer DMT2. Con el fin de confirmar este hecho, Salazar-Martínez *et al.* ⁽³⁷⁾ revisaron la relación a largo plazo entre el consumo de café, y otras bebidas con cafeína, y la incidencia de DMT2 en un estudio de cohortes (*The Nurses' Health Study and Health Professionals' Follow-up Study*), para el cual siguieron a un total de 84.276 mujeres (desde 1980 hasta 1998) y 41.934 hombres (entre 1986 y 1998) sin diabetes, periodo en el que se describieron un total de 4.085 nuevos casos de DMT2 en mujeres y 1.333 en hombres. El análisis y evaluación de los resultados dio lugar al establecimiento de una relación inversa entre consumo de café y DMT2, lo que sugiere que el consumo a largo plazo de café está asociado con un menor riesgo de padecer esta enfermedad metabólica ⁽³⁷⁾. Aunque este efecto fue en principio relacionado con los antioxidantes y el contenido en material mineral, fue Pereira *et al.* ⁽³⁸⁾ en otro estudio prospectivo con una cohorte de 28.812 mujeres postmenopáusicas no diabéticas (*Iowa Women's Health Study, 1986-1997*), quienes demostraron que la ingestión de café, es-

pecialmente descafeinado, está inversamente relacionada con el riesgo de padecer DMT2. Aunque la semilla de café tiene un alto contenido en minerales, no se ha podido establecer su relación con este efecto, por lo que bien algún elemento mineral concreto o su contenido en ácido clorogénico, entre otros compuestos fenólicos, puede mejorar el metabolismo postprandial de los carbohidratos, ya que este compuesto reduce la absorción intestinal de glucosa e inhibe la actividad glucosa-6-fosfatasa hepática. Estos mecanismos podrían tener más interés en el proceso de retardo de la diabetes en individuos bebedores de café ⁽³⁸⁾.

Canela de China

La canela de China es la corteza de las ramas del canelo o *Cinnamomum cassia* Siebold (Lauráceas), especia con un alto nivel de consumo en el mundo. Independientemente de su uso culinario, también se le considera como agente medicinal, ya que ha demostrado ciertas virtudes farmacológicas de posible empleo en la fitoterapia, entre las que destaca el incrementar la sensibilidad a la insulina *in vitro* (adipocitos aislados) e *in vivo* (diferentes modelos animales) ⁽³⁹⁻⁴³⁾. En estos estudios se han identificado potenciales principios activos, como un polímero de la metilhidroxichalcona con propiedades insulinoimímicas ^(42,43), pero estos datos no se ratificó posteriormente ⁽⁴⁴⁾.

En el caso de los estudios en humanos, unas veces se han realizado los ensayos con pacientes afectados con otras patologías añadidas, por ejemplo mujeres con síndrome del ovario poliquístico ⁽⁴⁵⁾ o en situaciones fisiológicas concretas, como la postmenopausia ⁽⁴⁶⁾. El primer ensayo de interés con canela en humanos sin patologías añadidas fue publicado en 2003 ⁽⁴⁷⁾, en el que se analizó su efecto sobre la glucosa basal en ayunas, observando una amplia reducción de la misma (18–29%) tras 40 días de suplementación con canela (1, 3, o 6 g/día) en pacientes con DMT2. Sin embargo, este estudio posee carencias relevantes, como la ausencia de estandarización de la dieta durante la intervención, y la falta de valores relevantes, como la insulinemia y HbA1c. En un estudio similar realizado con 25 mujeres diabéticas postmenopáusicas Vanschoonbeek *et al.* ⁽⁴⁸⁾ observaron que las que recibieron 1,5 g de canela al día no mejoraron la sensibilidad a la insulina o la tolerancia a la glucosa respecto al grupo placebo. Con el fin de establecer o rechazar el potencial efecto de la canela como antidiabética, Pham *et al.* ⁽⁴⁸⁾ revisaron todos los estudios clínicos realizados hasta la fecha y encontraron tres ensayos prospectivos, dos de ellos aleatorizados, doble ciego, controlado frente a placebo, y un tercero controlado frente

a placebo, que evaluaron en total la eficacia de la suplementación con canela (1 a 6 g/día) en 164 pacientes con DMT2. Dos de estos ensayos concluyeron que la corteza de canela de China reduce modestamente la glucemia en pacientes con DMT2.

Kirkham *et al.* ⁽⁴⁹⁾ revisaron el potencial terapéutico de las canelas de China (*C. cassia*) y de Ceilán (*Cinnamomum verum* J.Presl) en pacientes con DMT2 y resistencia a insulina, centrándose tanto en la capacidad de reducir la glucemia como de inhibir la glicación de proteínas. Dos de estos estudios demostraron una reducción significativa de la glucemia en ayunas (entre 10% y 29%), y otro mostró una reducción del 8,4% frente a placebo (test de tolerancia a la glucosa). Las dosis variaron entre 1 y 10 g/día, y la duración del tratamiento entre 1 y 3 meses. Posteriormente, Davis y Yokoyama ⁽⁵⁰⁾ realizaron un metaanálisis incluyendo tres nuevos ensayos clínicos, conjuntamente con otros cinco ya utilizados en metaanálisis previos. Para ello han utilizado las referencias centradas en estudios aleatorizados frente a placebo, usando como referencia datos tanto de canela como de sus extractos, siendo la glucemia el valor analítico evaluado tanto en pacientes diabéticos como pre-diabéticos. En conclusión, los autores establecieron que la ingestión de canela o sus extractos desciende la glucemia basal en ayunas en aproximadamente 9 mg/dL en estos pacientes ⁽⁵⁰⁾.

En 2012, Leach y Kumar ⁽⁵¹⁾ revisaron diez ensayos prospectivos, paralelos, aleatorizados y controlados frente a placebo, con 577 pacientes que recibieron 2 g/día durante 4-16 semanas, con medicación o sin tratamiento, y llegaron a la conclusión de que el efecto de la canela sobre la glucemia basal en ayunas no es concluyente. Sin embargo, en ese mismo año, Akilen *et al.* ⁽⁵²⁾ publicaron un metaanálisis sobre los efectos hipoglucemiantes de la corteza de canela en pacientes con DMT2. La revisión sistemática incluye seis ensayos clínicos con un total de 435 pacientes que recibieron de 1 a 6 g de canela diaria, durante un periodo que va desde 40 días a 4 meses. En este caso hubo un descenso significativo de la glucemia basal y de HbA1c, concluyendo los autores que la canela puede ser beneficiosa en el control de la glucemia, siendo sus efectos prometedores a corto plazo (menos de 4 meses).

Como conclusión general de todos estos artículos se puede establecer que la corteza de canela posee propiedades antihiperoglucemiantes y tiene potencial para disminuir la glucosa postprandial, aunque desde un punto de vista estrictamente farmacológico y médico no se pueden estable-

cer conclusiones definitivas para su empleo en la terapia antidiabética. Como se describió en el artículo anterior⁽³⁾, los principios de la canela de China incrementan la traslocación de GLUT4 mientras que en el caso de la canela de Ceilán se ha descrito el aumento del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)⁽⁵³⁾. El empleo en medicina complementaria es de momento la mejor opción para este potencial fitofármaco.

Cúrcuma

Entre los condimentos de mayor empleo en el mundo está la cúrcuma, o rizoma seco de *Curcuma longa* L. (Zingiberáceas). El polvo de cúrcuma y sus extractos se han utilizado con diferentes fines terapéuticos, especialmente en las medicinas orientales, incluyendo el uso específico como droga antidiabética⁽⁵⁴⁾. Del rizoma de cúrcuma se han obtenidos diferentes compuestos, destacando la curcumina (FIGURA 5), la cual, al igual que los extractos obtenidos a partir del rizoma, han sido evaluados desde diferentes puntos de vista⁽⁵⁴⁾, aunque algunos estudios indican que el rizoma desprovisto de curcumina también posee propiedades antidiabéticas⁽⁵⁵⁾, lo que establece que otros principios pueden participar en este efecto. Gupta *et al.*⁽⁵⁶⁾ recopilieron los ensayos clínicos realizados con cúrcuma, incluyendo los enfocados a la diabetes. De ellos destacan los realizados por Wickenberg *et al.*⁽⁵⁷⁾ y Khajehdehi *et al.*⁽⁵⁸⁾. En el primero se estudió el efecto de cúrcuma (6 g, 15-120 min) sobre la glucemia postprandial y el índice glucémico en 14 pacientes sanos en un ensayo cruzado, observándose que cúrcuma incrementa la insulinemia postprandial pero no afecta a la glucemia basal ni al índice glucémico en pacientes sanos, lo que indica que cúrcuma puede tener algún efecto sobre la secreción de insulina⁽⁵⁷⁾. A pesar del interés de los resultados, son necesarios ensayos con un mayor número de pacientes para poder establecer conclusiones definitivas.

Khajehdehi *et al.*⁽⁵⁸⁾ evaluaron el efecto de cúrcuma sobre diversos factores implicados en la fase terminal de la enfermedad renal de pacientes diabéticos, entre ellos los va-

lores séricos y urinarios del factor de crecimiento transformante (TGF)-b, interleucina (IL)-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)-a, así como la proteinuria. El estudio aleatorizado, doble ciego trató a 40 pacientes, 20 de ellos recibieron 500 mg de cúrcuma, 3 veces al día durante 2 meses, y los 20 del grupo placebo recibieron cápsulas neutras. Al final del tratamiento se observó que las concentraciones séricas de TGF-b, IL-8 y TNF-a habían descendido significativamente sin apreciarse efectos adversos. Puesto que TGF-b tiene un papel relevante en la patogénesis de la nefropatía diabética, y niveles séricos altos de TNF-a y de IL-8 en orina están relacionados con una disminución de la función renal asociada a diabetes, los autores consideran que la suplementación de la dieta con cúrcuma puede tener efectos beneficiosos en la nefropatía asociada a esta patología⁽⁵⁸⁾.

Además de los estudios realizados con polvo de rizoma de cúrcuma o sus extractos, otros investigadores se han centrado en curcumina como posible responsable, a pesar del estudio que señala que no solo es este compuesto el potencial principio activo. Basándose en estudios experimentales previos, Aldebasi *et al.*⁽⁵⁹⁾ establecieron el potencial terapéutico de curcumina para retrasar el daño causado por la retinopatía diabética, citando como responsable de este efecto a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, previamente descritas para este compuesto, además de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor 1 derivado de células estromales (SDF-1 o CXCL12) y PPAR-g⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, estas hipótesis son cuestionadas por el hecho de que la curcumina es pobremente absorbida en el digestivo, inactivada por glucuronización y excretada, lo que genera dudas sobre sus posibles efectos beneficiosos en DM2 y enfermedades asociadas. Para evitar este efecto negativo, se plantean otras formas de administración, como su inclusión en nanopartículas o formulaciones con liposomas que incrementan la absorción intestinal y la biodisponibilidad de la curcumina⁽⁶⁰⁾. Por ejemplo, el compuesto denominado Meriva, complejo formado por curcumina y fosfatidilcolina,

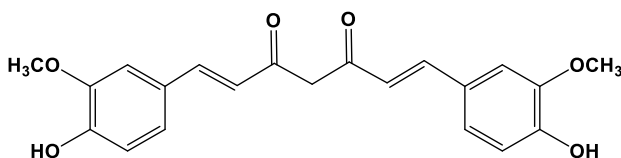


FIGURA 5. Estructura química de curcumina, principal compuesto del rizoma de cúrcuma.

al día durante 3 meses. Tras la evaluación de diferentes parámetros asociados a la diabetes, los autores llegan a la conclusión de que gimnema reduce tanto la glucemia postprandial como la HbA1c⁽⁶⁹⁾.

A la vista de los resultados globales se puede considerar que gimnema tiene efectos positivos sobre la evolución de la diabetes, siendo útil en el control y mantenimiento de la misma, bien como terapia inicial en prediabetes, o como complemento fitoterápico empleado conjuntamente con la medicación en el caso de diabetes establecida. Los estudios mecanísticos realizados *in vitro* establecieron la posible utilidad también en casos de pacientes insulino-dependientes.

Guayabo

Con el nombre de guayabo se conoce a la especie *Psidium guajava* L. (Mirtáceas), cuya fruta denominada guayaba es muy apreciada en los países de la zona intertropical americana. Las hojas de este árbol tienen propiedades hipoglucemiantes, tal como demostraron Oh *et al.*⁽⁷⁰⁾ en ratones diabéticos. Estos autores describieron que el extracto acuoso de las hojas inhibe la proteína tirosina fosfatasa (PTP1B), la cual regula negativamente la vía de señalización de la insulina, por lo que su inhibición es un potencial mecanismo de interés farmacológico⁽⁷¹⁾.

Pérez-Gutiérrez *et al.*⁽⁷²⁾ realizaron una revisión sobre esta especie en la que recogen dos ensayos clínicos, uno realizado en China y otro en Malasia, en los cuales se demuestra el potencial anti-diabético de los extractos acuosos de la hoja de guayabo. En el primero de ellos, un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado se administraron 500 mg de extracto a 50 pacientes diabéticos, obteniendo una modesta reducción de la glucemia, inferior a la medicación estándar (clorpropamida y metformina) utilizada en este ensayo. Los investigadores recomiendan su empleo como suplemento de apoyo, pero no como terapia base. En el segundo ensayo se estudió el efecto del fruto (cápsulas con 500 mg) en 40 pacientes diabéticos, observándose un descenso de la glucemia a las 3, 4 y 5 semanas del 12%, 25% y 8%, respectivamente, respecto al control no tratado.

Como resumen, los propios autores indican que el consumo de guayaba puede coadyuvar en el control de la DMT2, aunque los resultados no fueron concluyentes.

Mate

El mate, yerba mate o té del Paraguay es una bebida psicoestimulante que se obtiene a partir de las hojas del arbusto de origen sudamericano *Ilex paraguariensis* A.St.-Hil.

(Aquifoliáceas). Esta bebida es característica de Argentina, Uruguay, Paraguay y Brasil, pero últimamente ha sido introducida en la fitoterapia europea por sus excelentes propiedades, como psicoestimulante, antioxidante, diurético y tónico⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Independientemente de su acción estimulante sobre el sistema nervioso central debidas a la cafeína, el mate también tiene otros efectos positivos vasculares (vasodilatación) y metabólicos (hipolipemiantes, hipoglucemiantes y reducción de peso) debido principalmente a su contenido en compuestos fenólicos con una alta capacidad antioxidante⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Tanto las propiedades anti-diabéticas como el potencial mecanismo de acción han sido establecidos previamente en animal de experimentación. Los estudios realizados han descrito el descenso en la expresión de SGLT-1 en rata Wistar con diabetes inducida con aloxano⁽⁷⁶⁾, la reducción de la ingesta de alimentos, metabolismo lipídico y glucemia en ratón⁽⁷⁷⁾, y mejora de la insulino-resistencia en ratón alimentado con una dieta hipergrasa⁽⁷⁸⁾. En este último estudio se ha demostrado el efecto positivo de yerba mate sobre el sustrato del receptor de insulina (IRS)-1 y la fosforilación de la proteína cinasa B (Akt), tanto en hígado como en músculo, así como la reducción del NF-κB y la consecuente reducción de la expresión de los genes *TNF-α*, *IL-6*, e *iNOS* y sus consecuencias⁽⁷⁸⁾. El extracto acuoso también induce la secreción de insulina, inhibe la actividad disacarasa y reduce la glicación de proteínas con glucosa (50%) y fructosa (90%), siendo los compuestos fenólicos los responsables de estas actividades⁽⁷⁹⁾.

Todos estos estudios ayudan al conocimiento del potencial mecanismo de acción del mate, así como los posibles principios activos, pero cabe preguntarse sobre su efecto en humanos. En este sentido se desarrolló un estudio piloto durante 60 días con yerba mate tostada (330 mL de infusión, 3 veces al día), valorando tanto la glucemia como el perfil lipídico en individuos con prediabetes o DMT2, con o sin dieta. Los pacientes tratados con yerba mate tuvieron un descenso tanto de glucemia basal como de HbA1c. El perfil lipídico de individuos diabéticos también mejoró⁽⁸⁰⁾. En otro estudio piloto con 11 pacientes diabéticos y 11 prediabéticos que tomaron 1 litro al día de infusión de mate se observaron diferencias entre los pacientes con DMT2 y los prediabéticos. En el primer caso hubo una reducción significativa de la glucemia en ayunas y de HbA1c tras 60 días de consumo, aunque no se alcanzaron los valores plasmáticos normales. En los pacientes prediabéticos hubo reducción solo de HbA1c tras 40 días de tratamiento, mientras que la glucemia no fue afectada⁽⁸¹⁾.

Aunque los estudios en humanos parecen de interés para el futuro conocimiento de las propiedades antidiabéticas de la yerba mate, éstos deberán ser más selectivos y uniformes para poder establecer su auténtico valor como antidiabética.

Melón amargo

Momordica charantia L. (Cucurbitáceas) es una planta tropical o subtropical denominada melón amargo o balsamina en España y tomaco en algunas regiones de Sudamérica, cuyo fruto posee un intenso sabor amargo⁽⁸²⁾. Existen numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* dirigidos a establecer el potencial antidiabético de las diferentes partes (planta entera, hojas, pulpa del fruto, semillas) y dosis (desde 400 mg hasta 6 g diarios). Estos estudios han permitido establecer la mejora en la tolerancia a la glucosa, disminución de la hiperglucemia postprandial e incremento de la sensibilidad a la insulina⁽⁸²⁻⁸⁶⁾. Además, varios mecanismos de acción han sido propuestos: incremento de la secreción de adiponectina⁽¹⁰⁾, activación del sistema AMPK y de los receptores PPARα y PPARγ, los cuales tienen una función relevante en la homeostasis de la glucosa y disminuyen la resistencia a la insulina⁽¹³⁾. Entre los compuestos potencialmente activos se han descrito el ácido α-eleosteárico⁽⁸³⁾ y una proteína libre de Zn con propiedades insulino-miméticas⁽⁸⁴⁾, la cual podría tratarse de la antiguamente denominada 'insulina vegetal'⁽⁸²⁾.

Nahas y Moher⁽⁵⁾ recopilaron datos de ensayos clínicos realizados hasta la fecha, citando uno con 40 y otro con 51 pacientes, no habiéndose observado en ninguno de ellos efectos sobre la glucemia basal ni HbA1c. Leung *et al.*⁽⁸²⁾ recopilaron diez estudios realizados hasta 2008, pero solo cinco de ellos fueron relevantes y solo cuatro son denominados como ensayos clínicos. Entre los resultados descritos destacaron la reducción de la glucemia basal y postprandial, aunque el tamaño muestral, tipo de extracto y forma de administración, parámetros evaluados, uso del mismo sujeto como control y problema, y la diferente descripción de los efectos adversos, entre otros, hace que estos estudios tengan solo un interés relativo a la hora de evaluar el potencial antidiabético del melón amargo.

Ooi *et al.*^(85,86) recopilaron diferentes ensayos aleatorizados y controlados, en los cuales comparan el efecto de *Momordica charantia* frente a grupos placebo, bien con tratamiento farmacológico o sin él. Cuatro ensayos de más de 3 meses de duración realizados con 479 pacientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo o referencias farmacológicas, si bien

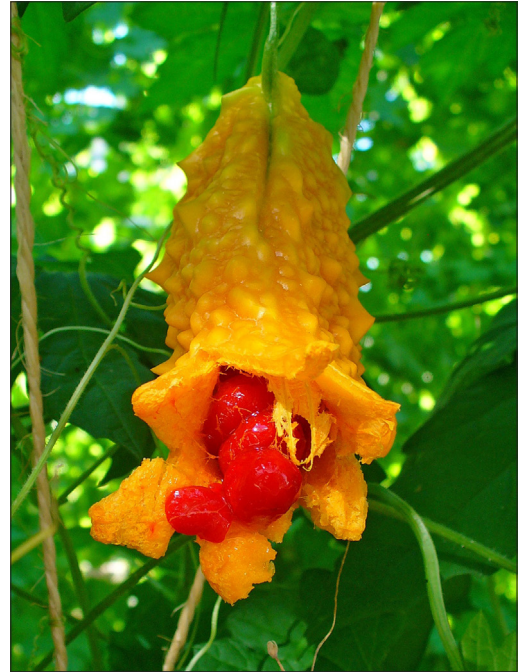


FIGURA 7. *Momordica charantia*. Foto: H. Zell.

no se apreciaron efectos adversos en ninguno de los pacientes. Medagama y Bandara⁽⁸⁷⁾ también revisaron diversos ensayos realizados con melón amargo y describieron diferentes objeciones: heterogeneidad de los pacientes, dosis (0,5 a 6 g/día), métodos de preparación y valoración de las medidas de los diferentes estudios. Un punto relevante a destacar fue que cuando emplearon frutos secos (dos estudios) o un preparado comercial (un estudio), los resultados fueron no significativos. Sin embargo, cuando utilizaron zumos frescos, en uno de los estudios hubo una reducción significativa de la glucemia basal y postprandial, lo que indica la relevancia del tipo de muestra y el método de preparación en estos estudios.

Nogal

El nogal, *Juglans regia* L. (Juglandáceas), es un árbol de gran porte, cuyo fruto denominado nuez, tiene un epicarpio y mesocarpio carnoso que se elimina, dejando un endocarpio muy duro que contiene una semilla comestible con forma de cerebro. Las semillas poseen un gran valor alimenticio, pero son las hojas las que tienen utilidad fito-

toterápica, ya que son tradicionalmente utilizadas para el tratamiento de la diabetes en diferentes países asiáticos y mediterráneos ⁽⁸⁸⁾. La mayoría de los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han servido para ratificar a nivel experimental su potencial antidiabético ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. Para establecer su efecto en humanos, Hosseini *et al.* ^(88,92) estudiaron las propiedades de un extracto acuoso de hojas en 58 pacientes iraníes diagnosticados de DMT2. Los individuos de ambos sexos fueron divididos en dos grupos, recibiendo el grupo problema (n = 30) 100 mg de extracto de hojas, 2 veces al día durante 3 meses, mientras que el placebo (n = 28) recibió solo excipiente. De los resultados destaca que el grupo tratado redujo significativamente la glucemia en ayunas y HbA1c, mientras que la insulinemia aumentó significativamente ⁽⁸⁸⁾. En un estudio complementario, los mismos investigadores evaluaron a 61 pacientes diabéticos divididos aleatoriamente en dos grupos, de edad comprendida entre los 40 y 60 años, con glucemia basal entre 150 y 200 mg/dL, y HbA1c entre 7-9%. Ambos grupos recibieron terapia antidiabética estándar (metformina y glibenclamida) y dieta adecuada. El grupo problema recibió 100 mg de extracto de hoja 2 veces al día durante 3 meses, tras los cuales se observó un descenso significativo en los niveles plasmáticos de glucosa y HbA1c, respecto al grupo placebo (con tratamiento estándar pero sin extracto). Además, durante el tratamiento no se observaron efectos indeseables ⁽⁹²⁾.

Los potenciales principios activos y el mecanismo de acción han sido estudiados *in vitro*. Por ejemplo, el extracto acuoso de la hoja inhibe α -amilasa ⁽⁹³⁾, el extracto metanólico de la corteza inhibe *in vitro* la glicación de la hemoglobina y posee efecto antioxidante ⁽⁹⁴⁾, y el extracto metanólico de las hojas inhibe la actividad PTP1B ⁽⁹⁵⁾, dicho extracto está formado mayoritariamente por: ácido clorogénico, ácido 3-O-*p*-cumaroil quínico, flavonoides (8 glicósidos de quercetina y kaempferol) y un hexósido del trihidroxinaftaleno, pero ninguno ha sido evaluado independientemente.

Como conclusión se puede establecer que dado que el número de estudios es limitado, son necesarios más ensayos dirigidos hacia la evaluación de la eficacia de esta especie como antidiabética. Los estudios complementarios *in vitro* en este caso sirven para orientar de los potenciales mecanismos de acción.

Olivo

El olivo, *Olea europaea* L. (Oleáceas), es un árbol de hoja perenne de cuyo fruto (aceituna) se obtiene el denominado aceite de oliva. En el caso de la fitoterapia, es la hoja de olivo la que merece una mayor atención, ya que se han descrito propiedades antioxidantes, antihipertensivas, antiaterogénicas, antiinflamatorias, hipoglucemiantes e hipocolesterolemiantes ⁽⁹⁶⁾, lo que le hace de gran interés para el control y tratamiento de patologías como el síndrome metabólico, el cual tiene asociadas varias de estas alteraciones fisiológicas y metabólicas. La hoja de olivo contiene secoiridoides (oleuropeósido), triterpenos, flavonoides y otros compuestos fenólicos (hidroxitirosol) como principales principios activos ⁽⁹⁶⁾.

Con el fin de demostrar la eficacia farmacológica de la hoja de olivo, de Bock *et al.* ⁽⁹⁷⁾ estudiaron el efecto de un extracto enriquecido en compuestos fenólicos de la hoja de olivo sobre la homeostasis de la glucosa en humanos. Los pacientes recibieron una suplementación diaria de hoja de olivo equivalente a 51,1 mg de oleuropeósido (FIGURA 8), 9,7 mg de hidroxitirosol (FIGURA 8), 0,53 mg de flavonoides y 0,58 de otros compuestos. El ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo y cruzado, se realizó con 46 pacientes con una media de edad de 46,4 años y 28,0 kg/m² de índice de masa corporal. Los pacientes recibieron cápsulas con extracto de hoja de olivo o placebo durante 12 semanas, cruzando los grupos después de un tratamiento de 6 semanas. Se evaluaron sensibilidad a la insulina, glucemia e insulinemia, además de otros parámetros rela-

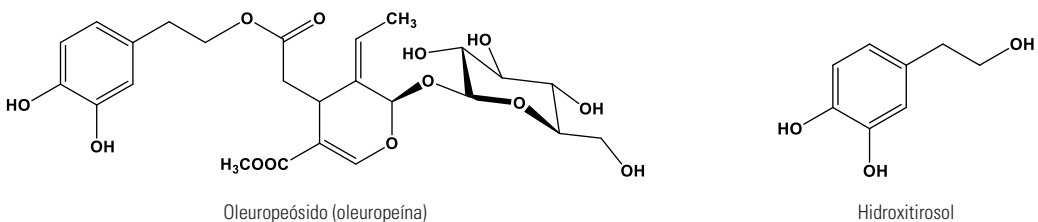


FIGURA 8. Estructura química de oleuropeósido (también denominado oleuropeína) y su metabolito hidroxitirosol, principales componentes fenólicos de la hoja de olivo

cionados (citocinas, perfil lipídico y tensión arterial, entre otros). La suplementación con extracto de hojas de olivo se asoció con un 5% de incremento en la sensibilidad a la insulina comparado con el placebo y un 28% de mejora en la capacidad de respuesta de las células b pancreáticas. Aunque los autores concluyen que la suplementación con extracto de hoja de olivo mejora los parámetros citados, y disminuye el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, estudios futuros más completos son necesarios, con el abordaje del control glucémico a través del HbA1c en pacientes con DMT2 y comparar los resultados con los efectos de las terapias convencionales, metformina u otros agentes antidiabéticos.

Ortiga mayor

La ortiga mayor (*Urtica dioica* L., Urticáceas) es una planta herbácea con muchos pelos urticantes en las hojas y tallos, por los cuales pueden inyectar histamina y acetilcolina, que son las sustancias causantes del picor y ardor. De esta planta se emplea la raíz en el tratamiento del adenoma benigno de próstata, y las hojas como antihiper glucemiantes en el tratamiento de la diabetes mellitus (98). Los estudios de farmacología experimental en animales han demostrado que las hojas tienen principios con propiedades secretagogas sobre la insulina, son agonistas PPARg e inhibidores de la actividad a-glucosidasa (94,99). Kianbakht et al. (100) han desarrollado un ensayo clínico doble ciego controlado, para evaluar las propiedades antidiabéticas de un extracto de hojas de ortiga mayor, para lo cual administraron 500 mg cada 8 horas durante 3 meses al grupo experimental (n = 46), combinados con terapia antidiabética convencional. Al final del experimento, cuando los resultados se comparan con el grupo placebo (n = 46), en el tratado se observó una reducción significativa de la glucemias basal y postprandial (2 h), así como la HbA1c, sin efectos significativos en otros parámetros hepáticos o cardiovasculares. Estos datos demuestran que la hoja de ortiga puede ser de interés en el control de la glucemia en pacientes con DMT2, pudiendo también mejorar la eficacia del tratamiento antidiabético convencional, aunque se recomienda el continuar con los estudios, con mayor número de pacientes y especificar el tipo y estandarización del extracto utilizado.

Salvia

Las hojas de salvia (*Salvia officinalis* L., Lamiáceas) son tradicionalmente utilizadas para tratar trastornos digestivos y diferentes alteraciones metabólicas, incluida la DMT2 (101). Las propiedades antihiper glucemiantes se han demostrado experimentalmente en diferentes modelos

animales de diabetes (102,103). En el caso de la terapéutica humana, existen diferentes estudios que en parte confirman esta propiedad. En un ensayo aleatorizado doble ciego, paralelo y controlado frente a placebo, de 3 meses de duración, 42 pacientes fueron tratados con un extracto hidroetanólico (80%) de hoja de salvia (cápsulas de 500 mg/8 h durante 3 meses) frente a 44 del grupo placebo. Los resultados demuestran que el grupo problema redujo la glucemia basal y la HbA1c, además del perfil lipídico, sin manifestar efectos adversos (101).

Soja

Es ampliamente conocido el efecto estrogénico de las isoflavonas de soja, *Glycine max* (L.) Merr. (Fabáceas), compuestos que además pueden tener un efecto beneficioso en la prevención y el tratamiento de la DMT2, ya que los estrógenos disminuyen la resistencia a la insulina, mejoran su secreción e incrementan la masa de células b (104). Existen evidencias que han descrito la prevención o retraso en la progresión de la DMT2 entre personas asiáticas que consumen semillas de soja fermentada frente a las que las consumen no fermentadas (105). El efecto sobre la diabetes ha sido confirmado por Zhang *et al.* (106), los cuales desarrollaron una revisión sistemática y un metaanálisis para confirmar los efectos de los suplementos con isoflavonas de soja. En total se analizan tres grupos, el primero consiste en 9 estudios con 528 participantes en los que se evalúa el peso corporal, el segundo agrupa 11 estudios con 1.182 pacientes en los que se valora la glucemia basal en ayunas, y el tercero formado por 11 estudios con 1.142 individuos para el estudio de la insulinemia basal. Las dosis administradas variaron entre 40 y 160 mg de isoflavonas, y la duración de los estudios va desde 8 semanas a 1 año. Cuando se comparan los valores de los grupos tratados frente a placebo se observó una reducción del peso corporal y disminución de glucemia e insulinemia basales. Las isoflavonas también redujeron significativamente la glucemia en tratamientos de larga duración (más de 6 meses) en mujeres postmenopáusicas (106).

A pesar de los excelentes resultados y el número muestral alto para este tipo de estudios, el propio autor recomienda ensayos más amplios y con diseños más adecuados para el fin que se persigue, especialmente por el gran interés potencial de los resultados.

Té verde

Diferentes estudios han descrito la relación beneficiosa existente entre el consumo de té verde o negro y la prevención frente a enfermedad cardiovascular y diabetes

⁽¹⁰⁷⁾. El té verde y el negro se obtienen de las hojas de *Camellia sinensis* L. (Teáceas) tras sufrir diferentes procesos de manipulación: estabilización (destrucción del complejo enzimático por calor) en el primer caso y fermentación en el segundo.

Diferentes autores han diseñado estudios para establecer el efecto del té sobre el metabolismo de la glucosa y las vías de señalización de la insulina, así como el posible efecto sobre pacientes con diabetes establecida. Una primera referencia cita el estudio *The Women's Health Study*, en el cual las mujeres que consumen 4 o más tazas de té al día tienen un 30% menos en el riesgo de desarrollar DMT2 que las que no lo consumen ⁽¹⁰⁷⁾. En un estudio de cohortes con un total de 17.413 personas (6.727 hombres y 10.686 mujeres) entre 40 y 65 años, sin diabetes ni otras patologías declaradas, aquellas que consumieron 4 o más tazas de té verde al día, tuvieron una reducción del 33% en el riesgo de padecer diabetes, efecto protector que no se observó entre los consumidores de té rojo o negro ⁽¹⁰⁸⁾. Sin embargo, un estudio prospectivo realizado con 38.018 mujeres mayores de 45 años y libres de enfermedades no pudo establecer la protección del té frente a diabetes ⁽¹⁰⁹⁾. Aunque en el estudio de Iso *et al.* ⁽¹⁰⁸⁾ se indicó que el té negro no protege, Neyestani *et al.* ⁽¹¹⁰⁾ describieron el efecto positivo de la ingesta de té negro sobre diferentes biomarcadores en pacientes con DMT2 (n = 23 pacientes) que recibieron 150-600 mL de extracto de té negro durante 1 a 4 semanas, destacando la capacidad antioxidante total, niveles de malondialdehído, proteína C reactiva y glutatión.

En el caso del té verde, la actividad se ha correlacionado con el consumo continuo de catequinas presentes en las bebidas, bien en forma de infusión o como bebidas refrescantes. En un ensayo doble ciego controlado, el grupo de pacientes objeto de estudio (n = 23) recibió un extracto enriquecido en catequinas (582,8 mg/día), mientras que el grupo control (n = 20) recibió 96,3 mg al día, ambos durante 12 semanas, respetando en ambos casos la medicación establecida previamente. Al final del ensayo se observó un claro descenso respecto al grupo control en los niveles de HbA1c en los pacientes tratados con fármacos insulínóticos conjuntamente con el extracto enriquecido en compuestos fenólicos ⁽¹¹¹⁾. A la vista de los resultados, los autores postularon que las bebidas enriquecidas en catequinas podrían tener diferente utilidad terapéutica, especialmente en la recuperación de la capacidad secretora de la insulina y mantener los niveles de HbA1c bajos en pacientes que aún no requieran terapia con insulina.

Otras alternativas en el tratamiento de la diabetes mellitus

Otra alternativa interesante es el estudio de preparaciones compuestas por varios agentes antidiabéticos. La mezcla de extractos de especies vegetales antidiabéticas debe ser cuidadosamente elaborada, buscando a ser posible, especies que contengan principios con mecanismos de acción complementarios. Por ejemplo, en la unión de especies con similares propiedades se puede conseguir una adición de efectos, mientras que en el caso de principios con diferente mecanismo se podría conseguir en muchos casos una potenciación de la respuesta farmacológica. A la vista de esta revisión se puede considerar que alholva, banaba y cúrcuma actuarían por mecanismos diferentes y se podría potenciar el efecto farmacológico, o gimnema, guayabo y melón amargo, pueden contener principios diferentes de espectro variado, y así obtener una potenciación de las propiedades antidiabéticas.

En diferentes preparados comerciales se emplean oligoelementos como el cromo y el cinc, por sus propiedades antidiabéticas. El cromo puede encontrarse en cantidades apreciables para su actividad en las hojas de mirtilo y levadura de cerveza ⁽¹¹²⁾, aunque lo más frecuente es su inclusión como oligoelemento, generalmente en forma trivalente (Cr³⁺). Sin embargo, su empleo sistemático tiene cierta controversia, ya que mientras que la suplementación con cromo es efectiva para minimizar el estrés oxidativo en DMT2 con HbA1c >8,5%, en individuos normoglucémicos el cromo puede actuar como prooxidante ⁽¹¹³⁾. Diferentes estudios han evaluado el efecto positivo de agentes antioxidantes vegetales (principalmente flavonoides y algunas vitaminas) y minerales (cromo y cinc entre otros) sobre la prevención de las complicaciones de la enfermedad ⁽¹¹⁴⁾. Puesto que la adición de cromo es frecuente en preparados comerciales, para evaluar su eficacia Armendariz-Anguiano ⁽¹¹⁵⁾ realizaron una revisión sistemática de ocho estudios aleatorios, doble ciego, siete de ellos paralelos y uno cruzado, utilizando diferentes fuentes (principalmente picolinato de cromo) y dosis (entre 400 y 1000 µg). Tras el análisis de los resultados, los autores ratifican el efecto beneficioso del suplemento de cromo solo a corto plazo ⁽¹¹⁵⁾. Además del cromo, Gómez-García *et al.* ⁽¹¹⁶⁾ recomiendan la asociación con cinc, ya que ambos tienen acciones sobre las reacciones celulares básicas necesarias para mantener la homeostasis en el metabolismo de carbohidratos y la producción de energía, lo que da lugar a la prevención en el desarrollo y progresión de enfermedades

crónicas degenerativas como la diabetes mellitus. Sin embargo, la suplementación de estos oligoelementos estará condicionada por la propia alimentación, ya que frutas, vegetales y legumbres poseen valores relativamente interesantes de cromo (> 20 mg/100 mg) mientras que el cinc se encuentra principalmente en los derivados animales (entre 1-4 mg/100 g en carnes y entre 0,5 y 91 mg/100 g en mariscos y moluscos).

Otro dato a tener en cuenta en la evaluación de los pacientes diabéticos es el papel de la microbiota intestinal, ya que esta difiere entre los pacientes diabéticos de los no diabéticos, y los patrones de la dieta también tienen influencia sobre la microbiota ⁽¹¹⁷⁾. Además, un estudio reciente ha demostrado que los edulcorantes artificiales inducen disbiosis e intolerancia a la glucosa, efecto que se produce al modificar la microbiota intestinal ⁽¹¹⁸⁾.

Igualmente, algunos tratamientos farmacológicos para enfermos crónicos pueden incrementar el riesgo de padecer este trastorno metabólico, como por ejemplo las estatinas y fármacos antihipertensivos que incrementan la resistencia a la insulina y por tanto el riesgo de padecer DMT2 ⁽¹¹⁹⁾. Por tanto, en la prevención y tratamiento de la DMT2 hay que tener en cuenta todos los factores que influyen en la misma, incluyendo ejercicio, dieta, hábitos diversos y medicación de otras patologías, y en el caso del posible tratamiento fitoterápico, se tendrán en cuenta los datos previos conocidos, tanto clínicos como experimentales, y en caso de asociación de drogas vegetales, se evaluarán los mecanismos de los principios hipoglucemiantes presentes en las especies seleccionadas, para intentar conseguir un efecto potenciador de los mismos, más que un simple efecto aditivo. Tampoco hay que olvidar las posibles interacciones e incompatibilidades de los medicamentos antidiabéticos orales con otros muchos compuestos y fármacos ⁽¹²⁰⁾ o las especies con propiedades múltiples, como la hoja de olivo, que tiene propiedades antidiabéticas e hipotensoras, lo que puede generar o potenciar problemas en pacientes con patologías asociadas ⁽¹²¹⁾.

Conclusiones y perspectivas futuras

Como se indicó en la primera parte de esta revisión ⁽³⁾, la mayoría de los estudios de plantas antidiabéticas están basados en protocolos realizados en animales de experimentación o *in vitro*, siendo el número de contribuciones con ensayos clínicos limitado y con serias limitaciones en su planteamiento. Como aspectos negativos generales están: falta de protocolos uniformes, número de pacientes



FIGURA 7. Semillas de *Trigonella foenum-graecum*. Foto: Bernat Vanaclocha.

limitado, aleatorización dudosa, diferentes tipos de extractos o falta de estandarización de los mismos, formulaciones con mezclas de varios extractos o suplementaciones con vitaminas y oligoelementos, y dosificaciones múltiples, están entre los puntos claramente mejorables.

Otro de los aspectos críticos a considerar es la selección de los parámetros a valorar, siendo en muchos casos estudios más complejos sobre otros aspectos metabólicos o patológicos, como la hipercolesterolemia o hipertensión. La selección de pacientes, con o sin tratamiento paralelo, prediabético o con diabetes diagnosticada en sus etapas iniciales o consolidada, controles adecuados y valores clínicos a evaluar, como glucemia en ayunas y postprandial, HbA1c, HOMA y HOMA-IR, son todos ellos aspectos esenciales a tener en cuenta en los estudios. También se podría considerar la inclusión de estudios sobre seguridad a medio y largo plazo, ya que el tratamiento de la diabetes es crónico.

El incremento de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de las especies más relevantes debería ser de interés preferente por parte de los profesionales y la industria relacionada con la fitoterapia. Estos servirían tanto para determinar la eficacia de las especies como la carencia de efectos indeseables.

Referencias bibliográficas

- Mooney MH, Fogarty S, Stevenson C, Gallagher AM, Palit P, Hawley SA, Hardie DG, Coxon GD, Waigh RD, Tate RJ, Harvey AL, Furman BL. Mechanisms underlying the metabolic actions of galegine that contribute to weight loss in mice. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1669 - 1677.
- Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med* 2015; 81: 975 - 994.
- Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (1): Mecanismos de acción. *Rev Fitoter* 2016; 16: 17 - 31.
- Hays NP, Galassetti PR, Coker RH. Prevention and treatment of type 2 diabetes: current role of lifestyle, natural product, and pharmacological interventions. *Pharmacol Ther* 2008; 118: 181 - 191.
- Nahas R, Moher M. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2009; 55: 591 - 596.
- Bedekar A, Shah K, Koffas M. Natural products for type II diabetes treatment. *Adv Appl Microbiol* 2010; 71: 21 - 73.
- Patel DK, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2: 411 - 420.
- Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on anti-diabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2: 320 - 330.
- Chang CL, Lin Y, Bartolome AP, Chen YC, Chiu SC, Yang WC. Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 378657.
- Ei-Abhar HS, Schaaln MF. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World J Diabetes* 2014; 5: 176 - 197.
- Eddouks M, Bidi A, El Bouhali B, Hajji L, Zeggwagh NA. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1197 - 1214.
- Moona MM, Smits R, Kertesz J, Meyer A, Mackler L. Clinical inquiry: do complementary agents lower HbA1c when used with standard type 2 diabetes therapy?. *J Fam Pract* 2014; 63: 336 - 338.
- Li ZQ, Chang HJ, Sang WF. Clinical efficacy of special effect san xiao decoction on type 2 diabetes mellitus. *Zhong Yao Cai* 2013; 36: 163 - 166 (PMID: 23750422).
- Sengupta K, Mishra AT, Rao MK, Sarma KV, Krishnaraju AV, Trimurtulu G. Efficacy and tolerability of a novel herbal formulation for weight management in obese subjects: a randomized double blind placebo controlled clinical study. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 122.
- Ghorbani A. Clinical and experimental studies on polyherbal formulations for diabetes: current status and future prospective. *J Integr Med* 2014; 12: 336 - 345.
- Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol* 2002; 81: 81 - 100.
- Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2001; 161: 813 - 824.
- Mohammadi A, Oshaghi EA. Effect of garlic on lipid profile and expression of LXR alpha in intestine and liver of hypercholesterolemic mice. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 20.
- Huseini HF, Hasani-Rnjbar S, Nayebi N, Heshmat R, Sigaroodi FK, Ahvazi M, Alaei BA, Kianbakht S. *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013; 21: 447 - 452.
- Basch E, Ulbricht C, Kuo G, Szapary P, Smith M. Therapeutic applications of fenugreek. *Altern Med Rev* 2003; 8: 20 - 27.
- Haber SL, Keonavong J. Fenugreek use in patients with diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1196 - 1203.
- Yadav UC, Baquer NZ. Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol* 2014; 52: 243 - 254.
- Swaroop A, Bagchi M, Kumar P, Preuss HG, Tiwari K, Marone PA, Bagchi D. Safety, efficacy and toxicological evaluation of a novel, patented anti-diabetic extract of *Trigonella foenum-graecum* seed extract (Fenfurol). *Toxicol Mech Methods* 2014; 24: 495 - 503.
- Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr J* 2014; 13: 7.
- Zhou J, Chan L, Zhou S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Curr Med Chem* 2012; 19: 3523 - 3531.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058 - 1070.
- Perla V, Jayanty SS. Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods. *Food Chem* 2013; 138: 1574 - 1580.
- Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 823 - 828.
- Devaraj S, Yimam M, Brownell LA, Jialal I, Singh S, Jia Q. Effects of Aloe vera supplementation in subjects with prediabetes/metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11: 35 - 40.
- Choi HC, Kim SJ, Son KY, Oh BJ, Cho BL. Metabolic effects of aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial. *Nutrition* 2013; 29: 1110 - 1114.
- Dick WR, Fletcher EA, Shah SA. Reduction of fasting blood glucose and hemoglobin A1c using oral aloe vera: a meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2016; 22: 450 - 457.
- Stohs SJ, Miller H, Kaats GR. A review of the efficacy and safety of banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and corosolic acid. *Phytother Res* 2012; 26: 317 - 324.
- Latif R. Chocolate/cocoa and human health: a review. *Neth J Med* 2013; 71: 63 - 68.
- Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008; 138: 1671 - 1676.

35. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 740 - 751.
36. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888 - 1904.
37. Salazar-Martínez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1 - 8.
38. Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28812 postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1311 - 1316.
39. Khan A, Bryden NA, Polansky MM, Anderson RA. Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices. *Biol Trace Elem Res* 1990; 24: 183 - 188.
40. Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 849 - 852.
41. Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 327 - 336.
42. Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates in vivo insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62: 139 - 148.
43. Gruenewald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 822 - 834.
44. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 65 - 70.
45. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 487.e1-6.
46. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr* 2006; 136: 977 - 980.
47. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3215 - 3218.
48. Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 595 - 599.
49. Kirkham S, Akilen R, Sharma S, Tsiami A. The potential of cinnamon to reduce blood glucose levels in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1100 - 1113.
50. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011; 14: 884 - 889.
51. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007170.
52. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr* 2012; 31: 609 - 615.
53. Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Holst JJ, Darwiche G, Almér LO. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 815 - 821.
54. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 636053.
55. Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1529 - 1542.
56. Gupta SC, Sung B, Kim JH, Prasad S, Li S, Aggarwal BB. Multi-targeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1510 - 1528.
57. Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J* 2010; 9: 43.
58. Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, Azad F, Malekmakan L, Nasab MH, Dehghanzadeh G. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 365 - 370.
59. Aldebasi YH, Aly SM, Rahmani AH. Therapeutic implications of curcumin in the prevention of diabetic retinopathy via modulation of anti-oxidant activity and genetic pathways. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2013; 5: 194 - 202.
60. Maradana MR, Thomas R, O'Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1550 - 1556.
61. Carretero ME, Ortega T, Sánchez D. La hoja de *Gymnema sylvestre* ¿droga hipoglucemiante?. *Rev Fitoter* 2001; 1: 259 - 267.
62. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 830285.
63. Murata Y, Nakashima K, Yamada A, Shigemura N, Sasamoto K, Nin Y. Gurmardin suppression of licking responses to sweetener-quinine mixtures in C57BL mice. *Chem Senses* 2003; 28: 237 - 243.
64. Kosaraju J, Dubala A, Chinni S, Khatwal RB, Satish Kumar MN, Basavan D. A molecular connection of *Pterocarpus marsupium*, *Eugenia jambolana* and *Gymnema sylvestre* with dipeptidyl peptidase-4 in the treatment of diabetes. *Pharm Biol* 2014; 52: 268 - 271.
65. Di Fabio G, Romanucci V, Zarrelli M, Giordano M, Zarrelli A. C-4 gem-dimethylated oleanes of *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities. *Molecules* 2013; 18: 14892 - 14919.
66. Alqahtani A, Hamid K, Kam A, Wong KH, Abdelhak Z, Razmovski-Naumovski V, Chan K, Li KM, Groundwater PW, Li GQ. The pentacyclic triterpenoids in herbal medicines and their pharmacological activities in diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem* 2013; 20: 908 - 931.

67. Pothuraju R, Sharma RK, Chagalamarri J, Jangra S, Kumar Kavadi P. A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *J Sci Food Agric* 2014; 94: 834 - 840.
68. Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, Baskaran K, Rajesh Kumar BR, Radha Shanmugasundaram K, Kizar Ahmath B. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 1990; 30: 281 - 294.
69. Kumar SN, Mani UV, Mani I. An open label study on the supplementation of *Gymnema sylvestre* in type 2 diabetics. *J Diet Suppl* 2010; 7: 273 - 282.
70. Oh WK, Lee CH, Lee MS, Bae EY, Sohn CB, Oh H, Kim BY, Ahn JS. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacol* 2005; 96: 411 - 415.
71. Combs AP. Recent advances in the discovery of competitive protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for the treatment of diabetes, obesity, and cancer. *J Med Chem* 2010; 53: 2333 - 2344.
72. Pérez-Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2008; 117: 1 - 27.
73. Heck CI, de Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci* 2007; 72: R138 - R151.
74. Bracesco N, Sánchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. *J Ethnopharmacol* 2011; 136: 378 - 384.
75. Schinella G, Neyret E, Cónsole G, Tournier H, Prieto JM, Ríos JL, Giner RM. An aqueous extract of *Ilex paraguariensis* reduces carrageenan-induced edema and inhibits the expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in animal models of inflammation. *Planta Med* 2014; 80: 961 - 968.
76. Oliveira DM, Freitas HS, Souza MF, Arçari DP, Ribeiro ML, Carvalho PO, Bastos DH. Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*) aqueous extract decreases intestinal SGLT1 gene expression but does not affect other biochemical parameters in alloxan-diabetic Wistar rats. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 10527 - 10532.
77. Kang YR, Lee HY, Kim JH, Moon DI, Seo MY, Park SH, Choi KH, Kim CR, Kim SH, Oh JH, Cho SW, Kim SY, Kim MG, Chae SW, Kim O, Oh HG. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Lab Anim Res* 2012; 28: 23 - 29.
78. Arçari DP, Bartchewsky W Jr, dos Santos TW, Oliveira KA, DeOliveira CC, Gotardo ÉM, Pedrazzoli J Jr, Gambero A, Ferraz LF, Carvalho Pde O, Ribeiro ML. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high fat diet-induced obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 110 - 115.
79. Pereira DF, Kappel VD, Cazarolli LH, Boligon AA, Athayde ML, Guesser SM, Da Silva EL, Silva FR. Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis. *Phytomedicine* 2012; 19: 868 - 877.
80. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BC, de Moraes EC, Cavalcante Lda S, de Andrade F, Wazlawik E, Di Pietro PF, Maraschin M, da Silva EL. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 2011; 30: 320 - 332.
81. Bremer Boaventura C, Faria Di Pietro P, Klein GA, Stefanuto A, de Moraes EC, de Andrade F, Wazlawik E, da Silva EL. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *J Funct Foods* 2013, 5, 1057 - 1064.
82. Leung L, Birtwhistle R, Kotecha J, Hannah S, Cuthbertson S. Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review. *Br J Nutr* 2009; 102: 1703 - 1708.
83. Chuang CY, Hsu C, Chao CY, Wein YS, Kuo YH, Huang CJ. Fractionation and identification of 9c,11t,13t-conjugated linolenic acid as an activator of PPARα in bitter gourd (*Momordica charantia* L.). *J Biomed Sci* 2006; 13: 763 - 772.
84. Yibchok-Anun S, Adisakwattana S, Yao CY, Sangvanich P, Roengsumran S, Hsu WH. Slow acting protein extract from fruit pulp of *Momordica charantia* with insulin secretagogue and insulinomimetic activities. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1126 - 1131.
85. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD007845.
86. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD007845.
87. Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective?. *Nutr J* 2014; 13: 102.
88. Hosseini S, Huseini HF, Larjani B, Mohammad K, Najmzadeh A, Nourijelyani K, Jamshidi L. The hypoglycemic effect of *Juglans regia* leaves aqueous extract in diabetic patients: A first human trial. *Daru* 2014; 22: 19.
89. Jelodar G, Mohsen M, Shahram S. Effect of walnut leaf, coriander and pomegranate on blood glucose and histopathology of pancreas of alloxan induced diabetic rats. *Afr J Trad CAM* 2007; 43: 299 - 305.
90. Asgary S, Parkhideh S, Solhpour A, Madani H, Mahzouni P, Rahimi P. Effect of ethanolic extract of *Juglans regia* L. on blood sugar in diabetes-induced rats. *J Med Food* 2008; 11: 533 - 538.
91. Mohammadi J, Sadeqpour K, Delaviz H, Mohammadi B. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of *Juglans regia* in an animal model. *Turk J Med Sci* 2011; 41: 685 - 691.
92. Hosseini S, Jamshidi L, Mehrzadi S, Mohammad K, Najmzadeh AR, Alimoradi H, Huseini HF. Effects of *Juglans regia* L. leaf extract on hyperglycemia and lipid profiles in type two diabetic patients: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 451 - 456.
93. Ahmad H, Khan I, Wahid A. Antiglycation and antioxidation properties of *Juglans regia* and *Calendula officinalis*: possible role in reducing diabetic complications and slowing down ageing. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 411 - 414.
94. Rahimzadeh M, Jahanshahi S, Moein S, Moein MR. Evaluation of alpha-amylase inhibition by *Urtica dioica* and *Juglans regia* extracts. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 465 - 469.
95. Pitschmann A, Zehli M, Atanasov AG, Dirsch VM, Heiss E, Glasl S. Walnut leaf extract inhibits PTP1B and enhances glucose-uptake in vitro. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 599 - 602.
96. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev* 2009; 67: 632-638.

97. de Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One* 2013; 8: e57622.
98. Dar SA, Ganai FA, Yousuf AR, Balkhi MU, Bhat TM, Sharma P. Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*. *Pharm Biol* 2013; 51: 170 - 180.
99. Rau O, Wurglics M, Dingermann T, Abdel-Tawab M, Schubert-Zsilavecz M. Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmazie* 2006; 61: 952 - 956.
100. Kianbakht S, Khalighi-Sigaroodi F, Dabaghian FH. Improved glycemic control in patients with advanced type 2 diabetes mellitus taking *Urtica dioica* leaf extract: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Lab* 2013; 59: 1071 - 1076.
101. Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013; 21: 441 - 446.
102. Eidi M, Eidi A, Zamanizadeh H. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 310 - 313.
103. Lima CF, Azevedo MF, Araujo R, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Metformine-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention?. *Br J Nutr* 2006; 96: 326 - 333.
104. Choi SB, Jang JS, Park S. Estrogen and exercise may enhance beta-cell function and mass via insulin receptor substrate 2 induction in ovariectomized diabetic rats. *Endocrinology* 2005; 146: 4786 - 4794.
105. Kwon DY, Daily JW 3rd, Kim HJ, Park S. Antidiabetic effects of fermented soybean products on type 2 diabetes. *Nutr Res* 2010; 30: 1 - 13.
106. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, Na XL. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women - a meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29: 8 - 14.
107. Khan N, Mukhtar H. Tea and health: studies in humans. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6141 - 6147.
108. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* 2006; 144: 554 - 562.
109. Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD, Liu S. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 376 - 384.
110. Neyestani TR, Shariatzade N, Kalayi A, Gharavi A, Khalaji N, Dadkhah M, Zowghi T, Haidari H, Shab-bidar S. Regular daily intake of black tea improves oxidative stress biomarkers and decreases serum C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients. *Ann Nutr Metabol* 2010; 57: 40 - 49.
111. Nagao T, Meguro S, Hase T, Otsuka K, Komikado M, Tokimitsu I, Yamamoto T, Yamamoto K. A catechin-rich beverage improves obesity and blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 310 - 317.
112. Giner EM, Castillo E. Fitoterapia y diabetes. *Rev Fitoter* 2003; 3: 113 - 122.
113. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem* 2004; 52:1385 - 1589.
114. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 41 - 52.
115. Armendáriz-Anguiano AL, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Evidencias del efecto del cromo en personas con diabetes: revisión sistemática. *Rev Biomed* 2007; 18: 117 - 126.
116. Gómez-García A, Magaña-Garns P. Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina. *Rev Med IMSS* 2004; 42: 347 - 352.
117. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? *Br J Nutr*. 2013; 109 Suppl 2: S81-85.
118. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern ZD, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514: 181-186.
119. De Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean diet to prevent type 2 diabetes and its complications. En: Preedy VR (Ed.) *The Mediterranean Diet - An Evidence-Based Approach*, pp. 337 - 342. Amsterdam: Elsevier Publishers, 2015.
120. Vanaclocha B, Risco E, Cañigueral S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías de la EMA y ESCOP. *Rev Fitoter* 2014; 14: 5 - 36.
121. Ríos JL. *Fitoterapia*. 2ª ed., Valencia: Publicaciones Universitat de Valencia, p. 130, 2015.