



FIGURA 1. *Gymnema sylvestre* (Retz.)
R. Br. ex Schult. (Asclepiadaceae).

La hoja de *Gymnema sylvestre*: ¿Droga hipoglucemiante?

M.Emilia Carretero Accame
Teresa Ortega Hernández-Agero
Daniel Sánchez Mata

Abstract

Gymnema sylvestre is a native *Asclepiadaceae* broadly distributed throughout tropical territories of Asia and Africa reaching some Australian and Central American areas. From time immemorial this plant has been used as a valuable remedy in traditional medicines such as Ayurvedian medicine. At the present time, several clinical and pharmacological studies allow us to assign this plant an important activity reducing glucose and cholesterol levels in the blood. This activity is related to triterpene compounds: triterpene saponosides derived from oleanane. Further studies are required to understand the pharmacological effects and the mechanism of action of these compounds and to use them safely and with therapeutical effectiveness.

Key words

Gymnema sylvestre, *Asclepiadaceae*, gurmar, saponins, antidiabetic, hypocholesterolemic.

Resumen

Gymnema sylvestre es una planta originaria de zonas tropicales de Asia y Africa, que alcanza territorios australianos y centroamericanos, conocida y empleada desde la antigüedad en medicinas tradicionales como la ayurvédica, para tratar diversas afecciones. En la actualidad, ensayos farmacológicos y clínicos permiten atribuirle propiedades hipoglucemiantes e hipocolesterolemiantes, debidas a saponósidos triterpénicos derivados del oleanano. Se precisan más ensayos para verificar sus efectos y el mecanismo de acción de sus principios activos y en base a ello garantizar su seguridad y eficacia terapéutica.

Palabras clave

Gymnema sylvestre, *Asclepiadaceae*, gurmar, saponósidos, hipoglucemiante, hipocolesterolemiantes.



Nombre científico: *Gymnema sylvestre* (Retz.) R. Br. ex Schult. (Asclepiadaceae).

Nombres populares: Gimmema. Hindú: gurmara (destructor de azúcar), chota-dudhilata; árabe: kharak; persa: khar-e-khasak; sánscrito: meshasringi, sarpadarushtrika; nepalí-bengalí: meshasringi; tamil: sirukurinjan.

Descripción botánica

Gymnema sylvestre (Retz.) R. Br. ex Schult. es una especie tropical de la familia Asclepiadaceae. Originalmente fue descrita por el botánico sueco Anders Johan Retzius, bajo la combinación *Peri-plota sylvestris* Retz., sobre materiales recolectados por el británico Charles König (conservador del Museo Británico) procedentes casi con toda certeza de las regiones orientales de la India. La descripción fue publicada con el número 36 en la página 15 del fascículo segundo de su obra *Observationum Botanicarum*, impresa en Leipzig en 1781. Esta magna obra recoge, en seis fascículos, una importante compilación de descripciones de plantas de la India Oriental, muchas de ellas novedades para la ciencia.

Su inclusión de forma efectiva en el género *Gymnema* R. Br., descrito por el botánico británico Robert Brown en 1810, se debe al médico austríaco y profesor de Zoología, Botánica y Minerología Josef August Schultes, basándose en las propuestas de Brown. Dicha combinación, ya como *Gymnema sylvestre*, fue dada a conocer en el volumen 6 del *Systema Vegetabilium*, publicado por Schultes con la coautoría del botánico suizo Johann Jakob Roemer en 1820. Además, la especie que nos ocupa ha sido combinada en el género de asclepiadáceas *Marsdenia* R. Br.

Gymnema sylvestre es una especie vivaz, fruticosa, con numerosos tallos lignificados y pubescentes que pueden llegar a alcanzar varios metros de altura. Las hojas presentan el limbo entero y son pecioladas, de contorno obovado-ovado, coriáceas y de unos 5-6 cm de longitud y 3-5 cm de anchura; la página adaxial (haz) de las hojas es generalmente pubescente especialmente en el nervio central mientras que la página abaxial (envés) es generalmente tomentosa especialmente en los nervios. Las cimas florales se desarrollan en las axilas de las hojas y son umbeliformes

y pubescentes, mucho más pequeñas que ellas; las flores son pequeñas, con cálices tomentosos y glandíferos en su interior y sépalos ovados y ciliados en los márgenes; las corolas son blancuecino-verdosas con lóbulos ovados y glabros y apéndices corolinos exertos así como el estigma. Los frutos (folículos) presentan un contorno ampliamente lanceolado, de unos 5-9 x 2 cm y son glabros y con pico acuminado. Las semillas son ovadas, de 8 x 4 mm y con vilanos blanco-sedosos de unos 3,5 cm de longitud que facilitan su dispersión (anemocoria).

Los periodos fenológicos de esta especie son amplios. El óptimo de la floración (antesis) se puede producir desde abril hasta noviembre y la fructificación puede establecerse desde septiembre a diciembre.

La ilustración que acompañamos (FIGURA 1) está tomada de *Flora of China Illustrations* (vol. 16, fig. 229, 1-8. 1995) y su reproducción aquí es cortesía tanto de los editores de la obra como del Jardín Botánico de Missouri (Saint Louis, USA/MBG-FOC) a quienes agradecemos, desde estas páginas, su colaboración. En la lámina se muestran con detalle una rama florida, flor, cáliz abierto, columna, polinario, pistilo, folículos y semilla de *Gymnema sylvestre*.

Hábitat

Gymnema sylvestre es una especie tropical ampliamente distribuida por Asia (India, Sri Lanka, China, Taiwan e islas del Mar del Japón), sureste asiático (Vietnam, Indonesia, Malasia, etc.) y Australia. En el continente africano se conocen numerosas colecciones procedentes de Madagascar así como su presencia testimoniada, entre otros países, en Burundi, Ghana y Tanzania. Parece estar también ampliamente distribuida en América Central.

Su óptimo bioclimático parece ser tropical (termotipos termo- y mesotropical) ⁽¹⁾ siendo una especie típica de bosques secundarios abiertos y matorrales seriales con intervalos altitudinales conocidos de los 100 a los 1000 (1200) m.

Composición química

Presenta una composición química compleja: resinas, sustancias pécticas, compuestos nitrogena-

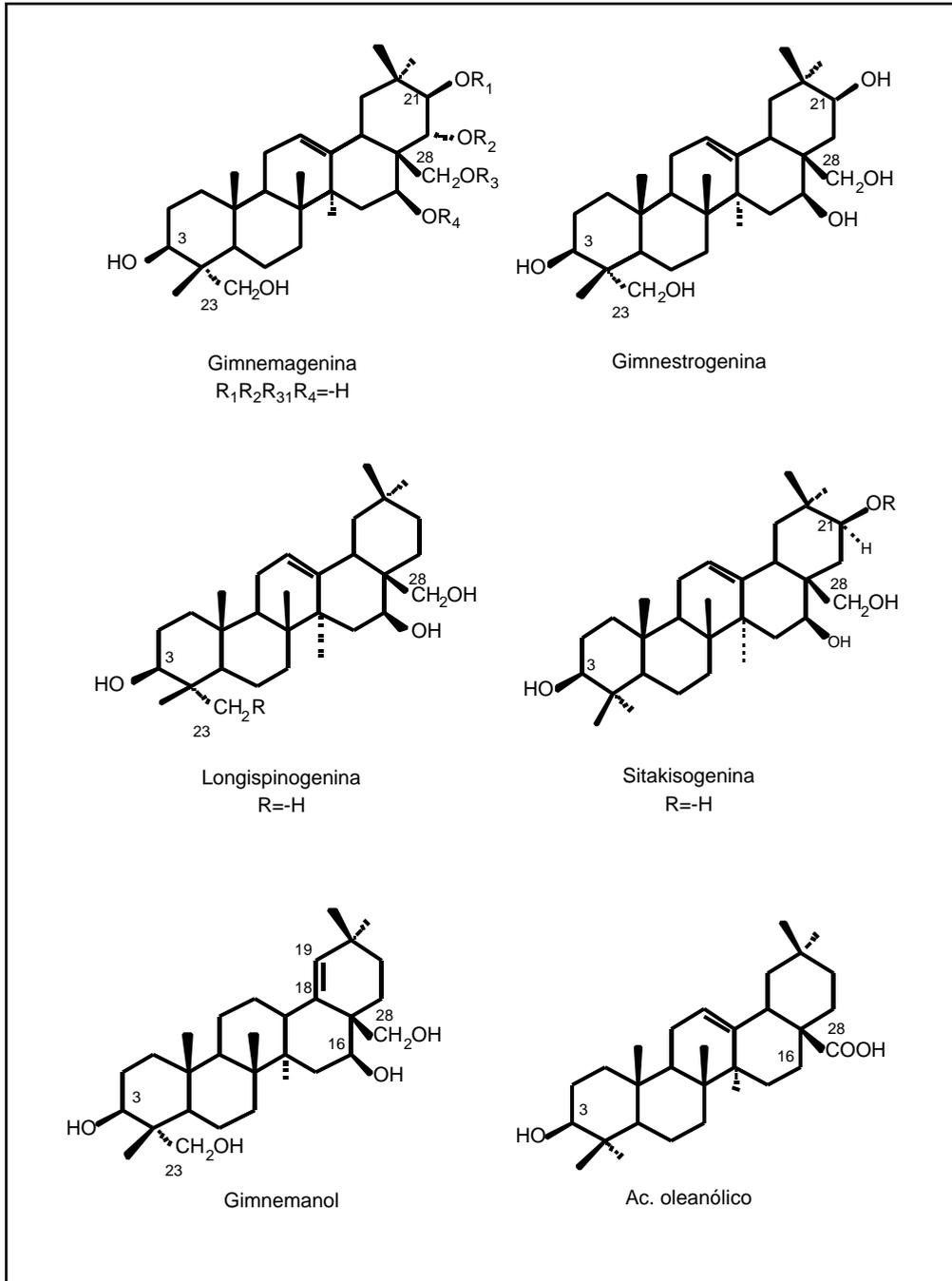


Figura 2.- Principales aglicones correspondientes a los saponósidos de la hoja de *Gymnema sylvestre*.



SAPONÓSIDO	R ^{a,b}	R ₁ ^{a,b}	R ₂ ^{a,b}	R ₃ ^{a,b}	R ₄ ^{a,b}	CADENA GLUCÍDICA ^c		
						C-3	C-23	C-28
Aglicón: Gimnemagenina								
Ac. Gimnémico I		-Tig	-H	-Ac	-H	-AGlc		
Ac. Gimnémico II		-Mb	-H	-Ac	-H	-AGlc		
Ac. Gimnémico III		-Mb	-H	-H	-H	-AGlc		
Ac. Gimnémico IV		-Tig	-H	-H	-H	-AGlc		
Ac. Gimnémico V		-Tig	-Tig	-H	-H	-AGlc		
Ac. Gimnémico VI		-Tig	-H	-H	-H	-AGlc-Glc		
Ac. Gimnémico VIII		-Mb	-H	-H	-H	-AGlc-Ara		
Ac. Gimnémico IX		-Tig	-H	-H	-H	-AGlc-Ara		
Gimnemósido A		-Tig	-Ac	-H	-H	-AGlc		
Gimnemósido B		-Tig	-H	-H	-Ac	-AGlc		
Gimnemósido C		-Be	-H	-Ac	-H	-AGlc		
Aglicón: Gimnestrogenina								
Gimnemósido D							-Xil-Glc-Glc	
Ac. Gimnémico VII						-AGlc		
Aglicón: 23-Hidroxi-longispinogenina								
Gimnemasaponina II							-Glc	-Glc
Gimnemasaponina IV							-Glc-Glc	-Glc
Gimnemasaponina V							-Glc-Glc	-Glc-Glc
Gimnemósido E							-Xil-Glc-Glc	-Glc-Glc
Aglicón: Gimnemanol								
Gimnemósido F							-Xil-Glc-Glc	-Glc-Glc
Aglicón: Longispinogenina								
Oleananosaponina 1						-AGlc		
Aglicón: Sitakisogenina								
Oleananosaponina 2	-Be					-AGlc		
Aglicón: Ácido oleanólico								
Oleananosaponina 3							-Glc-Glc	-Glc
Oleananosaponina 4							-Xil-Glc-Glc	
Oleananosaponina 5							-Xil-Glc-Glc	-Glc
Oleananosaponina 6							-Glc-Glc	-Glc-Glc

a) Para ver situación de los radicales, véase Figura 2.

b) Ac: acetil; Be: benzoi; Mb: (S)-2 metilbutirol; Tig: tigloil.

c) AGlc: ácido glucurónico; Ara: arabinosa; Glc: glucosa.

TABLA 1. Saponósidos de la hoja de *Gymnema sylvestre* (4,5,6,7,8,9,10).



dos (betaina, colina y trimetilamina), terpenos (saponinas y estigmasterol) ^(2,3).

Los principios activos principales son de naturaleza triterpénica. Contiene saponinas triterpénicas estructuralmente muy similares, denominadas en conjunto como ácido gimnémico (TABLA 1). Sus aglicones son en su mayoría derivados del oleanano: gimnemagenina (3 β , 16 β , 21 β , 22 α , 23, 28-hexahidroxi-olean-12-eno), gimnestrogenina (3 β , 16 β , 21 β , 23, 28-penthidroxi-olean-12-eno), longispinogenina, 23-OH-longispinogenina, sitakisogenina, gimnemanol (3 β , 16 β , 23, 28-tetrahidroxiolean-12-eno) y ácido oleanólico (FIGURA 2) ^(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). La parte glucídica corresponde principalmente a una o varias unidades de glucosa, ácido glucurónico y xilosa situadas sobre los hidroxilos de los carbonos C₃, C₂₃ y C₂₈.

Como responsable de alguna de sus actividades farmacológicas se ha identificado también un péptido de 35 aminoácidos, con tres puentes disulfuro intramoleculares, denominado gurmarina ^(14, 15).

Existen otras especies de *Gymnema* que también poseen triterpenos con similares características a los ácidos gimnémicos, por ejemplo *G. alterniflorum* (Lour.) Merr. (encontrada en la bibliografía como *G. alternifolium*), cuyos alternósidos ⁽⁴²⁾ poseen actividades farmacológicas semejantes.

Acciones farmacológicas

En distintas medicinas tradicionales se adscriben a esta planta muy diferentes efectos farmacológicos ⁽¹⁶⁾. Las hojas parecen tener efecto astringente, diurético, estomacal y tónico. Las raíces, emético y expectorante. Sin embargo, en base a los conocimientos científicos, hoy por hoy, podemos decir que las hojas de esta planta presentan actividad hipoglucemiante, hipocolesterolemia, hepatoprotectora, antialérgica, antiinflamatoria y además un efecto inhibidor de la percepción del sabor dulce.

Actividad hipoglucemiante

Desde principios de siglo se vienen estudiando los efectos de esta planta sobre los niveles plasmáticos de glucosa ⁽¹⁶⁾.

Son numerosos los trabajos en los que se pone de manifiesto esta actividad antidiabética en animales de experimentación: rata y conejo. Se ha compro-

bado que la administración de hoja pulverizada a conejos diabéticos es capaz de normalizar los niveles de glucosa, incrementado la actividad enzimática (fosforilasa, sorbitol deshidrogenasa y enzimas gluconeogénicas) relacionada con la recaptación y utilización de la glucosa y consiguiendo de esta forma una disminución de las alteraciones causadas por la hiperglucemia en el hígado, riñón y músculo de estos animales ^(17, 18, 19).

En los años 1992 y 1994 ^(20, 21) se comprobó que estas sustancias inhibían la absorción de glucosa en el intestino delgado de rata, reduciendo los niveles de glucosa en plasma. Los estudios se realizaron mediante la administración de un extracto acuoso de hojas durante 30 semanas. Esta reducción de la absorción intestinal de glucosa podría contribuir a disminuir el sobrepeso y la obesidad asociada a la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente). Estudios posteriores han demostrado que algunos ácidos gimnémicos son capaces de disminuir los niveles de glucemia a través de una inhibición de la recaptación de glucosa por las células musculares lisas de íleo de cobaya y de rata. Esta inhibición de la recaptación origina una disminución del aporte energético necesario para que se produzca la contracción de la musculatura lisa inducida por despolarización (K⁺) ^(22, 23).

Los extractos acuosos de las hojas de esta planta han mostrado, mediante ensayos clínicos, su eficacia en el control de la hiperglucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ⁽²⁴⁾. Se administraron 400 mg/día del extracto durante 18 a 20 meses a 22 pacientes con diabetes tipo 2, como suplemento de su propio tratamiento antidiabético. Se apreció en ellos un notable descenso de los niveles en sangre de glucosa, hemoglobina glucosilada y glucoproteínas plasmáticas, permitiendo la disminución de la dosis del fármaco antidiabético empleado en su tratamiento. De los 22 pacientes, 5 pudieron abandonar el tratamiento con los fármacos convencionales y mantener niveles aceptables de glucosa exclusivamente con el extracto de hojas de *Gymnema sylvestre*. Además se observó un incremento en los niveles séricos de insulina en estos pacientes lo que hace suponer que el extracto utilizado podría de alguna forma "reparar" o "restaurar" la funcionalidad de las células β -pancreáticas.



Efectivamente, en ratas a las cuales se induce una diabetes experimental con estreptozotocina, fármaco que destruye las células β -pancreáticas, se ha comprobado como los extractos acuosos de hoja de *Gymnema sylvestre* son capaces de duplicar in vivo el número de islotes de Langerhans y de células β -pancreáticas, restaurando la función endocrina del páncreas ^(25, 26). Estos efectos se han comparado con los inducidos por otras plantas como *Azadirachta indica*, *Catharanthus roseus* y *Ocimum sanctum*, observando que todas ellas disminuyen los niveles de glucosa en sangre siendo la más eficaz *Azadirachta indica* ⁽²⁷⁾.

Asimismo, se administró igual dosis del extracto acuoso *Gymnema sylvestre* a 27 pacientes diabéticos insulino dependientes. Después de un período de tratamiento de 6 a 8 meses se observó una ligera disminución de hemoglobina glucosilada ⁽²⁸⁾. En este caso, el tratamiento con *G. sylvestre* originó un ligero incremento en la producción endógena de insulina que probablemente sea debido al efecto que tiene este extracto sobre la regeneración o revitalización del páncreas.

Sin embargo, estudios realizados in vitro empleando islotes de Langerhans aislados de rata y células β -pancreáticas han demostrado que los extractos hidroalcohólicos (50%) de las hojas de esta especie actúan de forma no específica, aunque dosis dependiente, directamente sobre las membranas celulares, originando su ruptura y por ello una liberación intensa de insulina incluso a bajas temperaturas (4°C), resultados que sugieren un mecanismo de acción más físico que fisiológico. Los autores justifican el daño inferido a las membranas y por tanto la liberación de insulina, por la presencia en el extracto alcohólico de heterósidos saponínicos cuyo efecto permeabilizador de membranas es ampliamente conocido. Probablemente estos efectos no se manifiesten in vivo debido a que los saponósidos se hidrolizan en el aparato digestivo alcanzando el páncreas exclusivamente los aglicones libres, aparentemente carentes de toxicidad ⁽²⁹⁾.

Por tanto, los principios activos de la *Gymnema sylvestre* parecen actuar sobre el control de la glucemia a dos niveles:

1) Reduciendo la absorción de glucosa en el intestino

o sensibilizando los receptores periféricos de la insulina para que aumente el transporte intracelular de la glucosa.

2) Incrementando/restituyendo la producción de insulina por las células β -pancreáticas.

Actividad hipocolesterolemiantes

En 1994, Bishayee y Chatterjee (30), comprobaron que los extractos de hojas administrados oralmente durante dos semanas a ratas en dosis comprendidas entre 25-100 mg/kg, conseguían reducir niveles elevados de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y baja densidad (LDL) de forma dosis dependiente. Igualmente observaron que los niveles de HDL y la aterogénesis asociada a hiperlipidemias se normalizaban tras la administración de estos preparados. Los resultados fueron comparativamente similares a los obtenidos con clofibrato, principalmente a la dosis de 100 mg/kg. Posteriormente se ha estudiado el efecto del ácido gimnémico sobre la absorción del ácido oleico en el intestino de rata, comprobado que es un potente inhibidor de su absorción(31). Igualmente se comprobó como la administración a ratas de dosis elevadas de diferentes extractos de esta planta incrementan la excreción fecal de colesterol y ácidos biliares sin afectar a la presión arterial, ganancia de peso, ni a la ingestión de alimentos(32).

Actividad hepatoprotectora

Rana y Avadhoot (1992) (33) compararon la actividad hepatoprotectora en ratas del extracto alcohólico de las hojas de esta planta, con la producida por la especie *Curcuma zedoaria*. Aunque el estudio es relativamente sencillo, pudieron observar un importante efecto hepatoprotector frente al daño inducido por CCl₄ (1ml/kg dos veces a la semana durante 8 semanas) para las dos plantas estudiadas.

Actividad antialérgica

En cuanto a su posible actividad antialérgica se ha comprobado que las sustancias pécticas purificadas a partir de esta planta inhiben la liberación de histamina de mastocitos peritoneales de rata (34).



Actividad antiinflamatoria

En el año 1995, Diwan y col.(35), estudiaron el efecto antiinflamatorio de los extractos acuosos de las hojas de *G. sylvestre*. Estos extractos reducen la inflamación aguda inducida por carragenina en rata y la ascitis peritoneal en ratón, incrementando la concentración de sistemas enzimáticos hepáticos como la superóxido dismutasa y (-glutamil transpeptidasa ((-GT). Sin embargo no inhiben la formación de granuloma e índices bioquímicos relacionados como la hidroxiprolina y el colágeno. Por otra parte, se comprobó que los extractos a altas dosis no afectaron la integridad de la mucosa gástrica.

Efecto inhibitorio de la percepción del sabor dulce

En los últimos años se está prestando especial atención a los productos naturales capaces de modificar el sentido del gusto ya que podrían ser potencialmente empleados en estrategias de adelgazamiento y como herramientas farmacológicas para entender mejor los mecanismos neuronales relacionados con la transmisión de las sensaciones gustativas (36). Las hojas de *G. sylvestre* parecen interrumpir de alguna forma el estímulo nervioso que partiendo de la papila gustativa es responsable de la percepción del sabor dulce(37). En un principio se pensó que los responsables de este efecto eran los ácidos gimnémicos, posteriormente se ha comprobado que el principal responsable de esta actividad es la gurmarina (38).

La gurmarina, péptido que como se ha indicado anteriormente posee 35 aminoácidos y tres puentes disulfuro intramoleculares (15), parece actuar directamente, es decir solo por vía oral, sobre la parte apical de la papila gustativa, probablemente mediante la fijación del residuo hidrofóbico del péptido a la proteína receptora de la papila, bloqueando la respuesta eléctrica que transmite la percepción (39, 40, 41). Este mecanismo de acción ha permitido distinguir en ratón entre dos tipos de receptores del sabor dulce: sensible e insensible a gurmarina.

Este péptido disminuye significativamente el sabor dulce de azúcares (sacarosa, fructosa, lactosa y maltosa) y de algunos aminoácidos dulces (histidina, asparragina, fenilalanina, glutamina).

Sin embargo parece no tener efecto sobre las respuestas gustativas al sabor salado (NaCl), ácido (HCl) y amargo (quinina).

Usos terapéuticos

En Australia y Asia emplean las hojas tanto interna como externamente contra las mordeduras de serpiente; en la medicina tradicional China y la medicina Ayurvédica las utilizan para el tratamiento de la diabetes, sola o formando parte de mezclas con otras plantas medicinales (16, 43, 44), artritis reumatoide, hemorroides y gota, así como para enmascarar los sabores dulce y amargo. En Tanzania emplean las raíces para el tratamiento de la epilepsia y como afrodisiaco.

En la actualidad esta planta podría estar indicada como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente, sobre todo si está asociada a sobrepeso u obesidad (45). También puede utilizarse como coadyuvante en dietas adelgazantes debido a su efecto inhibitorio sobre la absorción intestinal de la glucosa.

En cualquier caso, esta planta está incluida en numerosos preparados en los países de origen en forma de hoja pulverizada, tabletas, bolsas para infusión e incluso incorporada en bebidas no alcohólicas y chicles (46, 47). En España no figura en ningún medicamento fitoterapéutico. En la actualidad se comercializa en Japón, Alemania y Estados Unidos como preparado dietético(10).

En la bibliografía consultada no se han encontrado referencias sobre contraindicaciones, posibles efectos secundarios o interacciones farmacológicas de un extracto estandarizado con un contenido aproximado del 24% de ácido gimnémico, a las dosis recomendadas (400-1000 mg/día). No se han realizado estudios sobre su seguridad en embarazo.

Agradecimientos: Al Jardín Botánico de Missouri (USA/MBG-FOC) por el permiso concedido para la reproducción de la lámina mencionada que ilustra estas líneas, a Amy McPherson (MBC) quien avaló nuestra solicitud ante los responsables editoriales correspondientes y a la Prof. Dra. C. Navarro Aranda (UCM) por la ayuda bibliográfica prestada en la búsqueda del protólogo de *Periploca sylvestris* Retz.



Direcciones de contacto

M. Emilia Carretero Accame
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Farmacia
 Universidad Complutense de Madrid
 28040 Madrid
 meca@eucmax.sim.ucm.es

Teresa Ortega Hernández-Agero
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Farmacia
 Universidad Complutense de Madrid
 28040 Madrid
 tortega@eucmax.sim.ucm.es

Daniel Sánchez-Mata
 Departamento de Biología Vegetal II
 Facultad de Farmacia
 Universidad Complutense
 28040 Madrid.
 dsmata@eucmax.sim.ucm.es

Referencias bibliográficas:

1. Rivas-Martínez, S. D. Sánchez-Mata & M. Costa. North American Boreal and Western Temperate Forest Vegetation. *Itin Geobot* 12: 5-316.
2. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc. 1990:200-201.
3. Sinsheimer JE, McIlhenny HM. Constituents from *Gymnema sylvestre* leaves. II. Nitrogenous compounds. *J Pharm Sci* 1967; 56(6):732-6.
4. Liu HM, Kiuchi F, Tsuda Y. Isolation and structure elucidation of gymnemic acids, antisweet principles of *Gymnema Sylvestre*. *Chem Pharm Bull* 1992; 40(6):1366-75.
5. Yoshikawa K, Nakagawa M, Yamamoto R, Arihara S, Matsuura K. Antisweet natural products. V. Structures of gymnemic acids VIII-XII from *Gymnema sylvestre* R. Br. *Chem Pharm Bull* 1992; 40(7):1779-82.
6. Yoshikawa K, Kondo Y, Arihara S, Matsuura K. Antisweet natural products. IX. Structures of gymnemic acids XV-XVIII from *Gymnema sylvestre* R. Br. *V. Chem Pharm Bull* 1993; 41(10): 1730-2.
7. Murakami N, Murakami T, Kadoya M, Matsuda H, Yamahara J, Yoshikawa M. New hypoglycemic constituents in 'gymnemic acid' from *Gymnema sylvestre*. *Chem Pharm Bull* 1996; 44(2):469-71.
8. Yoshikawa M, Murakami T, Kadoya M, Li YH, Murakami N, Yamahara J, Matsuda H. Medicinal foodstuffs IX. The inhibi-

tors of glucose absorption from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br. (Asclepiadaceae): Structures of gymnemosides a and b. *Chem Pharm Bull* 1997; 45 (10) :1671-6.

9. Yoshikawa M, Murakami T, Matsuda H. Medicinal foodstuffs X. Structures of new triterpene glycosides, gymnemosides-c, -d, -e, and -f, from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br.: Influence of gymnema glycosides on glucose uptake in rat small intestinal fragments. *Chem Pharm Bull* 1997; 45 (12):2034-8.

10. Ye WC, Zhang QW, Liu X, Che CT, Zhao SX. Oleanane saponins from *Gymnema sylvestre*.

Phytochemistry. 2000; 53(8):893-9.

11. Rao GS, Sinsheimer JE. Constituents from *Gymnema sylvestre* leaves 8. Isolation, chemistry, and derivatives of gymnemagenin and gymnestrogenin. *J Pharm Sci* 1971; 60(2):190-3.

12. Sinsheimer JE, Rao GS. Constituents from *Gymnema sylvestre* leaves. VI. Acylated genins of the gymnemic acids-isolated and preliminary characterization. *J Pharm Sci* 1970; 59(5): 629-32.

13. Stocklin W. Gymnestrogenin, a new pentahydroxytriterpene from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br. *Helv Chim Acta* 1968; 51(6):1235-42.

14. Ota M, Shimizu Y, Tonosaki K, Ariyoshi Y. Role of hydrophobic amino acids in gurmarin, a sweetness-suppressing polypeptide. *Biopolymers* 1998; 45(3): 231-8.

15. Fletcher JI, Dingley AJ, Smith R, Connor M, Christie MCJ, King GF. High resolution structure of gurmarin, a sweet-taste-suppressing plant polypeptide. *Eur J Biochem* 1999; 264:525-33.

16. Nadakarni KM. *The Indian Materia Medica*. Popular Bppk Depot. Bombay 7. Dhootapapeshwar Prakashan Ltd. Panvel. 1954, 596-9.

17. Shanmugasundaram KR, Panneerselvam C, Samudram P, Shanmugasundaram ER. The insulinotropic activity of *Gymnema sylvestre*, R. Br. An Indian medical herb used in controlling diabetes mellitus. *Pharmacol Res Commun* 1981; 13(5):475-86.

18. Prakash AO, Mathur S, Mathur R. Effect of feeding *Gymnema sylvestre* leaves on blood glucose in beryllium nitrate treated rats. *J Ethnopharmacol* 1986; 18(2):143-6.

19. Shanmugasundaram KR, Panneerselvam C, Samudram P, Shanmugasundaram ER. Enzyme changes and glucose utilization in diabetic rabbits: the effect of *Gymnema sylvestre*, R. Br. *J Ethnopharmacol* 1983; 7(2):205-34.

20. Fushiki T, Kojima A, Imoto T, Inoue K, Sugimoto E. An extract of *Gymnema sylvestre* leaves and purified gymnemic acid inhibits glucose-stimulated gastric inhibitory peptide secretion in rats. *J Nutr* 1992; 122(12):2367-73.



21. Teresawa H, Miyoshi M, Imoto T. Effects of long-term administration of *Gymnema sylvestre* watery-extract on variations of body weight, plasma glucose, serum triglyceride, total cholesterol and insulin in Wistar fatty rats. *Yonago Acta Med* 1994; 37(2):117-27.
22. Shimizu K, Abe T, Nakajyo S, Urakawa N, Atsuchi M, Yamashita C. Inhibitory effects of glucose utilization by gymnema acids in the guinea pig ileal longitudinal muscle. *J Smooth Muscle Res* 1996; 32(5):219-28.
23. Shimizu K, Iino A, Nakajima J, Tanaka K, Nakajyo S, Urakawa N, Atsuchi M, Wada T, Yamashita C. Suppression of glucose absorption by some fractions extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. *J Vet Med Sci* 1997; 59 (4):245-51.
24. Baskaran K, Ahmath BK, Shanmugasundaram KR, Shanmugasundaram ERB Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Ethnopharmacol* 1990; 30(3):295-305.
25. Shanmugasundaram ERB, Gopinath KL, Shanmugasundaram KR, Rajendran VM Possible regeneration of the islets of Langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. *J Ethnopharmacol* 1990; 30(3):265-79.
26. Okabayashi Y, Tani S, Fujisawa T, Koide M, Hasegawa H, Nakamura T, Fujii M, Otsuki M Effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. on glucose homeostasis in rats. *Diabetes. Res Clin Pract* 1990; 9(2):143-8.
27. Chattopadhyay RR A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. *J Ethnopharmacol* 1999; 67 (3):367-72.
28. Shanmugasundaram ERB, Rajeswari G, Baskaran K, Kumar BRR, Shanmugasundaram KR, Ahmath BK. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 1990; 30(3):281-94.
29. Persaud SJ, Al-Majed H, Raman A, Jones PM. *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. *J Endocrinol* 1999; 163 (2):207-12.
30. Bishayee A, Chatterjee M. Hypolipidaemic and antiatherosclerotic effects of oral *Gymnema sylvestre* R. Br. leaf extract in albino rats fed on a high fat diet. *Phytother Res* 1994; 8(2):118-20.
31. Wang LF, Luo H; Miyoshi M, Imoto T, Hiji Y, Sasaki T. Inhibitory effect of gymnemic acid on intestinal absorption of oleic acid in rats. *Can J. Physiol Pharm* 1998; 76(10-11) 1017-23.
32. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T. Fecal steroid excretion is increased in rats by oral administration of gymnemic acids contained in *Gymnema sylvestre* leaves. *J Nutr* 1999; 129 (6):1214-22.
33. Rana AC, Avadhoot Y. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema sylvestre* and *Curcuma zedoaria*. *Fitoterapia*. 1992; 63(1):60-2.
34. Sawabe Y, Nakagomi K, Iwagami S, Suzuki S, Nakazawa H. Inhibitory effects of pectic substances on activated hyaluronidase and histamine release from mast cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1992; 1137(3):274-8.
35. Diwan PV, Margaret I, Ramakrishna S. Influence of *Gymnema sylvestre* on inflammation. *Inflammopharmacol* 1995; 3(3):271-7.
36. Suttisri R, Lee IS, Kinghorn AD. Plant-derived triterpenoid sweetness inhibitors. *J Ethnopharmacol* 1995; 47(1):9-26.
37. Warren RP, Warren RM, Weninger MG. Inhibition of the sweet taste by *Gymnema sylvestre*. *Nature*. 1969; 223(201):94-5.
38. Arai K, Ishima R, Morikawa S, Miyasaka A, Imoto T, Yoshimura S, Aimoto S, Akasaka K Three-dimensional structure of gurmardin, a sweet taste-suppressing polypeptide. *J Biomol NMR* 1995; 5(3):297-305.
39. Frank RA, Mize SJS, Kennedy LM, De los Santos HC, Green SJ. The effect of *Gymnema sylvestre* extracts on the sweetness of eight sweeteners. *Chem Senses* 1992; 17(5):461-79.
40. Ninomiya Y, Imoto T. Gurmardin inhibition of sweet taste responses in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1995; 268(4):1019-25.
41. Miyasaka A, Imoto T. Electrophysiological characterization of the inhibitory effect of a novel peptide gurmardin on the sweet taste response in rats. *Brain Res* 1995; 676(1):63-8.
42. Yoshikawa K, Ocata H, Arihara S, Chang HC, Wang JD. Antisweet natural products. XIII. Structures of alternosides I-X from *Gymnema alternifolium*. *Chem Pharm Bull* 1998; 46(7):1102-7.
43. Alam MM, Siddiqui MB. Husain W. Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia* 1990; 61(3):240-2.
44. Maji-D; Singh-AK Clinical trial of D-400, a herbomineral preparation in diabetes mellitus. *J Diabetic Assoc. India* 1995; 35(1):1-4.
45. Spignoli G.; Mercati V.; Boncompagni E. Guida Bibliografica ai piú moti fitoterapici. *Aboca* 1999:199-203.
46. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y, Shibata T. Contents of gymnemic acid in health foods using *Gymnema sylvestre*. *J Food Hygienic Soc Japan* 1997; 38 (3):178-84.
47. Rana TS, Singh KK, Rao RR. Studies on indigenous herbal remedies for diabetes mellitus in India. *J Econ Tax Bot* 1999; 23 (1):115-20.