



FIGURA 1. Hojas de *Gymnema sylvestre*.
Foto: Vinayaraj (licencia CC).

***Gymnema sylvestre* en casos de sobrepeso y obesidad con diabetes mellitus tipo II, no controlados adecuadamente con antidiabéticos orales**

David Iglesias Calderón ^a

José Iglesias Fernández ^b

^a Unidad de Fitoterapia
Clínica Médica San Sebastián
Pontevedra

^b Centro de Salud A Parda
Clínica Médica San Sebastián
Pontevedra

Dirección de contacto:

David Iglesias Calderón
C/ Fotógrafo Zagala 5
36003 Pontevedra

e-mail:

dougcrack13@hotmail.com
davidic81@gmail.com

Resumen

Estudio observacional sobre la función de la hoja de *Gymnema sylvestre* y su utilización en el tratamiento de pacientes con sobrepeso/obesidad y diabetes mellitus, mal controlados con antidiabéticos orales y que no quieren pasar a inyectarse insulina. Se repasan las características botánicas y hábitat de la gimnema; sus mecanismos de acción y efectos más importantes; las dosis recomendadas por los diferentes ensayos o estudios clínicos. Se realiza una descripción de una muestra representativa de los pacientes tratados con hoja de gimnema, análisis de la situación, objetivos, valoración de resultados y su comparativa con otros estudios similares. El tratamiento complementario con el extracto estandarizado de gimnema produjo una reducción estadísticamente significativa de la hemoglobina glicosilada (HbA1c = -1,15%), del IMC (11,5%) y del índice HOMA (*homeostatic model assesment*) / insulino resistencia (31%). Se concluye que la gimnema puede ser una excelente indicación terapéutica en todos los escalones (mono, doble o triple terapia) de la DM.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo II, obesidad, *Gymnema sylvestre*, hipoglucemiante, hemoglobina glicosilada, control, gumar, ácido gimnémico.

***Gymnema sylvestre* en casos de sobrepeso e obesidade com diabetes mellitus tipo II, não controlados adequadamente com antidiabéticos orais**

Resumo

Estudo observacional sobre a função da folha de gimnema selvagem (GS) e seu uso no tratamento de pacientes com sobrepeso / obesidade e diabetes mellitus (DM), mal controlados com antidiabéticos orais (ADO) e que não querem injetar insulina. As características botânicas e o habitat do gymnema são revisados; seus mecanismos de ação e efeitos mais importantes; as doses recomendadas pelos diferentes ensaios ou estudos clínicos. Uma descrição é feita de uma amostra representativa de pacientes tratados com GS, análise da situação, objetivos, avaliação de resultados e sua comparação com outros estudos similares. O tratamento complementar com o extrato padronizado de GS produziu uma redução estatisticamente significativa da hemoglobina glicosilada [HbA1c = -1,15%], do IMC (11,5%) e do índice HOMA (31%). Conclui-se que GS pode ser uma excelente indicação terapêutica em todas las etapas (terapia mono, dupla ou tripla) de DM.

Palavras chave

Diabetes mellitus tipo II, obesidade, gymnema silvestre, hipoglicemia, hemoglobina glicosilada, controle, gumar, ácido gimnêmico.

***Gymnema sylvestre* in cases of overweight and obesity with diabetes mellitus type II, not adequately controlled with oral antidiabetic**

Abstract

Observational study on the function of the wild gymnema leaf and its use in the treatment of patients with overweight / obesity and diabetes mellitus (DM), poorly controlled with oral antidiabetic drugs (ADO) and who do not want to go on to inject insulin. The botanical characteristics and habitat of gymnema are reviewed; its most important mechanisms of action and effects; the doses recommended by the different trials or clinical studies. A description is made of a representative sample of patients treated with gymnema leaf, analysis of the situation, objectives, assessment of results and their comparison with other similar studies. The complementary treatment with the standardized gymnema leaf extract produced a statistically significant reduction of the glycosylated hemoglobin [HbA1c = -1.15%], the BMI (11,5%) and the HOMA index (31%). It is concluded that gymnema leaf can be an excellent therapeutic indication in all steps (mono, double or triple therapy) of DM.

Keywords

Diabetes mellitus type II, obesity, *Gymnema sylvestre*, hypoglycaemic, glycosylated hemoglobin, control, gumar, gymnemic acid.

Introducción

El número de afectados por diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando en todo el mundo de forma progresiva. Según el estudio transversal Panorama ⁽¹⁾, en Europa, el 37,4% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenía una hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 7%. y un índice de masa corporal (IMC) medio de 31. La DM2 constituye una de las comorbilidades más importantes asociadas a la obesidad central o visceral, y el incremento actual en la prevalencia de DM2 en el mundo es paralelo al observado con la pandemia de obesidad.

Un buen número de personas con este tipo de diabetes presenta un grado variable de sobrepeso/obesidad, por lo que un objetivo primordial en estos casos es también, la reducción de peso. El estudio UKPDS 35 (UKP Prospective Diabetes Study 35) ⁽²⁾ evidenció los riesgos micro y macrovasculares a largo plazo de la DM no controlada. Asimismo, reveló que el descenso de un 1% de los niveles de HbA1c se relacionaba con una notable reducción en el

riesgo de muerte relacionado con la DM, infarto de miocardio y complicaciones microvasculares. Muchos de estos pacientes presentan síndrome metabólico (SM), que según ATP-III (*Adult Treatment Panel III*), se establece cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres); hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL); C-HDL bajo (< 40 mg/dL en varones, < 50 mg/dL en mujeres); hipertensión arterial > 130/85 mm Hg; glucosa en ayunas entre 110-126 mg/dL (6,1- 7,0 mmol/L); HbA1c: 5,7%-6,4% (prediabético). El síndrome metabólico supone un aumento del riesgo cardiovascular.

Las guías ADA (*American Diabetes Association*) ⁽³⁾ e IDF (*International Diabetes Federation*) ⁽⁴⁾ recomiendan que los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) no alcancen el 7% y se estima que una elevación de 1% en la HbA1c aumenta el riesgo relativo de mortalidad en un 25% y el de complicaciones crónicas microvasculares en un 35%.

A pesar de los riesgos y de los beneficios conocidos de reducir la HbA1c, existe una reticencia a intensificar el tratamiento con otro antidiabético oral y, aún más, con insulina. Los motivos tienen que ver con el temor a las agujas, a la hipoglucemia y al aumento de peso, tanto por parte de los pacientes, como de los profesionales de salud ⁽⁴⁾, es decir, a la falta de adherencia de los pacientes y a la inercia clínica de los profesionales ⁽⁵⁾.

Es importante escoger los antidiabéticos adecuados, ya que las sulfonilureas, meglitinida, tiazolidinedionas y las insulinas tienen tendencia a provocar un aumento de peso ⁽⁶⁾.

Dentro de la fitoterapia, la hoja de gimnema, ha demostrado que en pacientes con DM tipo 2 con sobrepeso u obesidad, puede estimular la secreción de insulina de los islotes de Langerhans por aumento de la permeabilidad de las células β, produciendo un aumento del número de dichas células β, y obteniéndose un incremento de los niveles de insulina (comprobado por un aumento del péptido C en plasma) y al mismo tiempo ayudando a bajar de peso. Además, presenta un buen perfil de seguridad ⁽⁷⁾.

La hoja de gimnema

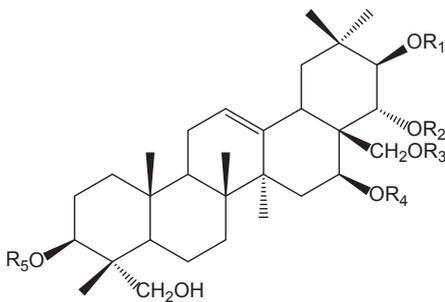
La *Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Sm. pertenece a la familia *Asclepiadaceae*. Es una planta tropical trepadora, con raíces adventicias en los nudos. Tallos lignificados y pubescentes que pueden llegar a alcanzar varios metros de altura.

Las hojas son elípticas, acuminadas en el ápice, agudas o acuminadas por la base, glabras por el haz y tormentosas por el revés. Las flores son pequeñas y axilares, con corolas campanuladas de color amarillo pálido, con cinco pétalos, agrupados en cimas umbeliformes axilares. El fruto es un folículo fusiforme alargado. Las semillas son ovadas, con vilanos blanco-sedosos de unos 3,5 cm de longitud que facilitan su dispersión ^(7,8). Es originaria de zonas tropicales de Asia (sobre todo de la India) ⁽⁹⁾, también crece en Japón, Sri Lanka, Vietnam, Taiwán, y en algunas provincias de China, es menos habitual en el sur de África, y alcanza territorios australianos y centroamericanos. En hindú se la denomina *gurmara*, que significa destructor de azúcar.

Composición

El principal grupo de constituyentes son saponinas triterpénicas derivadas de seis aglicones: gimnemagenina, gimnestrogenina, longispinogenina, sitakisogenina, gimnemanol y ácido oleanólico. Entre ellas destacan los ácidos gimnémicos I-IX, gimnemósidos A-F, así como diversas gimnemasaponinas y oleosaponinas ^(7,8). En conjunto, se denominan ácido gimnémico y se consideran constituyentes activos de la hoja de gimnema.

Otros grupos son: fitosteroles (estigmasterol), péptidos (gurmarina¹, péptido de 35 aminoácidos con tres puentes disulfuro intramoleculares), alcaloides (gimnamina) y ácidos orgánicos (ácido tartárico) ^(7,8).



Saponina	R ₁ ^a	R ₂ ^a	R ₃ ^a	R ₄ ^a	R ₅ ^b
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	Glc-AGlc-
Ac. Gimnémico VIII	-Mb	-H	-H	-H	Ara-AGlc-
Ac. Gimnémico IX	-Tig	-H	-H	-H	Ara-AGlc-
Gimnemósido A	-Tig	-Ac	-H	-H	AGlc-
Gimnemósido B	-Tig	-H	-H	-Ac	AGlc-
Gimnemósido C	-Be	-H	-Ac	-H	AGlc-

a) Ac: acetil; Be: benzoil; Mb: (S)-2 metilbutiroil; Tig: tigloil. b) AGlc: ácido glucurónico; Ara: arabinosa; Glc: glucosa.

FIGURA 2. Estructura de diversas saponinas de la hoja de gimnema.

Acciones farmacológicas y mecanismos de acción

La diabetes mellitus tipo 2 y su vínculo con la obesidad está aumentando en todo el mundo y se están sintetizando drogas nuevas para su tratamiento. Muchas drogas vegetales se utilizan en la tradicionalmente para tratar la DM, entre ellas la hoja de gymnema. Los compuestos aislados como el ácido gimnémico y la gumarina deberían evaluarse científicamente utilizando modelos experimentales innovadores y ensayos clínicos para comprender sus mecanismos de acción y buscar otros constituyentes activos para que otros usos terapéuticos sean ampliamente explorados.^(11, 12)

Tradicionalmente se le otorgan a esta planta diferentes efectos farmacológicos. A la hoja, un efecto astringente, diurético, estomacal y tónico. A la raíz, emético y expectorante. Diversos ensayos farmacológicos demostraron que la hoja de gymnema posee actividad hipoglucemian-te, adelgazante, hipocolesterolemian-te, hepatoprotectora, antialérgica y antiinflamatoria, entre otras, y además, un efecto inhibidor de la percepción del sabor dulce.

- Actividad hipoglucemian-te

La hoja de gymnema reduce la glucemia a través de la estimulación de la secreción de insulina⁽¹³⁾ incrementando su concentración sérica. Ello se relaciona con una posible acción regeneradora en las células β pancreáticas^(7, 8, 11, 12). En el intestino delgado impide la absorción de las moléculas de azúcar, comportando una reducción de los niveles glucemia. El efecto hipoglucemian-te de los ácidos gimnémicos incluye una cascada de eventos que se inicia a partir de la modulación de la actividad incretina que desencadena la secreción y liberación de insulina^(10, 14).

- Actividad sobre las incretinas

Kosaraju *et al.*⁽¹⁵⁾ evaluaron el efecto de un extracto acuoso estandarizado de hoja de gymnema (25% ácidos gimnémicos), el cual inhibió la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) e incrementó los niveles de GLP-1, interaccionando con gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), enzima crucial en la glucólisis⁽¹⁶⁾. Diversos estudios sugieren que los ácidos gimnémicos podrían imitar o estimular la actividad de las incretinas^(11, 17, 18). El efecto incretina se debe fundamentalmente a dos péptidos: GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GIP (péptido insulino-trópico dependiente de insulina). Ambos péptidos se liberan en el intestino ante la llegada de comida, pero tienen una vida media de minutos y son destruidos por una proteasa^(17,18), llamada

DPP4 (dipeptidil peptidasa tipo 4). Ambas hormonas activan la síntesis de insulina en las células β pancreáticas por un mecanismo dependiente de glucosa. Con productos inhibidores de la DPP4 (llamados gliptinas o potenciadores de las incretinas, como los fármacos sitagliptina, vidagliptina y saxagliptina) se puede alargar la vida media de GLP-1 al impedir su proteólisis⁽¹⁰⁾. La hoja de gymnema ha producido, en un modelo de síndrome metabólico en rata, una disminución significativa de la resistencia a la insulina, además de una disminución de la presión arterial sistólica y mejora del perfil de glucosa y lípidos⁽¹⁹⁾.

Los miméticos y potenciadores de incretinas se han mostrado ser eficaces en la disminución de la hiperglucemia en el paciente diabético⁽¹⁷⁾. La hoja de gymnema, sola o combinada con inhibidores de la DPP4, tiene posiblemente un efecto potenciador de las incretinas^(17, 18, 20) a la vista de los resultados globales de diferentes ensayos clínicos, algunos por concretar.

- Otros mecanismos de la hoja de gymnema

Provoca la inhibición de la α -glucosidasa presente en las vellosidades intestinales, lo que implica una demora en la digestión de los hidratos de carbono y una reducción de los picos glucémicos postprandiales⁽¹⁰⁻¹²⁾. Los efectos estimulantes de la hoja de gymnema sobre la liberación de insulina, indican que una fracción ácida hidrosoluble de un extracto etanólico de hoja de gymnema (GS) actúa aumentando la permeabilidad celular, en lugar de estimular la exocitosis por vías reguladas⁽²¹⁾. Además, la hoja de gymnema modula enzimas implicadas en la utilización de la glucosa, al incrementar la actividad fosforilasa y reducir la actividad de enzimas gluconeogénicas y de la sorbitol deshidrogenasa^(12, 22). La insulina, liberada por la estimulación de la hoja de gymnema, induce la activación de su receptor dando lugar al reclutamiento del sustrato del receptor de insulina (IRS), seguido de la activación de la fosfoinositol 3-cinasa y posterior translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT4) a la membrana plasmática y la captación de glucosa⁽²³⁾. Prolonga, así, la acción hipoglucemian-te de la insulina exógena, intensificando su efecto, y la duración de los niveles bajos de glucosa en plasma. Esto ha sido demostrado en perros sin páncreas tras la administración de extractos, fracción enriquecida en saponósidos y saponósidos aislados^(20, 22).

Kang *et al.*⁽²⁴⁾ examinaron un extracto seco etanólico de la hoja de gymnema *in vitro* e *in vivo* para investigar el papel de los antioxidantes en ratas diabéticas. El extracto exhi-

bió una fuerte actividad antioxidante en diversos modelos *in vitro*. La hiperglucemia en las ratas diabéticas administradas con extracto de gimnema (100 mg/Kg/día) disminuyó a niveles normales. Los niveles de peroxidación lipídica disminuyeron en un 31,7% en suero, 9,9% en hígado y 9,1% en riñón en ratas diabéticas tratadas con el extracto.

- Actividad adelgazante/antiobesidad

Puede utilizarse como coadyuvante en dietas adelgazantes por su capacidad de reducir la percepción del sabor dulce⁽²³⁾. En un principio se pensó que los responsables de este efecto eran los ácidos gimnémicos, sin embargo, posteriormente se ha comprobado que el principal responsable es la gurrarina. Estudios experimentales en ratas y ratones han demostrado que la gurrarina parece actuar, 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^(8, 18) y suprime selectivamente la apetencia a la ingestión de sustancias dulces, y con ello ayuda a disminuir el apetito^(7, 8, 18, 25). Un estudio en rata demostró que el extracto hexánico de hoja de gimnema, tras 45 días de administración produjo una reducción significativa en el aumento del peso corporal. Además, el extracto hexánico mejoró los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL, con un potencial comparable al de la atorvastatina, empleada como control positivo⁽²⁵⁾.

Kumar *et al.*⁽²³⁾ evaluaron el efecto del extracto etanólico (70%) de hoja de gimnema en la obesidad inducida por la dieta alta en grasas (HFD) y el daño cardíaco en ratas Wistar macho adultas. La alimentación oral de HFD (20 g/día) durante un período de 28 días produjo un aumento significativo en el índice de masa corporal, peso de los órganos, caspasa-3 cardíaca, escalamiento del ADN cardíaco (indicando fragmento de ADN internucleosómico apoptótico), y los niveles de peróxido lipídico de los tejidos cardíacos de las ratas. Además, la presión arterial media, la frecuencia cardíaca, la leptina sérica, la insulina, LDH, LDL-C, colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína-B aumentaron significativamente, mientras que los niveles séricos de HDL-C, apolipoproteína-A1, Na⁺/K⁺-ATPasa cardíaca, y los niveles de enzimas antioxidantes disminuyeron significativamente. El tratamiento con el extracto de hoja de gimnema (200 mg/Kg p.o.) durante un período de 28 días dio como resultado una reversión significativa de los cambios mencionados anteriormente.

La fracción rica en saponinas del extracto acuoso de hoja de gimnema disminuye significativamente el peso corporal, el consumo de alimentos, el peso de los órganos viscerales y los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL, VLDL, índice aterogénico, glucosa, y aumenta los niveles de HDL⁽²⁷⁾.

- Actividad hipocolesterolemia

El principal factor que contribuye a la aterosclerosis y trastornos relacionados, como las enfermedades de las arterias coronarias, es la hiperlipidemia. La reducción en los niveles de colesterol sérico puede reducir significativamente las posibilidades de enfermedad coronaria. Debido a las limitaciones de los medicamentos sintéticos, por sus efectos adversos, las formulaciones basadas en plantas ofrecen una buena perspectiva para el tratamiento de enfermedades del corazón.

Bishayee *et al.*⁽²⁸⁾ comprobaron que un extracto de hoja de gimnema administrado oralmente durante dos semanas a ratas, a dosis comprendidas entre 25-100 mg/Kg, conseguía reducir los niveles elevados de triglicéridos, colesterol total, VLDL y LDL, de forma dosis dependiente. Igualmente observó 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. En otro estudio⁽²⁹⁾, se alimentó a ratas hembra durante 7 días con dieta normal, dieta alta en colesterol, ésta más atorvastatina (10 mg/Kg) y dieta rica en colesterol más extracto hidroalcohólico de hoja de gimnema. Se observó que las ratas alimentadas con dieta rica en colesterol mostraron un aumento en el colesterol sérico, triglicéridos, LDL y VLDL, y una disminución significativa de HDL en comparación con los animales con dieta normal. El grupo al que se administró el extracto hidroalcohólico de hoja de gimnema, a una dosis de 200 mg/Kg, mostró una reducción significativa en los niveles de todos los lípidos con un aumento en HDL en comparación con los animales con dieta con alto contenido de colesterol.

- Actividad hepatoprotectora

Rana y Avadhoot⁽³⁰⁾ compararon la actividad hepatoprotectora en ratas del extracto alcohólico de hoja de gimnema, con la producida por un extracto alcohólico del rizoma de *Curcuma zedoaria*. Pudieron observar un importante efecto hepatoprotector frente al daño inducido por CCl₄ (1 mL/Kg, dos veces a la semana, durante 8 semanas) para las dos plantas estudiadas. El efecto hepatoprotector del extracto hidroalcohólico de gimnema fue evaluado por Srividya *et al.*⁽³¹⁾ en hepatocitos de rata (recién preparados) que fue-

ron sometidos a tratamiento con diferentes concentraciones de extracto hidroalcohólico preparado por maceración en caliente. El extracto, a concentraciones de 200, 400 y 600 µg/mL mostró actividad hepatoprotectora significativa frente a la toxicidad inducida por D-galactosamina, y se encontró que la concentración de 800 µg/mL era citotóxica. Las células exhibieron una normalización dosis-dependiente significativa de los parámetros bioquímicos alterados.

- Actividad antialérgica

Se ha comprobado que las sustancias pépticas purificadas de esta planta inhiben la liberación de histamina de mastocitos peritoneales de rata ⁽³²⁾.

- Actividad antiinflamatoria

Diwan *et al.* ⁽³³⁾ estudiaron el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de la hoja de gimnema en diversos modelos de inflamación en animales. Malik *et al.* ⁽³⁴⁾ demostraron actividad significativa frente a la inflamación inducida por carragenano en pata de rata y frente a la ascitis peritoneal en ratón ⁽³⁴⁾. Además, el extracto mostró un efecto protector frente a la liberación de radicales libres.

- Actividad antiartrítica

Al determinar la actividad antiartrítica en ratas albinas, los extractos acuoso y éter de petróleo resultaron significativamente efectivos en el control de la artritis. Los autores sugieren que dicha actividad antiartrítica podría deberse a los esteroides, saponósidos y otros triterpenos. ⁽³⁵⁾

- Actividad antimicrobiana

La caries dental se puede definir como la infección debida a varios tipos de bacterias cariogénicas gram-positivas como *Streptococcus aureus*, *S. mitis* y *S. mutans*, y hongos (*Candida albicans*). Los extractos clorofórmico, de éter de petróleo y metanólico (obtenidos por extracción sucesiva) de hoja de gimnema en diversas concentraciones (25, 50 y 100 mg/mL) se probaron contra infecciones microbianas dentales. El extracto metanólico mostró actividad significativa contra estas bacterias cariogénicas. ⁽³⁶⁾

Bhuvanewari *et al.* ⁽³⁷⁾ demostraron que los extractos metanólicos tanto de parte aérea como de raíz de gimnema presentaban una actividad antimicrobiana de amplio espectro. En un estudio similar, el extracto etanólico de hoja de gimnema mostró un prometedor efecto antimicrobiano contra *Bacillus pumilus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* ⁽³⁸⁾.

- Actividad frente a líneas celulares de cáncer

Se determinó el potencial anticancerígeno de gimnemagenol en líneas celulares de cáncer HeLa ⁽³⁹⁾. El gimnemage-

nol mostró una IC₅₀ de 37 µg/mL a las 48 h de incubación. A las 96 h, el extracto a una concentración de 50 µg/mL mostró una buena actividad citotóxica, con un 73% de inhibición. Además, este compuesto no fue tóxico para el crecimiento de las células normales en condiciones *in vitro*. En un estudio Chakraborty *et al.* ⁽⁴⁰⁾, demostraron que la hoja de gimnema tiene un efecto antiproliferativo significativo sobre las células A375 (melanoma humano).

- Actividad inmunoestimulante

Los extractos acuoso y hidrometanólico de la hoja de gimnema han mostrado actividad inmunoestimulante *in vitro*. El extracto acuoso actúa sobre la quimiotaxis y movimiento de los neutrófilos, y estimula la fagocitosis y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en neutrófilos humanos ⁽⁴¹⁾. Por su parte, el extracto obtenido con metanol al 70%, mostró un incremento significativo y dosis-dependiente en la producción de NO y ERO en macrófagos y en la proliferación de linfocitos ⁽⁴²⁾.

- Actividad cicatricante

De acuerdo con Kiranmai *et al.* ⁽⁴³⁾ el extracto hidroalcohólico (etanol 50%) de hoja de gimnema, administrado por vía tópica, en forma de gel, sobre heridas en ratón producidas por excisión o quemadura, reduce el tiempo de cicatrización de heridas en comparación con el grupo de control.

Estudios clínicos

A continuación, se resumen los principales estudios clínicos realizados con preparados de la hoja de gimnema.

Baskaran *et al.* ⁽⁴⁴⁾ llevaron a cabo un estudio controlado no aleatorizado con 47 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los pacientes del grupo intervención (n = 22) fueron tratados durante 18-20 meses con 400 mg/día de GS4, (fracción ácida hidrosoluble de un extracto etanólico de hoja de gimnema) en combinación con hipoglucemiante oral. Los pacientes del grupo control fueron tratados solo con el hipoglucemiante oral. Se observaron reducciones significativas en variables como la glucemia en ayunas (-2,78 mmol/L) y en los niveles de hemoglobina glicosilada (-3,43%). A la mayoría de los pacientes del grupo intervención se les tuvo que reducir la dosis de la sulfonilurea o retirarla en varias semanas (tiempo no especificado). Los autores, también observaron en el grupo intervención una elevación de insulina en el suero y un descenso de glucemia tanto basal como postprandial.

Nahas y Moher ⁽⁴⁵⁾ mencionan un estudio clínico no controlado en 65 pacientes con diabetes tipo 1 y 2, que recibieron

800 mg/día de un extracto durante 3 meses y que mostraron una reducción de la glucemia basal y la HbA1c.

Zuñiga *et al.*⁽⁴⁶⁾, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 24 pacientes (sin tratamiento farmacológico), de 30-60 años de edad, con diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios modificados de la Federación Internacional de Diabetes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 300 mg de un de un extracto no especificado de gimnema o placebo dos veces al día antes del desayuno y la cena durante 12 semanas. Con el extracto de gimnema se observó una reducción del peso corporal y de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en sujetos con síndrome metabólico, sin cambios en la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina.

Al-Romaiyan *et al.*⁽⁵⁰⁾ estudiaron los efectos de un extracto hidroalcohólico de hoja fresca de gimnema (OSA[®]) sobre la insulina plasmática, el péptido C y la glucosa en 11 pacientes con DM2. La administración oral del extracto (1 g/día, 60 días) indujo aumentos significativos en la insulina circulante y el péptido C, que se asociaron con reducciones significativas en el nivel de glucosa en sangre en ayunas y posprandial. Las mediciones *in vitro* usando islotes de Langerhans humanos aislados demostraron efectos estimuladores directos del extracto en la secreción de insulina por parte de células β .

Además de los anteriores, existen algunos estudios donde se ensayan extractos de hoja de gimnema combinados con diversos ingredientes (vitaminas, extractos de otras drogas vegetales, oligoelementos). Permiten extraer conclusiones sobre la combinación, pero no sobre el extracto de gimnema. Se describen a continuación.

Preuss *et al.*⁽²⁶⁾ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en Elluru (India), durante 8 semanas, en 60 sujetos (21-50 años) moderadamente obesos (IMC > 26 Kg/m²). Los sujetos fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. Al grupo A se le administró diariamente 4.667 mg de sales hidrosolubles ácido hidroxícitríco (HCA), al grupo B una combinación de 4.667 mg de HCA, 400 μ g de cromo unido a niacina (NBC) y 400 mg de extracto de gimnema (con un 25% de ácidos gimnémicos), mientras que el grupo C recibió placebo. Las dosis diarias se dividieron en 3 tomas que se administraron 30-60 minutos antes de las comidas. Todos los sujetos recibieron una dieta/día de 2.000 Kcal y participaron en caminatas supervisadas. Al final de las 8 semanas, el peso corporal

y el IMC disminuyeron en 5-6% en los grupos A y B. La ingesta de alimentos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y niveles de leptina sérica se redujeron significativamente en ambos grupos, mientras que los niveles de lipoproteínas de densidad y la excreción urinaria de metabolitos de grasa aumentaron en ambos grupos. Se observó un efecto marginal o no significativo en todos los parámetros en el grupo C. Como conclusión, el presente estudio muestra que las dosis óptimas de HCA-SX y, en mayor grado, la combinación de HCA-SX, NBC y GSE pueden servir como una fórmula efectiva y segura para facilitar una reducción en el exceso de peso corporal y el IMC, mientras promueve niveles saludables de lípidos en sangre.

Shanmugasundaram *et al.*⁽⁴⁷⁾, en un estudio con 27 pacientes con diabetes tipo 1, a los que se administró 400 mg/día de extracto de hoja de gimnema (25% de ácidos gimnémicos) combinado con diversas vitaminas, oligoelementos y extractos vegetales, conjuntamente con la terapia ordinaria de insulina, mostraron que la combinación incrementa los niveles endógenos de insulina, posiblemente debido a un efecto de regeneración pancreática.

Woodgate y Conquer⁽⁴⁸⁾ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 24 adultos (20-50 años) obesos (IMC \geq 30 Kg/m²). El grupo de tratamiento recibió 6 cápsulas/día de un suplemento dietético que contenía una combinación patentada de glucomanano, quitosano, fenogreco, gimnema (no se especifica extracto ni dosis) y vitamina C durante 6 semanas, y el grupo placebo recibió 6 cápsulas/día de harina de arroz durante 6 semanas. Las mediciones antropométricas se registraron al inicio y al final del estudio. Los pacientes completaron los registros diarios de ingesta dietética en los días 1 a 3 y los días 40 a 42. También completaron registros semanales de actividad a lo largo del estudio. En comparación con el grupo placebo, el grupo de tratamiento perdió significativamente más peso corporal (-2,3 Kg frente a 0,0 Kg, $p < 0,01$), porcentaje de grasa corporal (-1,1% frente a 0,2%, $p < 0,05$) y masa grasa absoluta (-2,0 Kg frente a 0,2 Kg; $p < 0,001$). El grupo de tratamiento también experimentó una reducción significativamente mayor en la circunferencia abdominal superior (-4,5 cm frente a -0,7 cm), circunferencia de la cintura (-4,1 cm frente a 0,1 cm), y circunferencia de la cadera (-2,9 cm frente a 0,6 cm) en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$ para todos). No se encontraron cambios significativos en la frecuencia cardíaca o la presión arterial en ninguno de los grupos. Tanto el tratamiento como el placebo fueron bien tolerados.

Posología

Para usos tradicionales, las dosis son de 2-4 g/día de hoja desecada en polvo, o bien 15-20 g/día de hoja desecada cuando se toma en infusión, en ambos casos repartidos en 3-4 tomas. Las dosis empleadas en diferentes ensayos o estudios clínicos van desde los 200 mg/día hasta 800 mg/día de extracto etanólico o acuoso de hoja de gimnema, en 1 o 2 tomas, en ocasiones en combinación con otros preparados (glucomanano, quitosano, fenogreco, vitamina C, hidroxícitrico, cromo ligado a niacina, canela, vaina de judía, vitamina B₃, etc.) y en tratamiento simultáneo con antidiabéticos orales o insulina. Se emplean extractos estandarizados con 25% a 75% de ácidos gimnémicos.

El ácido gimnémico tiene una pobre liposolubilidad lo que compromete su biodisponibilidad por vía oral. Para intentar mejorar esta situación, Pathan *et al.*⁽⁵⁰⁾ desarrollaron un complejo ácido gimnémico – fosfolípidos (fitosoma) que aumenta la liposolubilidad puede mejorar su absorción y biodisponibilidad⁽⁵¹⁾.

Seguridad de la hoja gimnema

No se informaron efectos adversos significativos de los preparados a base de hoja de gimnema en múltiples estudios realizados con una duración máxima de 20 meses. A resaltar que los pacientes pueden experimentar alteración del gusto tras su ingesta⁽²³⁾, disminuyendo la percepción del sabor dulce y aumentando la del sabor amargo. Se recomienda precaución en pacientes diabéticos por si fuera necesario ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales. Los preparados de gimnema no deben emplearse durante el embarazo o lactancia a causa de la falta de información sobre su seguridad en esas circunstancias. Se deben dejar de tomar por lo menos 2 semanas antes de tener un procedimiento quirúrgico.

Las interacciones que se señalan a continuación se basan en experimentos de laboratorio o uso tradicional ya que no se han evidenciado en estudios clínicos. Los preparados de gimnema pueden reducir los niveles de colesterol en sangre, por lo tanto podría haber una sinergia con preparados vegetales y suplementos reductores del colesterol. También con los que ayudan a perder peso. Podría interactuar con el cromo.

Se ha notificado un caso de hepatitis posiblemente inducida por gimnema en un paciente con diabetes tipo 2⁽⁵²⁾.

Según Tiwari *et al.*⁽⁵³⁾ el extracto de gimnema es seguro cuando se usa a las dosis recomendadas. La sobredosificación puede provocar efectos secundarios que incluyen

hipoglucemia, debilidad, temblores, sudoración excesiva y distrofia muscular. La administración de una dieta con un 1% de extracto de hoja de gimnema a ratas Wistar (equivalente a una media de 504 mg/Kg/día de extracto para machos y 563 mg/Kg/día para hembras) durante 52 semanas no produjo efectos tóxicos y ningún animal murió durante el experimento⁽⁵⁴⁾.

Tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con sobrepeso/obesidad

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales:

1. Seguimiento de un plan de alimentación variada y equilibrado, con la proporción de carbohidratos, proteínas y grasas ajustada a las necesidades y preferencias del paciente.
2. Práctica de ejercicio físico regular^(55, 56), que facilita la pérdida de peso y mejora el control glucémico y de otros factores de riesgo cardiovasculares. Conviene mantener el normopeso y, en individuos obesos o con sobrepeso, su reducción moderada. La dieta mediterránea también es adecuada para perder peso.
3. Tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales y/o insulina, incluyendo las drogas vegetales, entre ellas la hoja de gimnema, como terapia única en los prediabéticos (HbA1c = 5,7 a 6,4 %) ⁽⁵⁶⁾ o como complementaria en los casos establecidos de DM tipo 2 o incluso en la DM tipo 1. Inicialmente variará en función del grado de control previo, la edad, peso, la existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros fármacos. El objetivo es lograr niveles de glucemia basal y HbA1c tan cercanos a la normalidad como sea posible, intentando evitar la insulino terapia, que la mayoría de pacientes no desea.

HbA1c	< 7 %
Glucemia capilar preprandial	70-130 mg/dL
Glucemia capilar posprandial	< 180 mg/dL

TABLA 1. Objetivos de control glucémico⁽⁵⁵⁾

Como se ve en la FIGURA 3, el tratamiento se iniciará habitualmente con monoterapia, mediante un fármaco (antidiabético oral, generalmente metformina) o bien con fitoterapia (con un preparado de hoja de gimnema, por ejemplo),

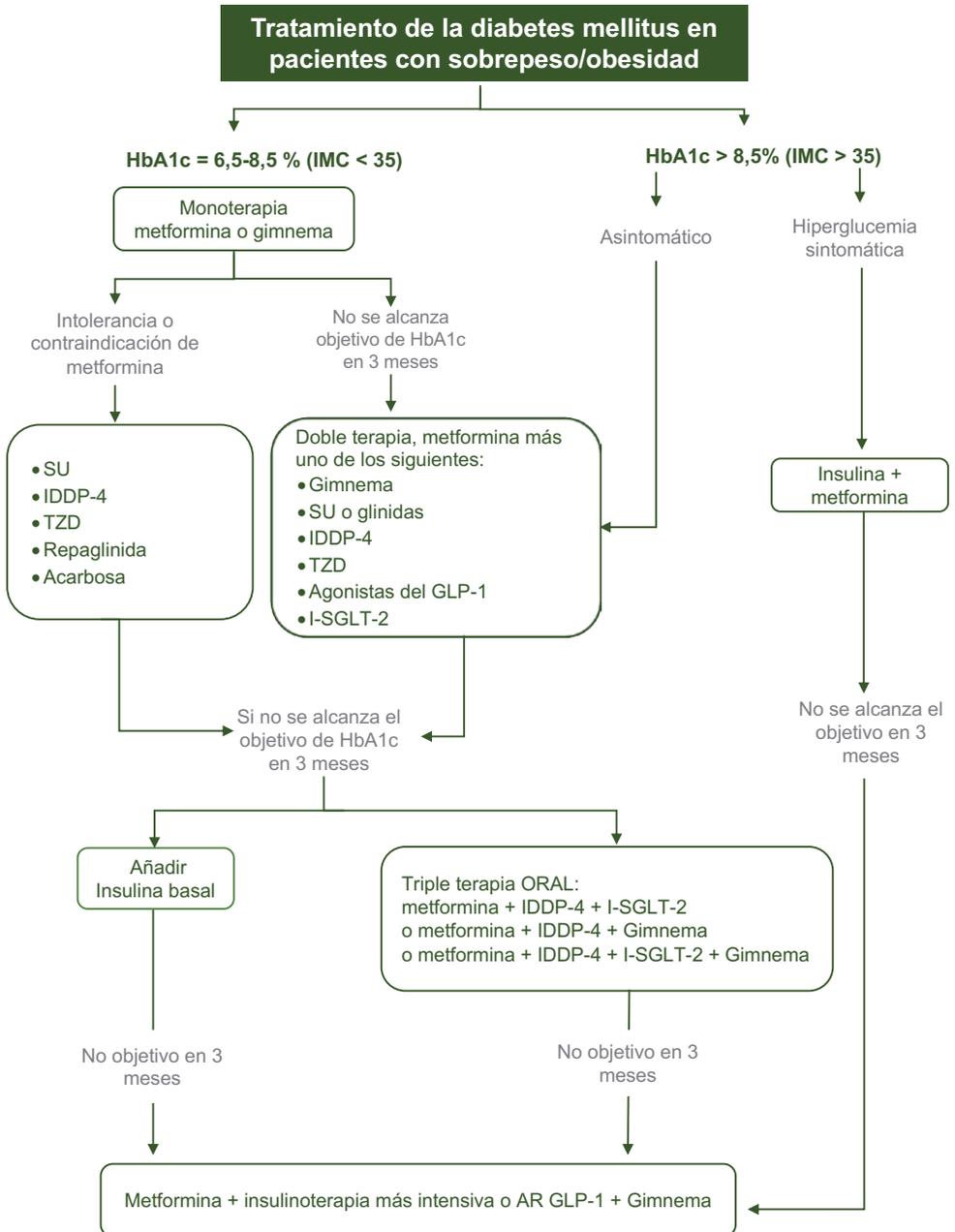


FIGURA 3. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus de la Sociedad Española de Diabetes⁽⁵⁶⁾, modificado por los autores. En todos los casos se debe acompañar de modificaciones del estilo de vida (terapia nutricional y ejercicio físico). AR GLP-1: agonistas del receptor GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1); SU: sulfonilurea. IDDP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa; TZD: tiazolidinedionas.



FIGURA 4. Planta de *Gymnema sylvestre* con hojas y flores. Foto: Vinayaraj (licencia CC).

planteando en un segundo escalón la doble terapia: metformina más otro antidiabético oral o bien metformina más preparado de gymnema. Finalmente, puede ser necesaria la insulinización o la triple terapia si el grado de control del paciente lo hace recomendable ^(55, 56), en la que se puede incluir, también la gymnema.

Serie de casos clínicos

Se ha realizado un estudio no controlado con una serie de pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con antidiabéticos orales (ADO) con el objetivo de estudiar si es posible mejorar el control de la diabetes mellitus y del peso de los pacientes utilizando un preparado de hoja de gymnema, evitando aumentar el número de ADO o pasar a insulinoterapia. Para ello, a la mono, doble o triple terapia con ADO se le añade un preparado de hoja de gymnema y de esta manera se espera conseguir mejorar el control me-

tabólico y disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes (FIGURA 5). En el presente estudio se seleccionaron pacientes con sobrepeso/obesidad y DM mal controlada con su medicación habitual.

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, no aleatorizado ni controlado, de 12 meses de duración (enero 2015 a enero 2016) con controles clínicos y analíticos en enero, agosto y octubre de 2015 y enero de 2016. El estudio fue desarrollado en la Unidad de Dietética, Nutrición y Fitoterapia de la Clínica San Sebastián de Pontevedra, conjuntamente con una oficina de farmacia.

Pacientes

Se seleccionaron 6 pacientes con DM y obesidad atendidos en la Unidad mencionada. Todos ellos tenían como tratamiento antidiabético: metformina + un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) o una sulfonilurea (glimepirida o glicazida) y estaban dispuestos a tomar un producto de fitoterapia, antes de pasar a la insulinoterapia y en algunos casos, a tener que tomar otro ADO más. Además, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión que se indican a continuación.

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, edad entre 18 y 70 años, IMC entre 28 y 38; glucemia basal > 125 mg/dL, HbA1c > 7,3%, HDL < 45 mg/dL, LDL > 160, triglicéridos >150 mg/dL, e índice HOMA > 4.

Criterios de exclusión: Mujeres embarazadas y en período de lactancia; pacientes que modificaran de modo significativo su estilo de vida, los que hubieran tomado otros medicamentos o complemento alimenticios durante el estudio o un mes antes del inicio, los diagnosticados de una enfermedad grave durante el estudio.

Tratamiento

Se administró un extracto hidroalcohólico (etanol 60%) seco de hoja de gymnema estandarizado al 75% de ácidos gimnémicos, en cápsulas de 300 mg (225 mg de ácidos gimnémicos). La dosis fue de una cápsula, 2 veces al día, antes de las comidas.

Parámetros clínicos estudiados

Glucemia capilar preprandial, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC), índice HOMA y presión arterial.

Durante el estudio, el control dietético y de la actividad física corrió a cargo de la Unidad de Dietética, Nutrición y Fitote-

rapia. Desde la oficina de farmacia se hizo un seguimiento quincenal, valorando el cumplimiento del tratamiento medicamentoso que tenían pautado y el complementario con el extracto de gymnema, preguntando al paciente por posibles efectos adversos y monitorizando las cifras de glucemia.

Análisis estadístico

Se recopilaron los datos de los participantes, se calculó la diferencia entre los valores iniciales y finales de los parámetros clínicos estudiados, la media y la desviación

estándar. La comparación estadística entre las medias de cada parámetro se realizó mediante test T de Student paramétrico.

Resumen de historias clínicas

A continuación se resumen las historias clínicas de seis pacientes representativos del estudio. Los datos de los análisis de laboratorio de los pacientes se muestran en la TABLA 2.

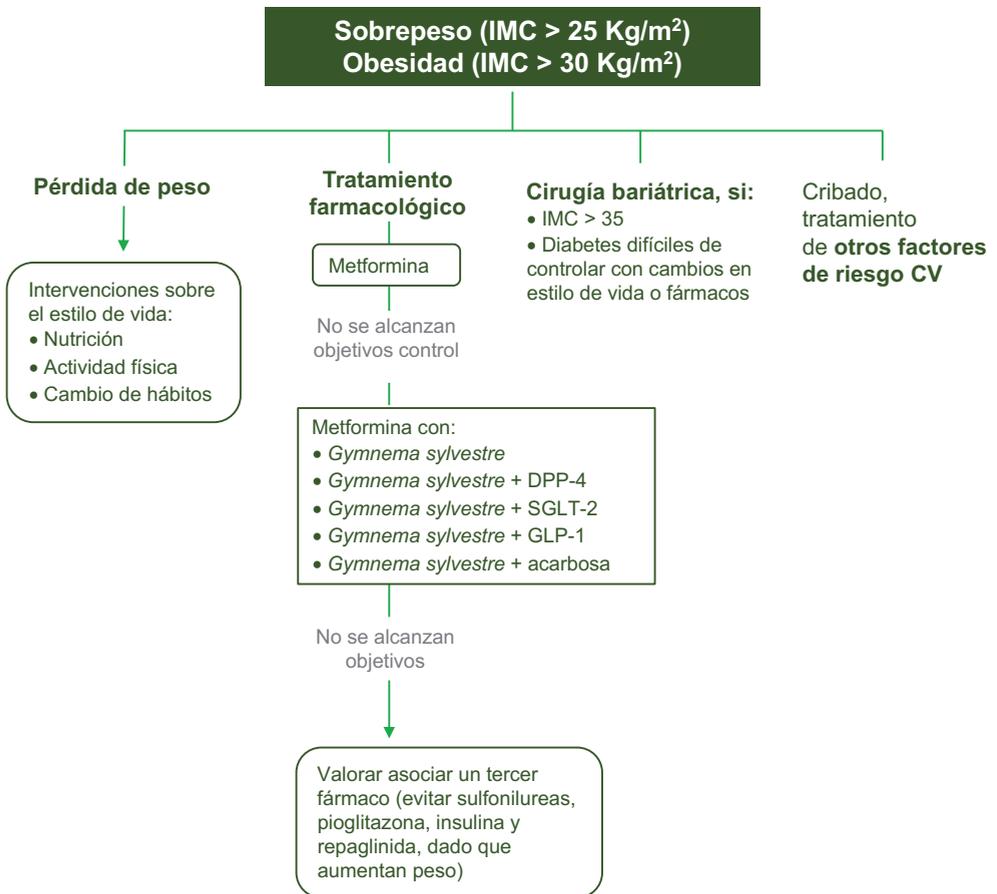


FIGURA 5. Protocolo a seguir en el tratamiento de un paciente con sobrepeso u obesidad y diabetes mellitus ^(55, 56), modificado por los autores. DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; GLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: inhibidor del transportador de sodio-glucosa tipo 2.

- Paciente nº 1 (CPM). 50 años, antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, varicectomía, depresión. Diabético desde hace años, difícil de controlar con antiabéticos orales tipo glimepiride primero y luego con metformina + vildagliptina.

- Paciente nº 2 (DGR). 60 años, hipertenso grado I, ex-fumador. Diagnosticado de DM tipo 2 desde hace años, sometido a tratamiento con metformina + sitagliptina y ramipril 20. Se le propone mejorar la dieta e interconsulta

endocrino. Prefiere continuar con el tratamiento y añadir un preparado de gimnema.

- Paciente nº 3 (ECG). 58 años, antecedentes personales: síndrome depresivo, colon irritable, hipertensión arterial, varices, poliartritis. En tratamiento con escitalopram, valsartán, atorvastatina, metformina 100/linagliptina 5.

- Paciente nº 4 (VTM). 48 años, hipertenso, hipotiroideo. Superó una neoplasia de mama (mastectomía). Tratamiento

Paciente	Fecha	IMC	TA (mm Hg)	Perfil lipídico			GB (mg/dL)	HbA1c	HOMA-IR
				TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)			
1	Enero 2015	31,5	145/75	190	39	173	145	8,2%	5,6
	Agosto 2015	30,5	140/70	159	40	196	139	7,2%	4,1
	Octubre 2015	30	140/75	153	47	177	145	6,9%	3,7
	Enero 2016	29,8	135/80	152	51	152	132	6,2%	3,2
2	Enero 2015	32,5	140/80	175	43	167	205	7,9%	4,8
	Agosto 2015	32	145/90	153	52	150	190	7,6%	4,4
	Octubre 2015	31,9	150/85	151	50	148	102	7,4%	4,1
	Enero 2016	31	139/85	150	49	146	128	7,1%	3,6
3	Enero 2015	38	145/70	161	42	274	156	7,9%	5,6
	Agosto 2015	36	140/70	165	43	148	145	7,9%	5,0
	Octubre 2015	34,5	145/73	157	44	143	130	7,4%	4,3
	Enero 2016	33,5	140/70	162	46	140	128	6,9%	3,8
4	Enero 2015	30,5	150/90	178	36	168	179	7,45%	4,1
	Agosto 2015	30,2	145/85	167	38	160	164	7,2%	3,4
	Octubre 2015	30,1	148/81	158	40	149	149	7,1%	3,0
	Enero 2016	29,9	138/75	161	40	158	132	6,8%	2,6
5	Enero 2015	34,3	135/87	191	40	166	185	8,3%	5,4
	Agosto 2015	33,5	140/85	182	42	158	130	8,1%	4,2
	Octubre 2015	33	130/82	170	43	146	80	7,2%	3,7
	Enero 2016	32	130/78	174	45	168	125	7,0%	3,1
6	Enero 2015	29,5	145/80	228	38	203	148	7,95%	3,9
	Agosto 2015	28,6	120/70	210	43	200	80	7,5%	2,7
	Octubre 2015	28,2	125/70	181	42	189	70	7,2%	2,6
	Enero 2016	27,5	132/74	160	45	192	122	6,9%	2,5

TABLA 2. Evolución de los parámetros evaluados en el estudio observacional con GIMNEMA de los seis pacientes. GB: glucemia basal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice HOMA de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TA: tensión arterial; TG: triglicéridos.

to con irbesartán/hidroclorotiazida, levotiroxina, ezitimida, metformina 1000/sitagliptina 50.

- Paciente nº 5 (ACO). 56 años, con antecedentes de hipertensión arterial, crisis de gota, parálisis facial o de Bell, dislipemia, hiperplasia prostática benigna. Tratamiento con bisoprolol, tamsulosina, alopurinol, pravastatina, metformina 1000 y glimepirida 4 mg.

- Paciente nº 6 (RAP). 39 años, con antecedentes de HTA, síndrome metabólico y tiroiditis autoinmune. Tratamiento con carvedilol 25, atorvastatina 40, metformina 1000/sitagliptina 50.

Resultados

Los valores analíticos, IMC y tensión arterial de los pacientes obtenidos en los diferentes controles se muestran en la TABLA 2.

Al final del estudio los resultados mostraron una reducción del IMC que pasó de $33,3 \pm 2,87$ a $30,60 \pm 2,34$, lo que supone una disminución de $2,7 \text{ Kg/m}^2$ (11,5%) y del perímetro de cintura ($-4,4 \text{ cm}$ en varones y $-3,8$ en mujeres). En las glucemias basales se observó un descenso de 14 mg/dL de los niveles iniciales, bajando de $141 \pm 36,85 \text{ mg/dL}$ a $127 \pm 3,92 \text{ mg/mL}$, lo que supone una reducción del 9,9%. El valor medio de la HbA1c al final del tratamiento era de $6,8 \pm 0,386\%$ frente a $7,95 \pm 0,2966$ del inicio, es decir, se redujo en un 1,15% ($p < 0,001$). El índice HOMA pasó del $4,9 \pm 0,80$ inicial al $3,1 \pm 7,7$, lo que supuso un descenso de 1,80, un 31% ($p < 0,001$). El perfil lipídico, también mejoró: el colesterol-LDL descendió un promedio de 32 mg/DL , bajando de $191 \pm 42,62 \text{ mg/dL}$ a $159 \pm 18,32 \text{ mg/dL}$, lo que supone una reducción del 16,7%; el colesterol-HDL pasó de $39,6 \pm 2,58 \text{ mg/dL}$ a $46 \pm 4,42$, subiendo un 13,9%. Los triglicéridos bajaron del $187 \pm 22,83 \text{ mg/dL}$ al $159 \pm 16,52 \text{ mg/dL}$ final (14,9%). En cuanto a las cifras tensionales, mejoró la sistólica en una media de -1 mmHg (0,65%) y la diastólica bajó en -4 mmHg (3,2%) ($p = 0,103$, no estadísticamente significativa).

Como consecuencia de los resultados, se pudieron modificar las pautas de tratamiento, tal como se indica a continuación:

- Paciente nº 1: se le redujeron las dosis a la mitad, con controles posteriores buenos.

- Paciente nº 2: fue necesario reducir las dosis del inhibidor DDP-4 y también la dosis del extracto de gimnema.

- Paciente nº 3: se le mantuvo las dosis, tanto de los anti-diabéticos orales, como los de extracto de gimnema.

- Paciente nº 4: se le redujo la dosis de metformina a 850 mg/día y la sitagliptina a 25 mg/día , manteniendo las dos tomas diarias de extracto de gimnema.

- Paciente nº 5: se le eliminó la glimepirida por una crisis de hipoglucemia, manteniendo la metformina y el extracto de gimnema.

- Paciente nº 6: dejó de tomar ADO, manteniendo las dos dosis/día de extracto de gimnema.

En ningún caso se detectaron efectos secundarios relevantes.

Conclusión

El tratamiento complementario con el extracto estandarizado de gimnema produjo una reducción estadísticamente significativa de la hemoglobina glicosilada (11,15%), del IMC (11,5%) y del índice HOMA-IR (31%). El perfil lipídico (niveles de triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol-HDL) también mejoró. Las cifras tensionales apenas se modificaron.

A pesar de las limitaciones debidas al bajo número de pacientes, los resultados obtenidos sugieren que el extracto de gimnema puede resultar útil en el control de la diabetes, bien como terapia inicial en prediabetes, o como complemento fitoterápico empleado conjuntamente con la medicación en cualquiera de los eslabones (mono, doble o triple terapia) en el caso de diabetes establecida. Los estudios o ensayos clínicos realizados establecieron la posible utilidad en casos de pacientes insulino-dependientes.

Referencias bibliográficas

1. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C. Current level of glycaemia control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the Panorama study. *Clin Endocrinol* 2014; 80:47-56.
2. Stratton IM, Adler, Neil HA. UK Prospective Diabetes Study Group Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
3. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2013; 36 (Suppl 1):11-66
4. International Diabetes Federation (IDF). 6th Edition Estimates 2013_2035.xls [base de datos en internet]. Brussels: IDF; 2013. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetes-atlas/data-downloads>
5. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Segarra C, Selva A, Aguado-Jodar, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con DM tipo 2 en atención primaria. *Med Clin* 2012; 138: 177-84
6. Korry Tkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting Insulin. *Int J Obes*. 2002; 26 (suppl) 3: s18-24

7. Carretero Accame ME, Ortega Hernández-Agero T, Sánchez Mata D. La hoja de *Gymnema sylvestre*: ¿Droga hipoglucemiante? *Revista de Fitoterapia* 2001; 1 (4):279-287.
8. Gines Larza EV, Castillo Garcia E. *Fitoterapia y diabetes*. *Revista de fitoterapia* 2003; 3 (2): 113-122.
9. Singh VK, Umar S, Ansari SA, Iqbal M. *Gymnema sylvestre* for diabetics. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*. 2008; 14(1-2):88–106.
10. Chema Alejandro, JA. *Unidad de endocrinología y nutrición*. Hospital General. San Jorge. Huesca. Nono Nordisk. Primera edición 2011. Inhibidores de la alfa-glucosidasas, capítulo 6, 114-115. Incretinas en el tratamiento de la DM, capítulo XVIII, 319-336
11. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Drogas vegetales para el tratamiento de la diabetes (III): Ensayos clínicos. *Revista de fitoterapia* 2016; 16 (2): 101-121
12. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (I): Mecanismos de acción. *Revista de Fitoterapia* 2016; 16 (1): 17-3.
13. Patel SS, Shah RS, Goyal RK. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of Dihar, a polyherbal ayurvedic formulation in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2009; 47 (7): 564-570
14. Bone K. *Phytotherapy Review and Commentary: Gymnema, a key herb in the management of diabetes*. National Herbalists Association of Australia; 2002.
15. 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.
16. Ishijima S, Takashima T, Ikemura T, Izutani Y. Gymnemic acid interacts with mammalian glycerol-3-phosphate dehydrogenase. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2008; 310 (1-2): 203–208.
17. Giorgino F. Role of incretin in glucose homeostasis. *Drugs* 2008; 68 Special Issue 1: 3-5.
18. Richer B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lrech CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD006739. doi: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
19. Bhagyajyothi M. Bhat, C.V. Raghuvver, Vivian D'Souza, K. K. Srinivasan, Poornima A. Hepatic anti-oxidants in streptozotocin induced diabetic rats on long term treatment with *Gymnema sylvestre*. *International Journal of A J Institute of Medical Sciences* 1, 2012: 86-92.
20. 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
21. Persaud SJ, Al-Majed H, Raman A, Jones PM. *Gymnema Sylvestre* stimulates insulin releases in vitro by increased membrane permeability. *Journal of Endocrinology* 1999; 163: 207-212.
22. 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
23. Kumar V, Bhandari U, Tripathi CD, Khanna G. Evaluation of antiobesity and cardioprotective effect of *Gymnema sylvestre* extract in murine model. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 607-13.
24. Kang MH, Lee MS, Choi MK, Min KS, Shibamoto T. Hypoglycemic activity of *Gymnema sylvestre* extracts on oxidative stress and antioxidant status in diabetic rats. *J. Agric. Food. Chem.* 2012; 60: (25): 17-24.
25. Kaushik M, Kaushik A, Arya R, Singh G, Malik P. Anti-obesity property of hexane extract from the leaves of *Gymnema sylvestre* in high fed cafeteria diet induced obesity rats. *International Research Journal of Pharmacy* 2011; 2: 112-116.
26. Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Rao CV, Dey DK, Satyanarayana S. Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6 (3): 171-80.
27. Reddy RM, Latha PB, Vijaya T, Rao DS. The saponin rich fraction of a *Gymnema sylvestre* R. Br. aqueous leaf extract reduces cafeteria and high-fat diet-induced obesity. *Z Naturforsch C* 2012; 67: 39-46.
28. 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.
29. Rachh PR, Rachh MR, Ghadiya NR, et al. Antihyperlipidemic activity of *Gymnema sylvestre* R.Br. leaf extract on rats fed with high cholesterol diet. *International Journal of Pharmacology* 2010; 6 (2):138–141
30. Rana AC, Avadhoot Y. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema Sylvestre* and *Curcuma zedoaria*. *Fitoterapia* 1992; 63 (1): 60-2.
31. Srividya AR, Varma SK, Dhanapal SP, Vadivelan R, Vijayan P. In vitro and in vivo evaluation of hepatoprotective activity of *Gymnema sylvestre*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 2010; (1): 768-733.
32. 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.
33. Diwan PV, Margaret I, Ramakrishna S. Influence of *Gymnema Sylvestre* on inflammation. *Inflammopharmacology* 1995; 3: 271–277.
34. Malik JK, Manvi FV, Alagawadi KR, Noolvi M. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Gymnema sylvestre* leaves extract in rats. *International Journal of Green Pharmacy* 2007; 2:114–115.
35. Malik JK, Manvi FV, Nanjwara BR, Dwivedi DK, Purohit P, Chouhan S. Anti-arthritis activity of leaves of *Gymnema sylvestre* R.Br. leaves in rats. *Der Pharmacia Lettre* 2010; 2: 336–341.

36. Parimala Devi B, Ramasubramaniraja R. Pharmacognostical and antimicrobial screening of *Gymnema sylvestre* R.Br, and evaluation of Gurmar herbal tooth paste and powder, composed of *Gymnema sylvestre* R.Br, extracts in dental caries. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2010; 1(3):1–16.
37. Bhuvanewari CH, Rao K, Giri A. Evaluation of *Gymnema sylvestre* antimicrobial activity in methanol. *Recent Research in Science and Technology* 2011; 3:73–75.
38. Satdive RK, Abhilash P, Fulzele DP. Antimicrobial activity of *Gymnema sylvestre* leaf extract. *Fitoterapia* 2003; 74 (7-8): 699-701.
39. Khanna V, Kannabiran K. Anticancer-cytotoxic activity of saponins isolated from the leaves of *Gymnema Sylvestre* and *Eclipta prostrata* on HeLa cells. *International Journal of Green Pharmacy* 2009; 3 (3): 227–229.
40. Chakraborty D, Ghosh S, Bishayee K, Mukherjee A, Sikdar S, Khuda-Bukhsh AR. Antihyperglycemic drug *Gymnema sylvestre* also shows anticancer potentials in human melanoma A375 cells via reactive oxygen species generation and mitochondria-dependent caspase pathway. *Integr Cancer Ther* 2013; 12 (5): 433-41. doi: 10.1177/1534735413485419.
41. Malik JK, Manvi FV, Nanjwade BK, Alagawadi KR, Singh S. Immunomodulatory activity of *Gymnema sylvestre* R.Br. Leaves on in-vitro human neutrophils. *J Pharm Res* 2009; 2 (7): 1284-86.
42. Singh VK, Dwivedi P, Chaudhary BR, Singh R. Immunomodulatory effect of *Gymnema sylvestre* (R.Br.) leaf extract: an in vitro study in rat model. *PLoS ONE* 10 (10): e0139631. doi:10.1371/journal.pone.0139631.
43. Kiranmai M, Kazim SM, Ibrahim M. Combined wound healing activity of *Gymnema sylvestre* and *Tagetes erecta* Linn. *Int J Pharm Appl* 2011; 2: 135–140.
44. Baskaran K, Ahamath 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.
45. Nahas R, Moher M. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2009; 55: 591-596.
46. Zuñiga LY, González-Ortiz M, Martínez-Abundis. Effect of *Gymnema sylvestre* administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *J Med Food*. 2017; 20 (8): 750-754. doi: 10.1089/jmf.2017.0001.
47. Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, Baskaran K, Rajesh Kumar BR, Radha Shanmugasundaram K. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 1990; 30: 281 - 294.
48. Woodgate DE, Conquer JA. Effects of a stimulant-free dietary supplement on body weight and fat loss in obese adults: a six-week exploratory study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64 (4): 248-62. doi: 10.1016/S0011-393X(03)00058-4.
49. Al-Romaiyan A, Liu B, Asare-Anane H, Maity CR, Chatterjee SK, Koley, N, et al. A novel *Gymnema sylvestre* extract stimulates insulin secretion from human islets in vivo and in vitro. *Phyther. Res*. 2010; 24: (13): 70 -76.
50. Pathan RA, Bhandari U. Gymnemic acid-phospholipid complex: preparation and characterization. *Journal of Dispersion Science and Technology* 2011, 32: 8, 1165-1172, doi: 10.1080/01932691.2010.498256
51. Alonso Osorio MJ, Allué Creus, J. Fitosomas: un desarrollo tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de los extractos vegetales. *Revista de Fitoterapia* 2015; 15 (2): 109-119.
52. Shiyovich A, Sztarkier I, Neshet L. Toxic hepatitis induced by *Gymnema sylvestre*, a natural remedy for type 2 diabetes mellitus. *American Journal of the Medical Sciences* 2010; 340 (6): 514–517.
53. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and Pharmacological Properties of *Gymnema sylvestre*: An Important Medicinal Plant. *BioMed Research International* 2014, Article ID 830285. doi: 10.1155/2014/830285.
54. Ogawa Y, Sekita K, Umemura T, Saito M, Ono A, Kawasaki Y, et al. *Gymnema sylvestre* leaf extract: a 52-week dietary toxicity study in wistar rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2004; 45 (1): 8–12.
55. Mediavilla Bravo JJ, Aguirre Rodriguez JC, Carrion Valero L, Carramiñana Barrera FC, Sagarra C, Comas Samper JM, et al. *Guías clínicas. Diabetes mellitus tipo 2*. Barcelona: Semergen; 2011.
56. Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Nefrología (Madr)* 2011; 31 (1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000100004