



FIGURA 1. *Galega officinalis*.

Foto: B. Vanaclocha

Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (I): Mecanismos de acción

José Luis Ríos^a

Flavio Francini^b

Guillermo R. Schinella^{c,d}

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

^b Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, Centro Científico Tecnológico La Plata, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET-UNLP), Argentina

^c Cátedra de Farmacología Básica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

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

Dirección de contacto:

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

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica caracterizada por una hiperglucemia persistente, la cual, si no es tratada adecuadamente, a largo plazo puede producir complicaciones cardiovasculares, trastornos renales o retinopatía. El desarrollo de la enfermedad puede prevenirse o retrasarse en personas con tolerancia a la glucosa alterada, mediante la implementación de los cambios de estilo de vida o el uso de agentes terapéuticos. Algunos de estos medicamentos se han obtenido a partir de plantas o tienen origen microbiano, como la galegina aislada de *Galega officinalis*, que tiene una gran similitud estructural con la metformina. Picnogenol, miglitol, acarbosa y voglibosa son otros antidiabéticos de origen natural.

En la presente revisión se recopilan los principales artículos sobre plantas medicinales y productos naturales utilizados para el tratamiento de la DMT2 y sus comorbilidades, sobre la base de sus mecanismos de acción como agentes antidiabéticos. Se excluyen las drogas vegetales ricas en polisacáridos. La inhibición de la α -glucosidasa y α -amilasa, efectos sobre la captación y transportadores de glucosa, la modificación de mecanismos mediados por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR), la inhibición de la actividad tiro-sina-fosfatasa 1B (PTP1B), la modificación de la expresión génica y las actividades de hormonas implicadas en la homeostasis de la glucosa, tales como la adiponectina, resistina e incretina, y la reducción del estrés oxidativo, son algunos de los mecanismos en los que los productos naturales están involucrados.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 2, plantas medicinales, productos naturales, antidiabéticos.

Produtos naturais para o tratamento da diabetes (I): Mecanismos de acção

Resumo

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia persistente, a qual, se não for adequadamente tratada, a longo prazo pode originar complicações cardiovasculares, distúrbios renais ou retinopatia. O desenvolvimento da doença pode ser prevenido ou adiado em pessoas com tolerância à glicose alterada, através da implementação de mudanças no estilo de vida ou do uso de agentes terapêuticos. Alguns destes medicamentos têm origem microbiana ou são derivados de plantas, tal como a galegina, composto isolado da espécie *Galega officinalis*, que tem uma grande semelhança estrutural com a metformina. Picnogenol, acarbose, miglitol e Voglibose são exemplos de outros antidiabéticos de origem natural.

Esta revisão compila os principais artigos sobre plantas medicinais e produtos naturais usados para o tratamento da DMT2 e suas comorbidades, tendo como base os respectivos mecanismos de acção como agentes antidiabéticos. As drogas vegetais ricas em polisacárideos são excluídas. A inibição da α -glicosidase e da α -amilase, efeitos sobre a captação e transportadores de glicose, modificação de mecanismos mediados pelos receptores activados por proliferadores de peroxissomas (PPAR), inibição da actividade da tirosina fosfatase 1B (PTP1B), modificação da expressão génica e da actividade de hormonas envolvidas na homeostase da glicose, como a adiponectina, resistina e incretinas, bem como a redução do stress oxidativo, são alguns dos mecanismos em que os produtos naturais estão envolvidos.

Palavras-chave

Diabetes mellitus tipo 2, plantas medicinais, produtos naturais, antidiabéticos.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica que puede generar complicaciones graves en el paciente si no es tratada y controlada adecuadamente, con un elevado costo económico para la administración sanitaria ⁽¹⁾. Su prevalencia aumenta mundialmente y se espera que supere los 300 millones de personas dentro de los próximos 10 años ⁽²⁾. De los diferentes tipos de diabetes, la más común y extendida es la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). La misma consiste en un trastorno metabólico debido a un defecto en la secreción de insulina e incremento de la resistencia a la misma, caracte-

Natural products for the treatment of diabetes (I): mechanisms of action

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, which can cause long-term cardiovascular complications, kidney disorders, retinopathy and circulatory problems. Development of disease can be prevented or delayed in people with impaired glucose tolerance, by implementing changes in lifestyle or with the use of therapeutic agents. Some of these medicines are derived from plants or microbial origin, such as galegine isolated from *Galega officinalis*, which has a great similarity with the antidiabetic drug metformin. Picnogenol, acarbose, miglitol and voglibose are other antidiabetic agents from natural origin.

This review compiles the main articles on medicinal plants and natural products used for the treatment of diabetes and its comorbidities, focusing on their mechanisms of action as antidiabetic agents. Polysaccharide containing herbal drugs are excluded. The inhibition of α -glucosidase and α -amylase, the effect on glucose uptake and glucose transporters, the modification of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), inhibition of protein-tyrosine phosphatase activity 1B (PTP1B), modification of gene expression and activities of hormones involved in glucose homeostasis, such as adiponectin, resistin and incretin, as well as the reduction of oxidative stress are some of the mechanisms in which natural products are involved.

Keywords

Type 2 diabetes mellitus, medicinal plants, natural products, antidiabetic.

rizado por un estado de hiperglicemia ⁽³⁾. Un deficiente control de la glucemia puede generar un proceso crónico que conduzca a fallos multiorgánicos (ojos, riñón, vasos, corazón), y procesos negativos asociados a otros riesgos, como hipertensión, dislipemias o sobrepeso ^(4, 5). Tras la ingesta, el páncreas endocrino secreta insulina, la cual interacciona con su receptor en los tejidos periféricos activando la señal responsable de sus efectos metabólicos: básicamente captación de carbohidratos y su almacenamiento, dirigiendo su conversión a lípidos. Las alteraciones en los niveles de insulina se deben a la deficiencia en su secreción, por alteración de las células β pancreáticas y a una

AMPK	Proteína-cinasa activada por AMP
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidasa-4
GIP	Péptido insulínico dependiente de la glucosa
GLP-1	Péptido similar al glucagón-1
GLUT4	Proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina 4
IRS	Sustrato del receptor de insulina
MAPK	Proteína-cinasa activada por mitógenos
MMP-9	Metaloproteína de matriz-9
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida)
NF-κB	Factor nuclear-κB
NO	Óxido nítrico
Nrf2	Factor nuclear eritroide 2
PI3K	Fosfoinositol 3-cinasa
PPAR	Receptor activado por proliferadores de peroxisomas
PTP1B	Proteína tirosina fosfatasa 1B
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SGLT	Cotransportador sodio-glucosa
SIRT1	Sirtuina 1
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
UCP2	Proteína desacoplante-2

TABLA 1. Abreviaturas y símbolos empleados en el artículo.

pérdida de respuesta de los tejidos periféricos a la misma, o insulinoresistencia. En este caso, la transducción de las señales se deteriora, lo que afecta a la acción de la hormona, generando en consecuencia alteraciones endocrino-metabólicas y un proceso inflamatorio ⁽⁶⁾. La alteración de la funcionalidad de las células β implica la disminución de la sensibilidad a la glucosa, la pérdida de pulsatilidad y la naturaleza bifásica de la secreción de insulina, y la disminución de la masa de células β ^(7, 8).

El cuidado y tratamiento de los pacientes con DMT2 consiste en cambios en el estilo de vida ⁽⁹⁾ y el empleo de fármacos antidiabéticos ⁽¹⁰⁻¹²⁾. En un principio no es necesaria la administración de insulina; con hábitos de vida saluda-

bles, reducción de peso y ejercicio físico, acompañado a veces por fármacos que disminuyan los niveles de glucosa, es suficiente para mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo. Solo aquellos pacientes sin funcionalidad en las células β requerirán tratamiento con insulina ⁽¹³⁾.

A la vista de este proceso fisiopatológico cabe preguntarse si la fitoterapia puede ayudar al control y mejora de la calidad de vida del paciente diabético tipo 2. El objetivo principal será retrasar o evitar el tratamiento farmacológico. Por ello, en la presente revisión se presentan las aportaciones de las plantas medicinales y la fitoterapia al tratamiento de la DMT2. Por motivos de espacio no se incluyen las drogas vegetales ricas en polisacáridos. Es evidente que son muchas las especies mencionadas en tratados y revisiones bibliográficas, pero en este caso se pretende focalizar sobre estudios recientes, con especial hincapié en los mecanismos de acción.

Tras el descubrimiento de la diabetes mellitus como trastorno relacionado con el metabolismo de la glucosa, y antes del descubrimiento de la insulina, el tratamiento se centraba en disminuir la hiperglucemia mediante dieta y acciones complementarias, entre ellas el uso de plantas medicinales, algunas de las cuales han demostrado su eficacia con el paso del tiempo ^(14, 15). Entre las especies utilizadas destaca la galega (*Galega officinalis* L., Fabáceas), conocida desde la Edad Media, de la cual se aisló un derivado de la guanidina, denominado galegina o galeguina (FIGURA 2). Si bien este compuesto no se ha introducido en terapéutica, ha dado lugar a un grupo farmacológico de primera fila en el tratamiento farmacológico de la DMT2: las biguanidas. De ellas, solo la metformina continúa en uso, siendo uno de los fármacos líderes empleado en el control de la hiperglucemia ^(16, 17). Además del alcaloide galegina, otros compuestos de origen natural han sido cabezas de serie para la búsqueda de nuevos agentes antidiabéticos, como ha ocurrido con la floricina (FIGURA 2), aislada de la corteza del manzano (*Malus domestica* Borkh., Rosáceas) ⁽¹⁸⁾.

Productos naturales inhibidores de la actividad enzimática

Inhibidores de la actividad α-glucosidasa

Además de los principios originarios de plantas, entre los antidiabéticos se pueden contabilizar diferentes productos derivados u obtenidos de fuentes microbianas, como los inhibidores enzimáticos acarboxa, miglitol y voglibosa. Es el caso de la acarboxa obtenida de diferentes especies del

género *Actinoplanes*, actúa como inhibidor enzimático y es ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus, actuando sobre α -glucosidasa, α -amilasa, sacarasa y maltasa, pero sin propiedades insulino-trópicas^(16, 19, 20). Miglitol es un inhibidor de la α -glucosidasa de segunda generación. Se trata de un principio análogo estructural de la glucosa originariamente obtenido de especies de *Bacillus* y *Streptomyces*⁽¹⁶⁾. Voglibosa se obtiene por semisíntesis a partir de valiolumina, metabolito aislado de *Streptomyces hydroscopicus* subsp. *limoneus*⁽²¹⁾. Voglibosa es también un inhibidor de la α -glucosidasa, glucoamilasa, sacarasa e isomaltasa, pero no tiene actividad sobre las α -amilasas^(16, 22).

En general, los inhibidores de la actividad α -glucosidasa conocidos y empleados en clínica presentan una baja eficacia en la reducción de la glucemia y por otro lado no son bien aceptados por los pacientes. En el Reino Vegetal, existen diferentes agentes que pueden inhibir la α -glucosidasa y α -amilasa en el tracto digestivo. Entre ellos destacan las semillas de alholva o fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L., Fabáceas), las cuales administradas como suplemento en la dieta (20%) inhiben la glucosidasa intestinal en ratas diabéticas y tiene un efecto positivo sobre las enzimas glucolíticas y gluconeogénicas para restaurar la homeostasis de la glucosa. Otras especies, como *Adathoda vasica* Nees (Acantáceas) también inhiben la actividad enzimática de la α -glucosidasa, siendo los principios responsables vasicina y vasicinol⁽²³⁾.

Diferentes estudios han establecido el efecto de diversas especies, como el realizado por Ramírez *et al.*⁽²⁴⁾ en el cual destacan las especies *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Teáceas) con un 85% de inhibición de la actividad α -glucosidasa, seguido de *Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P.H. Raven (Onagráceas) e *Iostephane heterophylla* (Cav.) Benth. *ex* Hemsl. (Asteráceas), con un 83%, respectivamente. La actividad ha sido relacionada con la presencia de sustancias fenólicas, como catequinas, flavonoides y derivados del ácido cafeico.

Entre otros compuestos aislados de plantas medicinales con propiedades antidiabéticas se pueden citar diferentes derivados fenólicos, como las antocianidinas de *Ipomoea batatas* (L.) Poir. (Convolvuláceas) y *Pharbitis nil* (L.) Choisy (Convolvuláceas) como inhibidores de la actividad α -glucosidasa/maltasa en intestino⁽²⁵⁾, lo cual permite reducir la glucemia tras la ingestión de alimentos ricos en fécula. El estudio de estos derivados polifenólicos ha permitido establecer una relación estructura química-actividad farmacológica, lo que en un futuro podría dar lugar a nuevos derivados con aplicación terapéutica⁽¹⁶⁾. Un caso similar lo constituye el pínogenol, mezcla de polifenoles obtenidos del pino marítimo (*Pinus pinaster* Aiton, Pináceas)⁽¹⁶⁾. Sus propiedades antidiabéticas son debidas a la inhibición de enzimas digestivas, especialmente la α -glucosidasa^(26, 27). Estudios realizados con pacientes diabéticos han demostrado que dosis de 100 mg/día durante 3 meses conjuntamente con antidiabéticos orales reduce la glucemia y

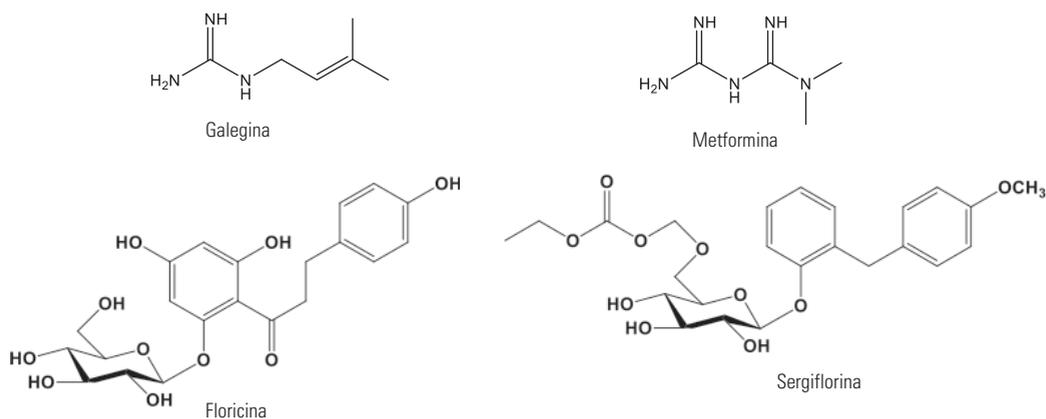


FIGURA 2. Estructura química de los principios antidiabéticos galegina y floricina. Relación estructural con los derivados semisintéticos utilizados en terapéutica, metformina y sergiflorina.

mejora la función endotelial de forma dosis dependiente, sin incrementar la secreción de insulina ^(28, 29). Este efecto positivo podría ser utilizado en terapéutica, permitiendo una reducción en la dosificación de los antidiabéticos orales en el paciente.

Productos naturales inhibidores de α -amilasa

La inhibición de la α -amilasa es otra posible estrategia en el tratamiento de la DMT2, ya que puede retrasar la liberación de glucosa a partir de carbohidratos, retardando la absorción intestinal y consecuentemente la glucemia postprandial ⁽³⁰⁾. Las drogas estudiadas como inhibidoras de α -amilasa han sido: hoja de *Vaccinium myrtillus* L. (Ericáceas), fruto de *Tamarindus indica* L. (Fabáceas), hoja de *Melissa officinalis* L. (Lamiáceas), sumidad de *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiáceas), vaina de fruto de *Phaseolus vulgaris* L. (Fabáceas), hoja de *Urtica dioica* L. (Urticáceas), hoja de *Juglans regia* L. (Juglandáceas), planta entera de *Erythroxylum laurifolium* Lam. (Eritroxiláceas), planta entera de *Elaeodendron orientale* Jacq. (Celastráceas), y planta entera y hoja fresca de *Antidesma madagascariensis* Lam. (Euforbiáceas) ⁽³¹⁻³³⁾. Otro caso interesante ha sido la búsqueda de nuevos agentes a partir de plantas con actinomicetes endofíticos, en las cuales la actividad podría ser debida a metabolitos secundarios generados de forma conjunta, como se ha descrito para *Leucas ciliata* Benth. (Lamiáceas) y *Rauvolfia densiflora* (Wall) Benth. ex HK.f (Apocináceas) ⁽³⁰⁾. Sin embargo, en ninguna de estas especies se han establecido los principios activos, a diferencia del estudio llevado a cabo por Li *et al.* ⁽³⁴⁾, los cuales identificaron dos flavonoides en *Garcinia xanthochymus* Hook.f. (Clusiáceas): fukugetina y GB2a, estableciendo su potencia inhibidora frente a α -amilasa ($CI_{50} = 0,97 \mu\text{g}/\text{mL}$ y $3,46 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente), la cual fue claramente superior a los de la sustancia de referencia utilizada (acarbosa, $CI_{50} = 9,04 \mu\text{g}/\text{mL}$). Otros compuestos estudiados como inhibidores de α -amilasa son andrografólido de *Andrographis paniculata* (Burn.f.) Nees (Acantháceas) y el picnogenol de *Pinus pinaster* ⁽²³⁾ El picnogenol, además de inhibir la α -glucosidasa ⁽²⁶⁾, también inhibe la α -amilasa de las glándulas salivares ⁽²⁷⁾.

Mecanismos celulares de productos naturales anti-diabéticos

Independientemente de las inhibiciones enzimáticas directamente relacionadas con el metabolismo de la glucosa, otros mecanismos celulares pueden ser modificados con el fin de combatir la diabetes. Por ejemplo: inhibición de la absorción de glucosa en el intestino, mejora de la capta-

ción periférica y metabolismo de la glucosa, activación de los receptores nucleares, aumento de la liberación de adiponectina, modificación del metabolismo del glucógeno, mejora de la función de las células β y secreción de insulina. También se puede mimetizar la actividad de la insulina, incrementar el calcio intracelular, elevar el D-*chiro*-inositol, o potenciar el efecto de las incretinas. La capacidad antioxidante de algunos compuestos puede reducir el daño producido por determinadas citocinas. Otros compuestos tienen un efecto directo sobre factores de transcripción o sobre proteínas implicadas en la homeostasis de la glucosa, como la inhibición de la actividad del factor nuclear- κB (NF- κB), activación de la proteína desacoplante-2 (UCP2), inhibición de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), compuestos análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y antagonistas del receptor cannabinoide tipo 1 ^(23, 35).

De todos estos potenciales mecanismos, nos centraremos en aquellos que son especialmente objeto de actuación por los compuestos naturales, en función de su rango y potencia farmacológica. Esto son principalmente la captación y transporte de glucosa, potenciación de la secreción de insulina pancreática y proliferación de células β , inhibición de la actividad tirosina-fosfatasa 1B (PTP1B), y los agentes antioxidantes que dan lugar a la reducción del estrés oxidativo.

Efectos sobre la captación y transporte de glucosa

La insulina induce la activación de su receptor en miocitos y adipocitos, dando lugar al reclutamiento del sustrato del receptor de insulina (IRS), seguido por la activación de fosfoinositol 3-cinasa (PI3K) y la posterior translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT4) a la membrana plasmática y la captación de glucosa (FIGURA 3) ⁽³⁶⁾. En este sentido hay diferentes estudios que han dado lugar a la identificación de principios activos concretos. Por ejemplo, a partir de un extracto hidroetanólico de *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers ex Hook.f. et Thomson (Menispermáceas) se identificó al alcaloide palmatina (625 nM) como responsable del incremento regulado de la expresión de GLUT4 (FIGURA 4) ⁽³⁷⁾. Otras especies activadoras de la proteína transportadora son: *Cecropia obtusifolia* Bertrol (Cecropiáceas) con ácido clorogénico (FIGURA 4) como potencial compuesto antidiabético, *Momordica charantia* L. (Cucurbitáceas), *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. (Litráceas) con ácido corosólico (FIGURA 4) como principio activo, *Andrographis paniculata* con andrografólido, y *Panax ginseng* C.A.Meyer (Araliáceas) con ginsenosido Rh₂ (FIGURA 4) como compuestos activos más

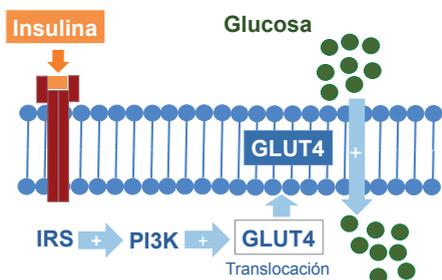


FIGURA 3. Mecanismo de activación por insulina del reclutamiento del sustrato del receptor de insulina, activación de fosoinositol 3-cinasa (PI3K) y translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT4) a la membrana plasmática y la captación de glucosa.

relevantes. Todos ellos incrementan la expresión regulada de GLUT4 o aumentan su translocación⁽²³⁾.

Otros estudios incluyen especies relevantes, pero no definen sus principios activos y los protocolos experimentales utilizados tienen ciertas deficiencias. Entre la especies citadas por incrementar la traslocación de GLUT4 destacan *Trigonella foenum-graecum*, *Urtica dioica*, *Atriplex halimus* Ritter *ex* Moq. (Quenopodiáceas) y *Cinnamomum verum* J. Presl (Lauráceas)⁽³⁸⁾.

Receptores activados por proliferadores de peroxisomas

Algunos de los mecanismos descritos están mediados por los denominados receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Estos constituyen un grupo de tres isoformas de receptores nucleares (PPAR γ , PPAR α y PPAR δ). De ellos, el PPAR α se expresa en diferentes tejidos activos metabólicamente, como hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo marrón, aunque también en células endoteliales y vasculares. PPAR α posee una importante función en la regulación de recaptación, activación y oxidación de ácidos grasos, e induce la expresión de proteínas transportadoras de éstos a través de las membranas. Por ello, el incremento de la expresión del PPAR α puede prevenir algunos factores de riesgo y tener un beneficio neto para mejorar los resultados metabólicos⁽³⁹⁾. En el caso del PPAR γ , estas proteínas son inducidas durante la diferenciación de preadipocitos a adipocitos y tienen una función muy importante en el metabolismo lipídico y en otros procesos fisiopatológicos, como inflamación, inmunidad y homeostasis de la glucosa. Concretamente, el PPAR γ controla la expresión de diferentes factores secretados desde el tejido adiposo, factores que influyen positivamente la sensibilidad a la insulina (principalmente adiponectina y leptina), o negativamente, como es el caso de resistina y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Además, PPAR γ puede modular directamente la expresión de genes implicados en la homeostasis de la glucosa,

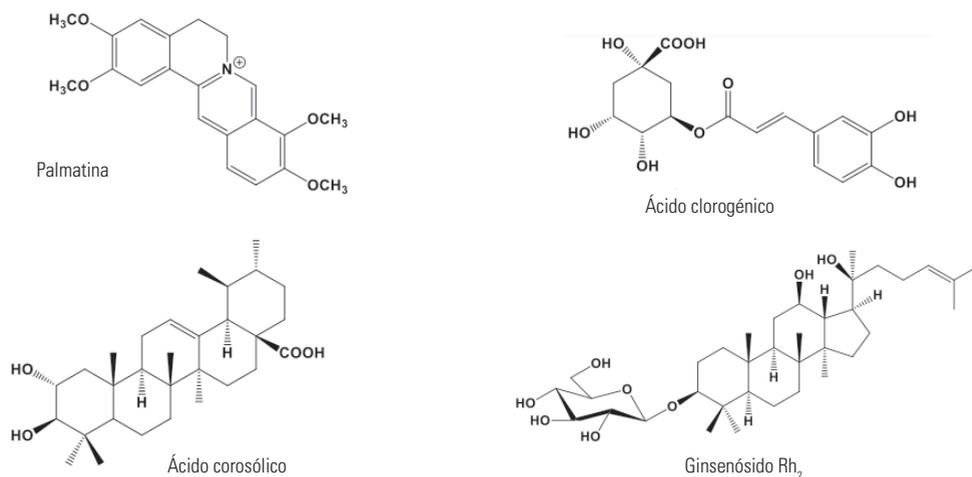


FIGURA 4. Compuestos que modifican la expresión regulada o activan a la GLUT4. Palmatina (*Tinospora cordifolia*), ácido clorogénico (*Cecropia obtusifolia*), ácido corosólico (*Lagerstroemia speciosa*) y ginsenosido Rh₂ (*Panax ginseng*).

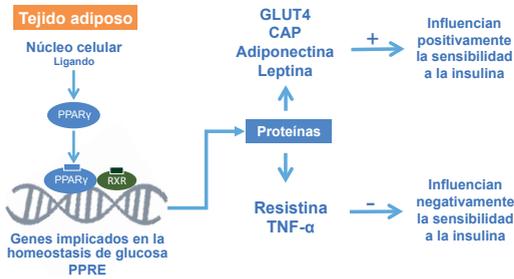


FIGURA 5. Mecanismo del PPAR γ sobre la expresión de factores secretados que influyen positivamente la sensibilidad a la insulina y homeostasis de la glucosa (adiponectina, leptina y GLUT4), o negativamente (resistina y TNF- α).

como GLUT4, el cual es el responsable de la expresión de la proteína transportadora GLUT4 (FIGURA 5).⁽⁴⁰⁾

Entre los extractos y compuestos que modifican la respuesta de los PPAR destaca el granado (*Punica granatum* L., Litráceas), en la cual se citan a los ácidos oleanólico, ursólico y gálico como principios activos⁽⁴¹⁾. El té verde (*Camellia sinensis*) y el extracto enriquecido de galato de epigalocatequina (FIGURA 6) mejoran la homeostasis de la glucosa e incrementan la expresión de PPAR α ; *Clematis pickeringii* A.Gray (Ranunculáceas) activa la expresión de PPAR α y PPAR γ ; honokiol (FIGURA 6) de *Magnolia officinalis* Reh-

der *et* E.H.Wilson (Magnoliáceas) estimula la absorción de glucosa actuando como un agonista parcial de PPAR γ ; y romero (*Rosmarinus officinalis*) y salvia (*Salvia officinalis* L., Lamiáceas) activan PPAR γ , siendo sus principios activos carnosol y ácido carnósico (FIGURA 6)⁽²³⁾.

Isoliquiritigenina y liquiritigenina aislados de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L., Fabáceas) y otros nueve análogos estructurales fueron estudiados en una prueba de tolerancia a la glucosa, siendo activos siete de ellos. El análisis de los resultados ha dado lugar al establecimiento de la relación estructura química-actividad farmacológica, siendo las chalconas estimulantes de la vía PPAR γ mientras que los flavonoides actuarían modificando la actividad de enzimas intracelulares, como por ejemplo las glucosidasas. De los compuestos estudiados, isoliquiritigenina, 2',4'-dimetoxi-4-hidroxichalcona y 7,4'-dibenzoato de liquiritigenina fueron seleccionados como posibles candidatos para futuros estudios de antidiabéticos⁽⁴²⁾. Wang *et al.*⁽⁴⁰⁾ estudiaron 45 plantas medicinales y 20 compuestos naturales como activadores de PPAR γ y demostraron que honokiol, amorfrutina 1, amorfrutina B y amorfastilbol tienen potencial terapéutico como agentes antidiabéticos. De ellos, honokiol se une y activa el PPAR γ y aumenta la captación de glucosa, pero no la adipogénesis, disminuyendo la glucemia.

Como se comentó anteriormente, el PPAR γ controla la expresión de adiponectina y leptina. La adiponectina es una proteína secretada exclusivamente por adipocitos, cuyos

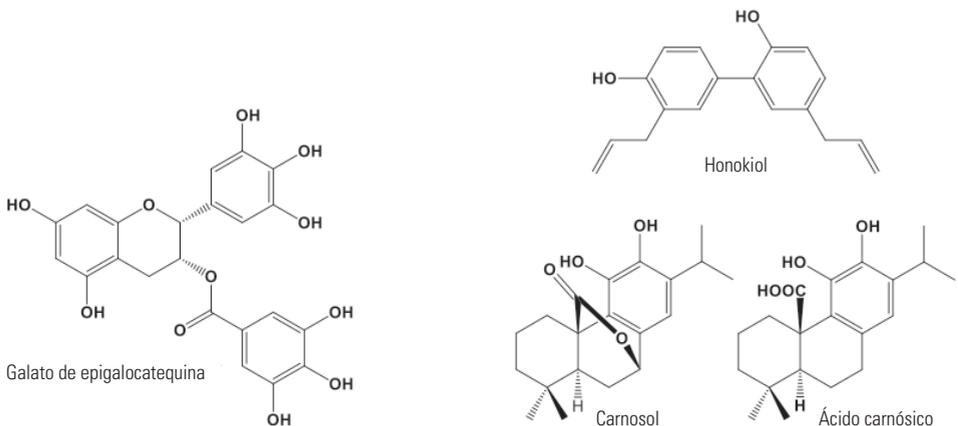


FIGURA 6. Compuestos que modifican la respuesta de PPAR γ y en consecuencia los factores que influyen positivamente la sensibilidad a la insulina (adiponectina y leptina), o negativamente (resistina y TNF- α). Galato de epigalocatequina (*Camellia sinensis*), honokiol (*Magnolia officinalis*), carnosol y ácido carnósico (*Rosmarinus officinalis* y *Salvia officinalis*).

niveles en sangre se encuentra disminuidos en pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos, lo que puede servir incluso para predecir la enfermedad. Algunas especies como *Ipomoea batatas*, *Aronia melanocarpa* (Michx.) M. Roem (Rosáceas) y *Salacia reticulata* Wight (Celastráceas), y el hongo *Agaricus blazei* Murill (Agaricáceas), incrementan la secreción de adiponectina⁽²³⁾. PPAR γ también controla la expresión de resistina en el tejido adiposo, la cual influye negativamente en la sensibilidad a la insulina. Diferentes extractos de plantas y productos naturales pueden modificar la secreción de esta hormona. *Rehmannia glutinosa* Steud. (Escrofulariáceas)⁽⁴³⁾, *Lysimachia foenum-graecum* Hance (Primuláceas)⁽⁴⁴⁾, y *Garcinia cambogia* Roxb. (Clusiáceas)⁽⁴⁵⁾ redujeron la intolerancia a la glucosa y los niveles de resistina, aunque en el caso de *Garcinia* hubo un incremento de colágeno hepático, peroxidación lipídica y expresión de diferentes citocinas⁽⁴⁵⁾, pudiendo provocar hepatitis. De los compuestos aislados, solo trigonellina⁽⁴⁶⁾ y ácido oleanólico⁽⁴⁷⁾ atenuaron la expresión de resistina mediante el descenso regulado de la expresión de su gen (ADIPOQ).

Inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Un aspecto de gran interés en la búsqueda de nuevos agentes anti-diabéticos es la inhibición del cotransportador sodio-glucosa (SGLT). Aunque era conocida la posibilidad de inhibir el cotransportador como hipotética diana terapéutica, existía una limitación, y era la selectividad de inhibición entre los cotransportadores SGLT2 renal y SGLT1, responsable de la absorción intestinal de la glucosa (FIGURA 7)⁽⁴⁸⁾. A partir de la corteza del manzano (*Malus domestica*) se aislaron diferentes dihidrochalconas, siendo la floricina (FIGURA 2) el principio aislado de mayor interés terapéutico⁽¹⁸⁾. Este flavonoide ha sido objeto de estudio a través de un extracto de fruto inmaduro de manzano enriquecido en floricina (12,6 g/kg)⁽⁴⁹⁾. El extracto mejoró el metabolismo glucídico en un test de tolerancia oral a la glucosa, al reducir la respuesta postprandial a los 15-30 minutos, incrementando la eliminación urinaria durante 2 a 4 horas. Floricina es un inhibidor competitivo de los dos cotransportadores, SGLT1 que contribuye a la reabsorción intestinal de la glucosa y SGLT2, responsable de la reabsorción en el túbulo proximal de la nefrona, reduciendo la glucemia⁽⁴⁹⁾. La gran ventaja de este compuesto está en el hecho de que su eficacia para reducir la hiperglucemia es independiente de la insulina, lo que permite su empleo

en combinación con otros fármacos. El problema principal radica en el riesgo de hipoglucemia, cosa que no ocurrirá con los inhibidores selectivos del transportador SGLT2⁽⁴⁸⁾. Ello es debido a que en condiciones fisiológicas, el cotransportador SGLT1 puede reabsorber parte de la glucosa, evitando así el riesgo de hipoglucemia (FIGURA 7). Por ello, la industria farmacéutica está elaborando derivados semisintéticos de floricina para su empleo como anti-diabéticos, con mejor perfil farmacocinético y mayor selectividad por SGLT2. Entre ellos destacan sergliflocina, remogliflocina, canagliflocina y dapagliflocina⁽⁵⁰⁾.

Incremento de la secreción de insulina y proliferación de las células β pancreáticas

Tras la ingestión de nutrientes, principalmente lípidos y glucosa, se liberan incretinas⁽⁵¹⁾. Hay dos hormonas intestinales con efecto incretina: el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) secretado en el íleon distal y el colon, y el GLP-1 secretado en el duodeno y el yeyuno. Ambas proteínas inducen la secreción de insulina dependiente de glucosa, y ambas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4 (FIGURA 8)⁽⁵²⁾. Estas posibles dianas han sido evaluadas frente a diferentes extractos de plantas potencialmente anti-diabéticas. Por ejemplo, fructosanas tipo-inulina obtenidas de *Cichorium intybus* L. (Asteráceas) y *Agave tequilana* F.A.C. Weber (Agaváceas) aumentan la producción de GLP-1⁽²³⁾, mientras que *Pterocarpus marsupium* Roxb. (Leguminosas), *Eugenia jambolana* Lam. (Mirtáceas), *Agonia cretica* L. (Zigofiláceas) y *Hedera nepalensis* K. Koch (Araliáceas) inhiben la enzima DPP-4^(23, 53) y por ello incrementan la vida de las incretinas, aunque no citan posibles principios activos. En un estudio complementario, Saleem *et al.*⁽⁵⁴⁾ estudiaron también la actividad inhibidora frente a DPP-4 de *Hedera nepalensis* y *Fagonia cretica* L., estableciendo tanto la actividad de las especies como los principios activos potenciales, glicósidos del ácido quínico (*F. cretica*) y lupeol (*H. nepalensis*)⁽⁵⁴⁾.

Estrés oxidativo, antioxidantes y diabetes

Numerosos trabajos asociaron alteraciones metabólicas en la diabetes con daño mitocondrial generado por aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS) en diferentes tejidos, incluyendo el páncreas⁽⁵⁵⁾. Si bien las ROS tienen un rol patogénico clave en la diabetes, paradójicamente su total supresión puede causar disfunción metabólica y predisposición a la diabetes⁽⁵⁶⁾. Por ello, la administración

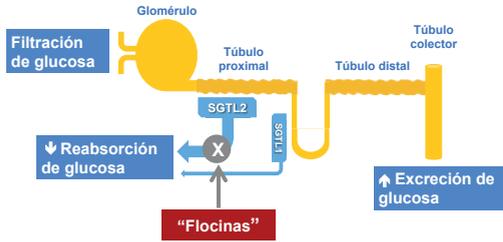


FIGURA 7. Inhibición del mecanismo de reabsorción de glucosa en túbulo proximal por SGLT2 e incremento de la eliminación renal debida a la inhibición selectiva del cotransportador.

de antioxidantes puede ayudar a reducir las complicaciones en diabetes, pero también podría implicar futuras alteraciones cardiovasculares por la eliminación de radicales libres esenciales como el óxido nítrico (NO). Algunos estudios de interés realizados en animales de experimentación se recogen a continuación.

Otostegia persica Boiss (Lamiáceas) disminuye la glucemia e incrementa la insulinemia, siendo identificado el monoterpeno timol como componente mayoritario del extracto activo ⁽⁵⁷⁾, cianidin-3-O-β-D-glucopiranosido aislado de la mora (*Morus alba* L., Moráceas) protege del daño oxidativo inducido por estreptozotocina en rata ⁽⁵⁸⁾, el extracto etanólico de *Achyranthes aspera* Duss (Amarantáceas) reduce glucemia en ratones diabéticos ⁽⁵⁹⁾, el extracto metanólico de *Picalima nitida* Th. et H.Dur. (Apocináceas) reduce la glucemia en ratón diabético ⁽⁶⁰⁾, *Murraya koenigii* Spreng. (Rutáceas) y *Olea europaea* reducen la glucemia en rata diabética, identificando a los alcaloides carbazólicos en la primera especie, y compuestos fenólicos en la segunda, como potenciales principios activos ⁽⁶¹⁾.

Otros autores han centrado sus estudios en compuestos aislados, como Palma *et al.* ⁽⁶²⁾ que evaluaron los efectos de curcumina administrada conjuntamente con insulina en ratas diabéticas. Estos investigadores estudiaron la actividad antioxidante y el daño histopatológico en diferentes órganos, demostrando que en las ratas tratadas con curcumina e insulina se incrementa de actividad catalasa, describiendo por tanto un efecto positivo entre ambas sustancias. También observaron una protección frente al estrés oxidativo en sangre, debido a la modulación de las defensas antioxidantes ⁽⁶²⁾. Un caso más interesante podría ser el de la berberina, alcaloide presente en diferentes plantas medicinales, como *Berberis vulgaris* L. (Berberidáceas), *Coptis*

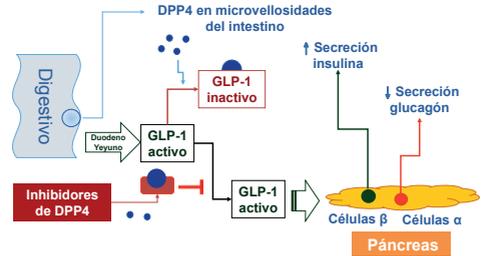


FIGURA 8. Inactivación de incretinas por DPP4 y efecto de la inhibición de la enzima DPP4 sobre la secreción pancreática de insulina y glucagón.

chinensis Franch. (Ranunculáceas) e *Hydrastis canadensis* Poir. (Ranunculáceas). Este compuesto posee actividad antioxidante debido a su propiedad como captador del radical superóxido, incremento de la expresión de sirtuina 1 (SIRT1) y la atenuación de la expresión de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. La activación de la NADPH oxidasa está asociada a la diabetes, por lo que en la actualidad se considera una potencial diana para tratar la enfermedad y las complicaciones asociadas. De esta forma, la inhibición de esta enzima puede explicar en parte los efectos beneficiosos de berberina sobre los daños colaterales de la diabetes. Además, la berberina inhibe diversos mediadores y factores de transcripción proinflamatorios, como TNF-α, interleucina-6, interleucina-1β, ciclooxigenasa-2, óxido nítrico sintasa, metaloproteinas de matriz-9 (MMP-9), proteína-cinasa activada por AMP (AMPK), proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK), factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) y NF-κB, las cuales reducen la respuesta inflamatoria generada por la DMT2. Por tanto, la berberina podría contribuir a regular los efectos indeseables de la enfermedad y de la insulinorresistencia por ambas vías, la antioxidante y la antiinflamatoria ⁽⁶³⁾.

Existen dos compuestos ampliamente distribuidos en el mundo vegetal, apocinina y ácido lipoico, los cuales se encuentran en especies alimenticias como brócoli, berros, patatas y espinacas, y también en especies medicinales, como *Picrorhiza kurroa* Royle *ex* Benth. (Escrofulariáceas), *Jatropha multifida* L. (Euforbiáceas) y *Apocynum cannabinum* L. (Apocináceas). En el caso del ácido lipoico, Castro *et al.* ⁽⁶⁴⁾ demostraron en rata su efecto protector en hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e insulinorresistencia, mejorando la sensibilidad hepática a la insulina y tolerancia a la glucosa. En el caso de apocinina, los mismos

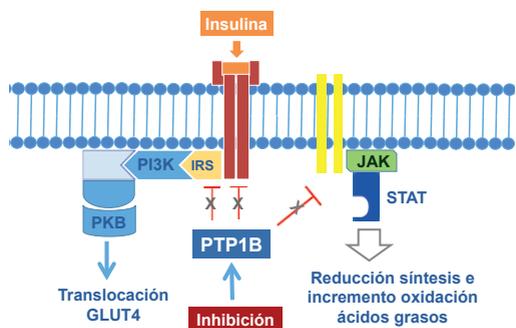


FIGURA 9. Regulación negativa de la vía de señalización de la insulina por PTP1B y efectos metabólicos de su inhibición.

autores demostraron su función protectora en plasma y funcionalidad hepática debida a estrés oxidativo inducido por una dieta rica en fructosa, a través de la inhibición de la NADPH oxidasa ⁽⁶⁵⁾.

Inhibición de la actividad proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B)

La PTP1B regula negativamente la vía de señalización de la insulina, por lo que ha sido utilizada como una potencial diana para el tratamiento de la DMT2 (FIGURA 9) ⁽⁶⁶⁾. En este sentido, se ha estudiado el efecto de un extracto del pericarpio del fruto de *Camellia japonica* Wall. (Teáceas) y diez triterpenoides aislados del mismo, estableciéndose la actividad inhibidora de PTP1B, la relación estructura actividad y el rango de potencia farmacológica de los compuestos ⁽⁶⁷⁾. También se ha establecido el efecto de un extracto metanólico de hoja de nogal (*Juglans regia*), el cual mejora la recaptación de glucosa en miocitos a través de la inhibición de PTP1B. Los principios relacionados con esta actividad son los compuestos mayoritarios identificados como los ácidos clorogénico y 3-*p*-cumaroilquínico, y el derivado hexósido del trihidroxinaftaleno, aunque los flavonoides presentes en el mismo, kaempferol, quercetina y sus glicósidos, coadyuvan esta actividad ⁽⁶⁸⁾.

Perspectivas futuras

Uno de los principales problemas de los estudios recopilados y comentados hasta el momento, es que todos ellos están basados en protocolos realizados en animales de experimentación o *in vitro*. Si bien estos estudios son fundamentales para el conocimiento de los mecanismos de acción, potencia farmacológica, efectos indeseables o toxicidad, existe una importante carencia de datos clínicos.

Efectivamente, el número de contribuciones con ensayos clínicos es limitado. Algunos estudios se centran en parámetros característicos de la DMT2, como son los valores de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos ⁽⁶⁹⁾. El problema de muchos de estos ensayos clínicos realizados es doble, por un lado la falta de un protocolo de estudio claro y definido, número de pacientes restringido o aleatorización dudosa, y por otro lado la falta de criterios definidos de estandarización de la muestras objeto de estudio, así como las dosificaciones utilizadas. Aún así, es interesante recopilar los datos más relevantes hasta la fecha. En la TABLA 2 se recogen las principales especies objeto de estudio en humanos.

Diferentes y variadas alternativas han sido propuestas para el estudio de nuevos agentes de interés en el tratamiento de la diabetes mellitus. Uno de ellos es el ya comentado aumento de los ensayos clínicos, no solo en cantidad sino en calidad de los mismos, y con criterios uniformes para este tipo de estudios. Por ello, sería relevante seleccionar aquellas especies con interés en etnofarmacología y fitoterapia. Otras alternativas se centran en la búsqueda de confluencias e interacciones entre los productos activos de los alimentos y las características metabólicas. Los estudios *in silico* pueden aportar datos relevantes complementarios a los estudios *in vivo* e *in vitro*. En este sentido, algunos autores proponen el uso del diseño de nuevos compuestos a partir de estructuras de principios naturales, seleccionando dianas concretas, específicamente α -glucosidasa, aldosa reductasa y PTP1B, y a partir de ellos realizar un cribado virtual de alto rendimiento ("high throughput") seguido de estudios de acoplamiento ("docking") ⁽⁷⁰⁾. De esta forma, se pueden preseleccionar una serie de estructuras para su posterior estudio como antidiabéticos *in vivo*.

Independientemente de los estudios citados y a la vista de los resultados reseñados en esta revisión, Melzig *et al.* ⁽³²⁾ proponen profundizar en el estudio de mirtilo (hoja), tamarindo, melisa, romero, vaina de judía sin semillas y té verde, como las plantas medicinales de mayor interés para futuros ensayos clínicos. La introducción de otras especies, como el olivo (hoja) también sería de alto interés, así como la búsqueda de otras dianas selectivas, por ejemplo la SGLT2, ya que de esta forma se ha llegado al aislamiento de floricina primero y la introducción de sus derivados en terapéutica después, tales como sergliflocina, remogliflocina, canaflicina y dapagliflocina ^(49, 50).

Nombre común	Nombre botánico	Familia	Referencias
Ajo	<i>Allium sativum</i> L.	Alíáceas	71, 72
Alcaparra	<i>Capparis spinosa</i> L.	Caparidáceas	73
Alholva	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabáceas	74-79
Aloe	<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Aloáceas	80-82
Banaba	<i>Lagerstroemia speciosa</i> (L.) Pers.	Litráceas	83
Cacao	<i>Theobroma cacao</i> L.	Esterculiáceas	84-86
Café	<i>Coffea arabica</i> L.	Rubiáceas	87
Canelo de China	<i>Cinnamomum cassia</i> Siebold,	Lauráceas	88-94
Cúrcuma	<i>Curcuma longa</i> L.	Zingiberáceas	95-99
Gimnema	<i>Gymnema sylvestre</i> (Retz.) R.Br. ex Sm.	Asclepiadáceas	100-103
Guayaba	<i>Psidium guajava</i> L.	Mirtáceas	104
Mate	<i>Ilex paraguariensis</i> A.St.-Hil.	Aquifoliáceas	105-112
Melón amargo	<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitáceas	113-116
Nogal	<i>Juglans regia</i> L.	Juglandáceas	118-121
Ortiga	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticáceas	122
Salvia	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiáceas	123, 124
Soja	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	Fabáceas	125, 126
Té verde	<i>Camellia sinensis</i> L.	Teáceas	127-131

TABLA 2. Principales especies antidiabéticas objeto de ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

- Klonoff DC, Schwartz DM. An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 390-404.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
- ADA, American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14-S80.
- LADA, Latin American Diabetes Association. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Asoc Latinoam Diabetes* 2006; 14: 3-4.
- Fall CH. Non-industrialised countries and affluence. *Br Med Bull* 2001; 60: 33-50.
- Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-887.
- Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. -Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 493-500.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- Knowler WC1, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 15: 2072-2077.
- DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
- ADA, American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: S67-S74.

14. Giner EM, Castillo E. Fitoterapia y diabetes. Rev Fitoter 2003; 3: 113-122.
15. Ríos JL, Francini F, Schinella G. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta Med 2015; 81: 975-994.
16. Bedekar A, Shah K, Koffas M. Natural products for type II diabetes treatment. Adv Appl Microbiol 2010; 71: 21-73.
17. Perla V, Jayanty SS. Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods. Food Chem 2013; 138: 1574-1580.
18. Mauricio D. Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc) 2013; 141 (Suppl 2): 31-35.
19. Wehmeier UF. The biosynthesis and metabolism of acarbose in *Actinoplanes* sp. SE50/110: A progress report. Biocatal Biotransformation 2003; 21: 279-284.
20. Wehmeier UF, Piepersberg W. Biotechnology and molecular biology of the α -glucosidase inhibitor acarbose. Appl Microbiol Biotechnol 2004; 63: 613-625.
21. Matsuo T, Odaka H, Ikeda H. Effect of an intestinal disaccharidase inhibitor (AO-128) on obesity and diabetes. Am J Clin Nutr 1992; 55 (Suppl 1): 314S-317S.
22. Chen X, Zheng Y, Shen Y. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important α -glucosidase inhibitors. Curr Med Chem 2006; 13: 109-116.
23. El-Abhar HS, Schaaln MF. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. World J Diabetes 2014; 5: 176-197.
24. Ramírez G, Zavala M, Pérez J, Zamilpa A. *In vitro* screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. Evid Based Complement Alternat Med 2012; 2012: 701261.
25. Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. α -Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. J Agric Food Chem 2001; 49: 1948-1951.
26. Schafer A, Hogger P. Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract (Pycnogenol) effectively inhibit α -glucosidase. Diabetes Res Clin Pract 2007; 77: 41-46.
27. Kim YM, Jeong YK, Wang MH, Lee WY, Rhee HI. Inhibitory effect of pine extract on α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. Nutrition 2005; 21: 756-761.
28. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Würthwein G, Rohdewald P. Anti-diabetic effect of Pycnogenol French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. Life Sci 2004; 75: 2505-2513.
29. Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Würthwein G, Rohdewald P. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. Life Sci 2004; 74: 855-862.
30. Akshatha VJ, Nalini MS, D'Souza C, Prakash HS. Streptomyces endophytes from anti-diabetic medicinal plants of the Western Ghats inhibit α -amylase and promote glucose uptake. Lett Appl Microbiol 2014; 58: 433-439.
31. Picot CM, Subratty AH, Mahomoodally MF. Inhibitory potential of five traditionally used native antidiabetic medicinal plants on α -amylase, α -glucosidase, glucose entrapment, and amylolysis kinetics *in vitro*. Adv Pharmacol Sci 2014; 2014: 739834.
32. Melzig MF, Funke I. Pflanzliche α -amylasehemmer – eine Möglichkeit zur phytotherapie bei diabetes mellitus typ II?. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 320-324.
33. Rahimzadeh M, Jahanshahi S, Moein S, Moein MR. Evaluation of α -amylase inhibition by *Urtica dioica* and *Juglans regia* extracts. Iran J Basic Med Sci 2014; 17: 465-469.
34. Li Y, Chen Y, Xiao C, Chen D, Xiao Y, Mei Z. Rapid screening and identification of α -amylase inhibitors from *Garcinia xanthochymus* using enzyme-immobilized magnetic nanoparticles coupled with HPLC and MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014; 960: 166-173.
35. Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of *in vitro* studies conducted on effect of herbal products on secretion of insulin from Langerhans islets. J Pharm Pharm Sci 2012; 15: 447-466.
36. Wilcox G. Review article insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev 2005; 26: 19-39.
37. Sangeetha MK, Priya CD, Vasanthi HR. Anti-diabetic property of *Tinospora cordifolia* and its active compound is mediated through the expression of Glut-4 in L6 myotubes. Phytomedicine 2013; 20: 246-248.
38. Kadan S, Saad B, Sasson Y, Zaid H. *In vitro* evaluations of cytotoxicity of eight antidiabetic medicinal plants and their effect on GLUT4 Translocation. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 549345.
39. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. Annu Rev Med 2002; 53: 409-435.
40. Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. Biochem Pharmacol 2014; 92: 73-89.
41. Katz SR, Newman RA, Lansky EP. *Punica granatum*: heuristic treatment for diabetes mellitus. J Med Food 2007; 10: 213-217.
42. Gaur R, Yadav KS, Verma RK, Yadav NP, Bhakuni RS. *In vivo* anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin. Phytomedicine 2014; 21: 415-422.
43. Lv XF, Meng QY, Guo XM. Effect of *Rehmannia glutinosa* water extraction on insulin resistance and gene expression of resistin in type 2 diabetes mellitus rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2007; 32: 2182 – 2184 (PMID:18306758).
44. Seo JB, Choe SS, Jeong HW, Park SW, Shin HJ, Choi SM, et al. Anti-obesity effects of *Lysimachia foenum-graecum* characterized by decreased adipogenesis and regulated lipid metabolism. Exp Mol Med 2011; 43: 205-215.
45. Kim YJ, Choi MS, Park YB, Kim SR, Lee MK, Jung UJ. *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. World J Gastroenterol 2013; 19: 4689-4701.

46. Ilavenil S, Arasu MV, Lee JC, Kim da H, Roh SG, Park HS, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells. *Phytomedicine* 2014; 21: 758-765.
47. Kim HS, Sung HY, Kim MS, Kim JL, Kang MK, Gong JH, et al. Oleonic acid suppresses resistin induction in adipocytes by modulating Tyk-STAT signaling. *Nutr Res* 2013; 33: 144-153.
48. García A. Inhibidores SGLT2 para la diabetes. *Actual Farmacol Ter* 2012; 10: 147-150.
49. Makarova E, Górnas P, Konrade I, Tirzite D, Cirule H, Gulbe A, et al. Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe apple preparation containing phlorizin in healthy volunteers: a preliminary study. *J Sci Food Agric* 2015; 95: 560-568.
50. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 551-559.
51. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 107: 248-256.
52. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: Incretins. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 2): S264-S271.
53. 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.
54. Saleem S, Jafri L, Haq IU, Chee Chang L, Calderwood D, Green BD, et al. Plants *Fagonia cretica* L. and *Hedera nepalensis* K. Koch contain natural compounds with potent dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity. *J Ethnopharmacol* 2014; 1156: 26-36.
55. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-1070.
56. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev* 2012; 70: 257-265.
57. Manzari-Tavakoli A, Pouraboli I, Yaghoobi MM, Mehrabani M, Mirtadzadini SM. Antihyperglycemic, antilipid peroxidation, and insulin secretory activities of *Otostegia persica* shoot extract in streptozotocin-induced diabetic rats and *in vitro* C187 pancreatic cells. *Pharm Biol* 2013; 51: 253-259.
58. Ha US, Bae WJ, Kim SJ, Yoon BI, Jang H, Hong SH, et al. Protective effect of cyanidin-3-O- β -D-glucopyranoside fraction from mulberry fruit pigment against oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rat bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2013; 32: 493-499.
59. Talukder FZ, Khan KA, Uddin R, Jahan N, Alam MA. *In vitro* free radical scavenging and anti-hyperglycemic activities of *Achyranthes aspera* extract in alloxan-induced diabetic mice. *Drug Discov Ther* 2012; 6: 298-305.
60. Teugwa CM, Mejiato PC, Zofou D, Tchinda BT, Boyom FF. Antioxidant and antidiabetic profiles of two African medicinal plants: *Picalima nitida* (Apocináceas) and *Sonchus oleraceus* (Asteráceas). *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 175.
61. El-Amin M, Virk P, Elobeid MA, Almarhoon ZM, Hassan ZK, Omer SA, et al. Al-Olayan EM. Anti-diabetic effect of *Murraya koenigii* (L) and *Olea europaea* (L.) leaf extracts on streptozotocin induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26: 359-365.
62. Palma HE, Wolkmer P, Gallio M, Corrêa MM, Schmatz R, Thomé GR, et al. Oxidative stress parameters in blood, liver, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin. *Mol Cell Biochem* 2014; 386: 199-210.
63. Li Z, Geng YN, Jiang JD, Kong WJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 289264.
64. Castro MC, Massa ML, Schinella G, Gagliardino JJ, Francini F. Lipoic acid prevents liver metabolic changes induced by administration of a fructose-rich diet. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2226-2232.
65. Castro MC, Francini F, Schinella G, Caldiz CI, Zubiria MG, Gagliardino JJ, et al. Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 681-692.
66. 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.
67. Uddin MN, Sharma G, Yang JL, Choi HS, Lim SI, Kang KW, et al. Oleanane triterpenes as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Camellia japonica*. *Phytochemistry* 2014; 103: 99-106.
68. Pitschmann A, Zehl 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.
69. 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.
70. Suhitha S, Gunasekaran K, Velmurugan D. Structure based design of compounds from natural sources for diabetes and inflammation. *Bioinformation* 2012; 8: 1125-1131.
71. 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.
72. 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.
73. Huseini HF, Hasani-Rnjbars S, Nayebi N, Heshmat R, Sigaroodi FK, Ahvazi M, et al. *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2013; 21: 447-452.
74. Basch E, Ulbricht C, Kuo G, Szapary P, Smith M. Therapeutic applications of fenugreek. *Altern Med Rev* 2003; 8: 20-27.
75. Haber SL, Keonavong J. Fenugreek use in patients with diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1196-1203.
76. Yadav UC, Baquer NZ. Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol* 2014; 52: 243-254.
77. Swaroop A, Bagchi M, Kumar P, Preuss HG, Tiwari K, Marone PA, et al. 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.

78. 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.
79. 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.
80. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 823-828.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Salazar-Martínez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1-8.
88. 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.
89. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycaemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr* 2006; 136: 977 - 980.
90. Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 595-599.
91. 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.
92. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011; 14: 884-889.
93. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007170.
94. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr* 2012; 31: 609-615.
95. 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.
96. 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.
97. Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, Azad F, Malekmakan L, Nasab MH, Dehghanzadeh G. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- 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.
98. 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.
99. Maradana MR, Thomas R, O'Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1550-1556.
100. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 830285.
101. 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.
102. Alqahtani A, Hamid K, Kam A, Wong KH, Abdelhak Z, Razmovski-Naumovski V, et al. 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.
103. 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.
104. Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2008; 117: 1-27.
105. Oliveira DM, Freitas HS, Souza MF, Arçari DP, Ribeiro ML, Carvalho PO, et al. 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.
106. Kang YR, Lee HY, Kim JH, Moon DI, Seo MY, Park SH, et al. 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.
107. Arçari DP, Bartchewsky W Jr, dos Santos TW, Oliveira KA, DeOliveira CC, Gotardo ÉM, et al. 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.

108. Pereira DF, Kappel VD, Cazarolli LH, Boligon AA, Athayde ML, Guesser SM, et al. Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis. *Phytomedicine* 2012; 19: 868-877.
109. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Review article mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006, 444, 840-846.
110. De Morais EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BC, de Andrade F, Wazlawik E, et al. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J Agric Food Chem* 2009, 57, 8316-8324.
111. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BC, de Morais EC, Cavalcante Lda S, de Andrade F, et al. 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.
112. Bremer Boaventura C, Faria Di Pietro P, Klein GA, Stefanuto A, de Morais EC, de Andrade F, et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *J Funct Foods* 2013, 5, 1057-1064.
113. 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.
114. 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 PPAR α in bitter melon (*Momordica charantia* L.). *J Biomed Sci* 2006; 13: 763-772.
115. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2: CD007845.
116. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD007845.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Hosseini S, Jamshidi L, Mehrzadi S, Mohammad K, Najmizadeh AR, Alimoradi H, et al. 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.
122. 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.
123. Sa CM, Ramos AA, Azevedo MF, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Sage tea drinking improves lipid profile and antioxidant defenses in humans. *Int J Mol Sci* 2009; 10: 3937-3950.
124. Kianbakht S, Abasi B, Perham M, Hashem Dabaghian F. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2011; 25: 1849-1853.
125. 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.
126. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, et al. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women a meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29: 8-14.
127. Khan N, Mukhtar H. Tea and health: studies in humans. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6141-6147.
128. 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.
129. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Takakoshi 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.
130. Neyestani TR, Shariatzade N, Kalayi A, Gharavi A, Khalaji N, Dadkhah M, et al. 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.
131. Nagao T, Meguro S, Hase T, Otsuka K, Komikado M, Tokimitsu I, et al. A catechin-rich beverage improves obesity and blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 310-317.