



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: *Gymnema sylvestre*, de la medicina
tradicional a la terapéutica antidiabética**

Autor: Estefanía Gabriela Torres Fernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: María Teresa Ortega Hernández-Agero

INDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción	
a. Diabetes: definición y descripción.....	4
b. Tratamientos actuales.....	4
c. Alternativas terapéuticas.....	6
3. Objetivo.....	7
4. Material y métodos.....	7
5. Resultados y discusión	
a. Mecanismos moleculares. Ensayos <i>in vitro</i>	7
b. Ensayos <i>in vivo</i>	10
c. Ensayos clínicos.....	12
d. Estudios de toxicidad.....	14
6. Conclusión.....	15
7. Bibliografía.....	15

RESUMEN

La utilización de plantas medicinales cada vez es de mayor importancia en la medicina moderna ya que todavía puede ofrecer alternativas efectivas al tratamiento farmacológico de diferentes patologías. *Gymnema sylvestre* (GS), popularmente conocida como gurmara, se ha utilizado por sus propiedades antidiabéticas, antibacterianas, antipiréticas, antitumorales, antiinflamatorias, etc. Debido al complicado manejo de la glucemia en pacientes diabéticos, este trabajo tiene como objetivo hacer una revisión sobre los diferentes principios activos de GS que son eficaces en el control de los niveles de glucosa e insulina en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 evaluando su eficacia en la clínica. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de tratados y artículos científicos en diferentes bases de datos. Se ha comprobado que GS posee actividad antidiabética en pacientes con niveles de glucemia altos y con resistencia a la insulina gracias a que numerosos estudios *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos que han podido comprobar su capacidad para disminuir los niveles de glucemia, aumentar niveles de insulina en plasma mediante la regeneración de células β del páncreas, prevenir el estrés oxidativo, aumentar la expresión de los transportadores GLUT2 y 4 y la inhibición de diferentes enzimas que intervienen en el metabolismo glucídico. Sin embargo, siguen siendo imprescindible la realización de mas estudios para justificar su empleo en combinación con los antidiabéticos orales clásicos.

Palabras clave: *Gymnema sylvestre*, Diabetes Mellitus, obesidad, medicina tradicional, insulina, dislipemia.

ABSTRACT

The use of medicinal plants is increasingly important in modern medicine since it can still offer effective alternatives to the pharmacological treatment of different pathologies. *Gymnema sylvestre* (GS), popularly known as gurmara, has been used for its antidiabetic, antibacterial, antipyretic, antitumor, anti-inflammatory, etc. properties. Due to the complicated management of glycemia in diabetic patients, this study aims to review the different active constituents of GS that are effective in controlling glucose and insulin levels in type 1 and type 2 diabetes mellitus, evaluating their efficacy in the clinic environment. A bibliographic review of treaties and scientific articles was carried out in different databases. GS has been shown to possess antidiabetic activity in patients with high blood glucose levels and insulin resistance thanks to numerous *in vitro*, *in vivo* studies and clinical trials that have been able to verify its ability to lower blood glucose levels, increase levels of insulin in plasma by regenerating β cells of the pancreas, preventing oxidative stress, increasing the expression of GLUT2 and 4 transporters, and inhibiting different enzymes involved in glucidic metabolism. However, further studies are still essential to justify its use in combination with classic oral antidiabetics.

Key words: *Gymnema sylvestre*, Diabetes Mellitus, obesity, traditional medicine, insulin, dyslipemia.

INTRODUCCION

Diabetes. Definición y descripción

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la que produce, generando alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas (1). Esto produce un aumento en los niveles de glucosa circulante. La mayoría de los daños se producen en el sistema vascular, y especialmente en determinados órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos (2).

Existen tres tipos principales de diabetes: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional. La diabetes tipo 1 es insulino-dependiente ya que se produce una destrucción irreversible de las células β pancreáticas y hay que administrar de forma diaria insulina y se conoce comúnmente como la diabetes juvenil. La diabetes tipo 2 no es insulino-dependiente ya que lo que ocurre es que el organismo no puede utilizar de forma efectiva la insulina que produce, es lo que se conoce como resistencia a la insulina. Mientras que la diabetes tipo 1 se produce por una respuesta inmunitaria hacia las células β del páncreas, en la diabetes tipo 2 existen factores de riesgo que pueden llevar a su desarrollo como puede ser la obesidad, antecedentes familiares de diabetes o no realizar ejercicio físico diario (3). La diabetes gestacional es un trastorno transitorio que aparece por primera vez durante el embarazo y puede favorecer la aparición de diabetes tipo 2 en algún momento de la vida. Existen pruebas específicas para determinar la aparición de la diabetes gestacional y cómo controlarla (4).

Si la diabetes no se trata con la medicación necesaria, entonces es cuando sobrevienen las complicaciones de esta enfermedad: cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, cardiopatías y accidentes cerebrovasculares, retinopatía diabética, entre otros. Por otro lado, un mal control de la glucemia en el embarazo puede generar consecuencias negativas tanto para la madre como para el niño (5). La diabetes mellitus es una de las principales causas de muerte a nivel mundial (6) y se espera que para el 2035 existan 592 millones de personas con diabetes a nivel mundial (7).

Tratamientos actuales

Diabetes mellitus tipo 1

En la diabetes mellitus (DM) tipo 1 existe un déficit total de insulina por destrucción de las células β pancreáticas, y es por esta razón que la administración diaria de insulina es imprescindible, acompañada ejercicio y dieta equilibrada. Existen varios tipos de insulina en función del inicio de acción, duración y pico máximo (Tabla 1).

TIPO	INICIO DE ACCIÓN	PICO MÁXIMO	DURACIÓN
<i>Ultrarrápida</i>	5-15 min	1-3h	Hasta 5h
<i>Rápida</i>	20-30min	1-3h	5-8h
<i>Intermedia</i>	1-2h	2-8h	14-24h
<i>Mezclas</i>	15-30min	Hasta 8h	14-20h
<i>Lentas/prolongadas</i>	1-2h	Sin pico	12-24h

Tabla 1. Tipos de insulina, inicio de acción, pico máximo y duración. (8)

La insulina ultrarápida tiene un inicio de acción rápido ya que la glucosa en sangre empieza a disminuir a los 5-15 minutos. Este tipo de insulina se utiliza para controlar la glucemia postprandial. La insulina rápida es la misma que la fisiológica, siendo la única que se administra por vía intravenosa. La insulina intermedia está indicada para períodos de ayuno o entre comidas. Existen también mezclas de insulina en la que se han unido dos tipos distintos de insulina siendo el inicio de acción rápido y de duración larga. También se utilizan para períodos largos de ayuno o entre comidas. Por último, existen las insulinas lentas o prolongadas que son las más utilizadas ya que se utilizan para el control de la glucemia basal de toda la noche o todo el día (9).

Diabetes mellitus tipo 2

Cuando se diagnostica por primera vez la diabetes tipo 2, el primer escalón terapéutico consiste en las medidas no farmacológicas como puede ser la modificación de los estilos de vida. Si a pesar de esto, no se consigue mejorar la resistencia a la insulina ni la secreción pancreática, es cuando se decide pasar al tratamiento farmacológico con los hipoglucemiantes orales (10). Existen varios tipos de fármacos antidiabéticos orales que se clasifican en función de su estructura química y/o mecanismo de acción (Tabla 2).

SECRETAGOGOS	DISMINUYEN LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA	SENSIBILIZANTES	NUEVOS
Sulfonilureas	Inhibidores de alfa glucosidasa	Biguanidas	Glucosúricos (SLGT-2)
Glinidas		Tiazolidindionas	
Inhibidores de DPP4			
Análogos de GLP1			

Tabla 2. Fármacos antidiabéticos orales utilizados en DM tipo 2 (10).

Los fármacos secretagogos favorecen la liberación de insulina en el páncreas.

- Las sulfonilureas tienen estructura de tipo sulfamida y el grupo sulfonilurea es fundamental para la acción antidiabética. Su mecanismo de acción es similar al que se produce a nivel fisiológico para liberar insulina.
- Las glinidas o meglitinidas tienen un perfil farmacológico similar a las sulfonilureas, sin embargo, acción hipoglucemiante es mucho más rápida.
- Las incretinas son unas moléculas que actúan sobre las células β pancreáticas y liberan insulina. Sin embargo, su activación se produce cuando hay una ingesta de alimentos. Existen dos tipos de incretinas: GLP-1 y GIP. En la diabetes estas incretinas están disminuidas y además, se degradan por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) pasando a metabolitos inactivos. Es por ello que si se inhibe esta enzima, aumentan los niveles de GLP1 y GIP. También se pueden utilizar análogos de GLP1 ya que éste tiene una vida media muy corta (11).

Las α -glucosidasas son unas enzimas que hidrolizan polisacáridos. Es efectivo en hiperglucemia postprandial pero se utilizan en combinación con otros antidiabéticos.

Los fármacos sensibilizantes disminuyen la resistencia a la insulina en los tejidos.

- Dentro de las biguanidas el fármaco más utilizado es la metformina (12). Dentro de las ventajas que presenta su utilización se encuentra: disminuye la síntesis de glucosa, aumenta la oxidación de ácidos grasos, tiene bajo riesgo de hipoglucemia, mejora el metabolismo de los lípidos, etc. Es el único fármaco que ha demostrado una disminución en la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.
- Las tiazolidindionas o “glitazonas” actúan sobre los receptores gamma activados por proliferador de peroxisomas (PPAR γ), los cuales intervienen en la transcripción de genes de enzimas, maduración de adipocitos, captación de glucosa, etc. Sin embargo, el efecto no se manifiesta rápidamente por ser receptores nucleares.

Por último, dentro de los fármacos nuevos para el tratamiento farmacológico de la DM tipo 2 se encuentran los inhibidores de SGLT-2. El SGLT-2 es un transportador que se localiza en el túbulo proximal y rama descendente del asa de Henle a nivel del riñón. Los inhibidores de este transportador actúan de forma selectiva y reversible impidiendo la reabsorción de glucosa, y por tanto, aumenta la excreción renal (13). Una de las ventajas de estos fármacos es que no producen hipoglucemia, sin embargo, en algunos casos puede inducir infecciones urinarias, fracturas óseas o cetoacidosis.

Alternativas terapéuticas

La obtención de la insulina por recombinación genética ha sido uno de los principales avances en la medicina para el tratamiento y control de la diabetes tipo 1, diabetes gestacional y diabetes tipo 2 en los estadios más avanzados. Sin embargo, la dificultad y el desagrado en su aplicación es un punto fundamental a considerar, además de las complicaciones cutáneas que puedan aparecer. Es por esta razón que la búsqueda de otras alternativas es crucial para evitar este tipo de complicaciones.

El mundo natural todavía puede ofrecer tratamientos efectivos para patologías crónicas como puede ser la diabetes mellitus. *Gymnema sylvestre* R. Br. (figura 1) es una planta medicinal que pertenece a la familia Asclepiadaceae. Los tallos lignificados pueden llegar a tener varios metros de altura. Las hojas son elípticas y las flores son pequeñas. El fruto es un folículo fusiforme alargado. Es una planta originaria de Asia, fundamentalmente de la India. También se le conoce como “gurmara” en hindú, que significa destructor de azúcar ya que la hoja mascada contiene un péptido el ácido gimnémico capaz de inhibir la respuesta neural al sabor dulce. Los constituyentes activos son los ácidos gimnémicos (figura 2) y gimnesaponinas que se encuentran en la hoja (14) los cuales poseen actividad hipoglucemiante, hipolipemiante, antibiótica, antiviral, etc. Se emplea en la medicina ayurvédica como antidiabético por aumentar la liberación de insulina debido a la regeneración de los islotes del páncreas (15).

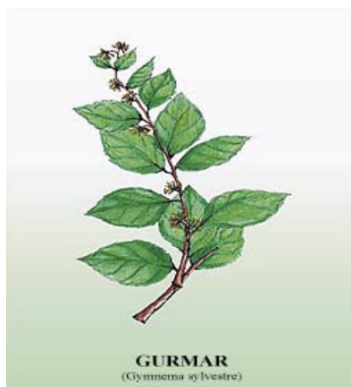


Figura 1. *Gymnema sylvestre* R. Br. (16)

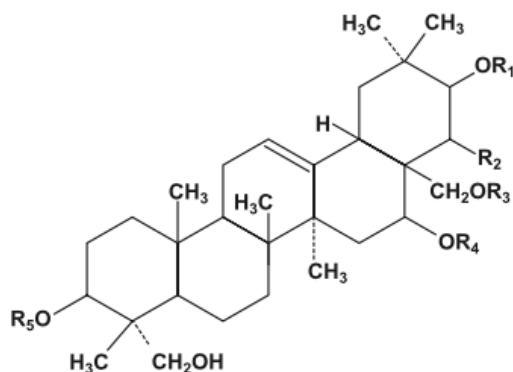


Figura 2. Estructura química del ácido gimnémico (16)

OBJETIVO

El propósito de este trabajo es evidenciar la información científica publicada hasta ahora sobre esta planta medicinal como base para su posible utilización como coadyuvante a la terapia antidiabética tradicional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scimedirect, Medline Plus, GoogleScholar, Scielo, Elsevier, artículos encontrados en la página de la Organización Mundial de la Salud, artículos de fitoterapia en fitoterapia.net y tratados sobre diabetes mellitus. Los términos de búsqueda han sido *Gymnema sylvestre*, diabetes mellitus, obesidad, insulina y medicina tradicional. Como criterio de inclusión se han tenido en cuenta los artículos publicados en los últimos 20 años, tanto en inglés como español; y estudios *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Mecanismos moleculares. Ensayos *in vitro*.

Los resultados de la búsqueda mostraron una gran variedad de artículos científicos dirigidos a dilucidar el mecanismo de acción de los componentes de *Gymnema sylvestre*. Li *et al.* (17) determinó que los ácidos gimnémicos (AG) controlan la hiperglucemia a través de la activación de genes y proteínas que intervienen en la vía de señalización del fosfatidil inositol-3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa K (akt) y la adenosin monofosfato proteína quinasa activada (AMPK) en ratas con diabetes mellitus tipo 2. Esta vía de señalización interviene en el crecimiento celular, apoptosis, proliferación, diferenciación y en el metabolismo de la glucosa. PI3K es una molécula que regula la absorción de glucosa y su metabolismo, mientras que Akt es una enzima regulada por PI3K y que puede ser activada por la insulina. Cuando Akt se fosforila promueve la absorción de glucosa gracias a la traslocación de GLUT-2 en los hepatocitos y también participa en la regulación de la síntesis de glucógeno inhibiendo la fosforilación de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β). AMPK es una quinasa que inhibe la gluconeogénesis ya que inhibe la expresión de la fosfoenol piruvato carboxi quinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (Figura 3).

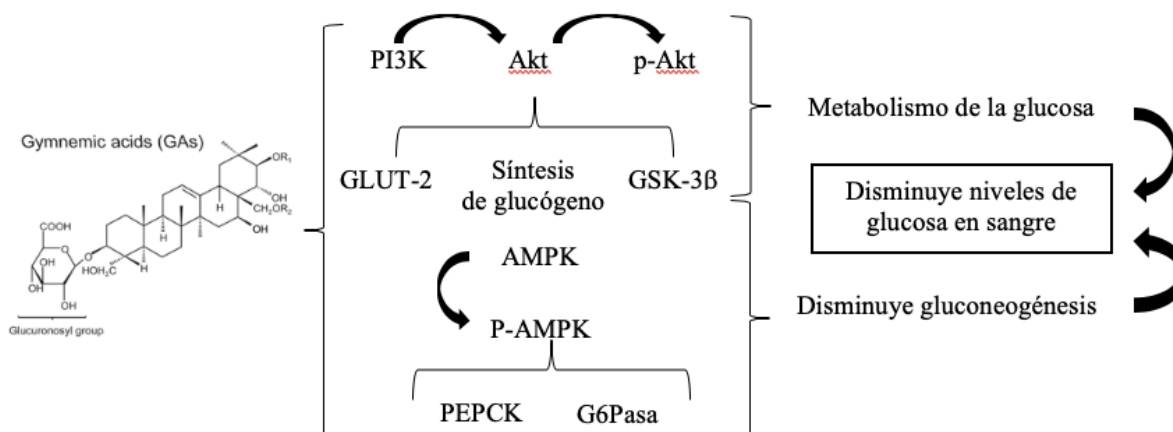


Figura. 3. Mecanismo de acción de AG sobre la vía de señalización PI3K/AKT y AMPK (17).

Al-Romaiyan *et al.* (18) utilizó un extracto de alto peso molecular de GS (OSA®) en células MIN6 y en islotes de ratones para determinar la protección de las células β del páncreas frente a la apoptosis inducida por citoquinas como interleuquina-1 β (IL-1 β), TNF- α y el interferon- γ . Estas citoquinas inflamatorias activan diferentes vías de señalización que acaban con la muerte celular de las células β del páncreas, sobretodo en diabetes mellitus tipo 1. Una de las vías de señalización mas importantes es la vía de la casein kinasa. La casein kinasa II (CK-II) es una kinasa que participa en la modulación de la supervivencia celular a través de diferentes mecanismos de acción. Esta kinasa se localiza en el retículo endoplasmático y su activación gracias a OSA® estimula la traducción del factor 2 de iniciación (Eif2), el cual activa la transcripción del factor 4 produciendo la respuesta antioxidante de la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, y asi favoreciendo la protección frente al estrés oxidativo. El estudio demostró que la utilización de OSA® en presencia de las citoquinas inflamatorias en los islotes de ratón activa moléculas chaperonas como Eif2, CREB4 y OASIS. Además, CK-II inhibe CHOP o proteína beta potenciadora de unión a CCAAT, responsable de la transcripción de genes proapoptóticos. CK-II también inhibe la activación de las caspasas, enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis. Por tanto, el estudio demostró que los niveles de mRNA casein kinasa II estaban aumentados en los islotes tratados con OSA® en presencia de las citoquinas y asi se produce ese efecto protector in vitro de los islotes de langherhans (Figura 4).

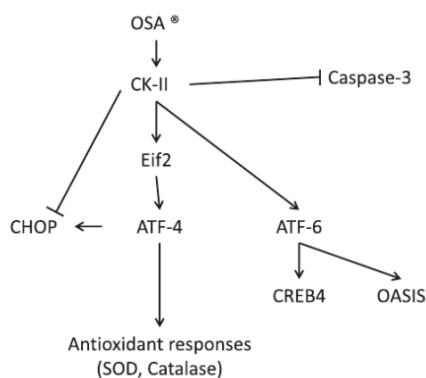


Figura 4. Mecanismo molecular antiapoptótico de las células beta pancreáticas en presencia de OSA® (18)

Kosajaru *et al.* (19) determinó la actividad inhibitoria sobre la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) de un extracto acuoso de la hoja de GS. Como se comentó anteriormente, las incretinas son péptidos que se liberan al torrente circulatorio cuando se produce la ingesta de alimentos (20) y producen la liberación de insulina. Sin embargo, su vida media es corta y son destruidos por la DPP4. Los ácidos gimnémicos de la hoja de GS, al inhibir la DPP4, hace que aumente la vida media de estas incretinas y así, aumentan los niveles de insulina en sangre.

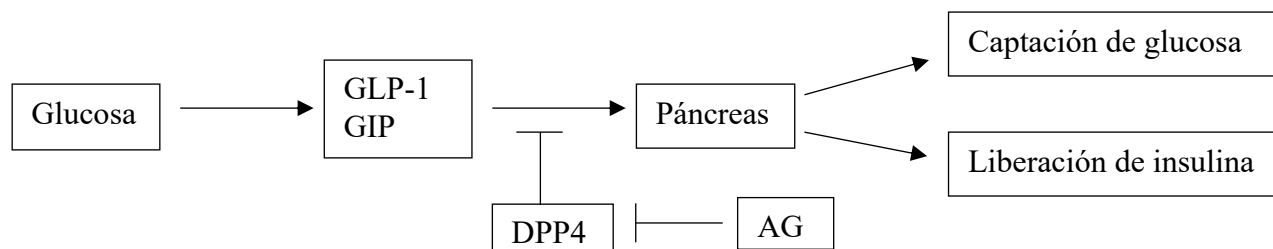


Figura 5. Mecanismo de inhibición de los ácidos gimnémicos (AG) frente DPP4 (20).

Kumar *et al.* (21) llevo a cabo un estudio *in vitro* con líneas celulares de adipocitos murinos 3T3 L1 y miotubos de rata L6 para determinar el efecto de un extracto metanólico de la hoja de GS en la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 y los receptores gamma activados por proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). El extracto utilizado regula de forma dosis-dependiente la expresión de GLUT-4, aumentando la absorción de glucosa en las líneas celulares y además, la activación de PPAR- γ aumentando la secreción y sensibilidad a la insulina y disminuyendo la resistencia de los tejidos que están expuestos al extracto de GS. El extracto metanólico aumentó los niveles de adiponectina en las líneas celulares de adipocitos. Esta hormona aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos y en personas obesas con resistencia a la insulina esta hormona y sus receptores están regulados negativamente. También se observó un aumento en los niveles de leptina, una adipoquina que inhibe el apetito, disminuye los niveles de glucosa en sangre y disminuye el peso corporal.

En línea con este estudio, Shenoy *et al.* (22) utilizando una fracción aislada y purificada de un extracto etanólico de GS demostró su actividad *in vitro* utilizando líneas celulares β pancreáticas de ratón (MIN6). La liberación de insulina respondía de una forma dosis-dependiente en presencia de glucosa. Además, se pudo comprobar un aumento en la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-2 ($p < 0.001$) utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). En este estudio también se pudo comprobar la actividad inhibitoria de GS frente a la α -amilasa pancreática, α -glucosidasa intestinal y α -glucosidasa en levaduras. Estas enzimas son las encargadas de romper los carbohidratos complejos en carbohidratos mas simples como monosacáridos (glucosa mayoritariamente). Al inhibir el efecto de estas enzimas, no se podrá producir la degradación de estos azúcares, así impidiendo su absorción. Sin embargo, Parveen *et al.* (23) utilizando un extracto hidroalcohólico de las hojas de GS determinó que la inhibición de estas enzimas se produce de forma dosis-dependiente (Figura 6), al igual que la absorción de glucosa en células de levadura. Se llevó a cabo también un ensayo *ex vivo* utilizando igualmente el extracto hidroalcohólico de GS y se pudo comprobar que, de forma dosis-dependiente y utilizando como control positivo la metformina, se producía una disminución de la absorción intestinal de glucosa. Estos resultados se compararon con el efecto de GS sobre la absorción de glucosa en el músculo esquelético de ratas (Figura 7).

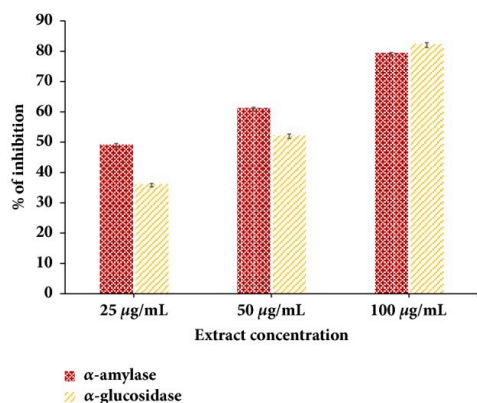


Figura 6. Inhibición dosis-dependiente de GS frente a la α -amilasa y α -glucosidasa (23)

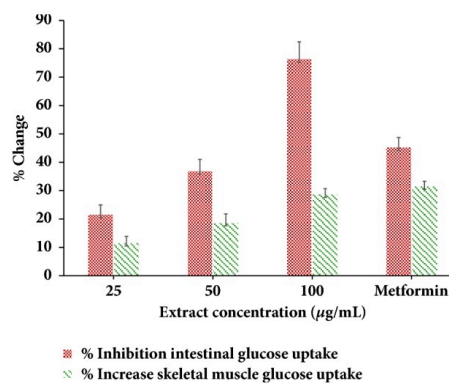


Figura 7. Efecto del extracto de GS en la absorción glucosa en intestino y músculo esquelético. La metformina se utilizó como control positivo(23)

Hossain *et al.* (24) investigó la actividad de seis principios activos de GS (Conduritol E tetranitro, GS4, Ácido gimnémico I y II, Gimnemósido A y B) así como de diferentes análogos estructurales con actividad agonista frente al receptor de insulina, los cuales interactúan con los residuos de aminoácidos del sitio activo. Se utilizaron herramientas computacionales para dilucidar las propiedades ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) y QSAR (relación cuantitativa estructura-actividad). Los residuos Val 377 y Glu 438 son los que intervienen principalmente entre las moléculas de GS y sus análogos con el receptor gracias a enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y electrostáticas. Estas interacciones confirman su actividad mimética de la insulina y podría favorecer la activación de GLUT-4, y así mantener niveles de glucemia estables. El estudio propone estas 10 moléculas como potencial tratamiento oral frente a la diabetes.

Ensayos *in vivo*

Sathya *et al.* (25) llevó a cabo un estudio con un extracto acuoso de GS en ratas. El desarrollo de diabetes se indujo mediante la administración de aloxano, una β -citotoxina que produce la necrosis de las células β del páncreas, produciendo una disminución de la liberación de insulina. Al administrarse el extracto, los niveles de glucosa en sangre disminuyeron significativamente en comparación con el grupo control ($P < 0.05$). Los niveles de glucógeno, colesterol total y triglicéridos también disminuyeron en el grupo de estudio. Sin embargo, los niveles de HDL-c aumentaron en comparación con el grupo control ($P < 0.05$). Otro estudio similar de Mall *et al.* (26) utilizando varias dosis de un extracto acuoso de GS sobre ratas diabéticas, determinó que el empleo de 800mg/Kg de peso de GS (dosis máxima) producía una disminución en los niveles de glucosa en sangre, colesterol total y triglicéridos.

Dholi y Raparla, 2014 (27) utilizaron un extracto metanólico de GS sobre ratas wistar. El estudio de dosis única de 100mg/kg y 500mg/kg reveló que la disminución de los niveles de glucosa en sangre se produce de forma dosis-dependiente. El estudio crónico de 15 días de duración pudo comprobar que la administración del extracto también produce una disminución dosis-dependiente mostrando mejores perfiles de glucemia con la dosis de 500mg/kg. Los

ensayos histopatológicos revelaron que se producía una regeneración de los islotes en el grupo tratado con el extracto de GS. Esto puede ir en línea con el estudio llevado por Ahmed *et al.* (28) en el que la utilización de un extracto metanólico de las hojas de GS producía la regeneración de las células β en ratones wistar con diabetes tipo 1 mediante el aumento de los gránulos de secreción de insulina. La dosis administrada por vía oral fue de 200mg/kg. También hubo una reducción de los niveles de lípidos circulantes.

Kumar *et al.* (29) comparó la actividad antidiabética de dos plantas medicinales, utilizando un extracto metanólico de *Gymnema sylvestre* y *Andrographis paniculata*. Se utilizó streptozocina como inductor de diabetes en las ratas, ya que tiene un efecto tóxico sobre las células β . La disminución de los niveles de glucosa se produjo desde la primera semana de administración, lo que confirma su actividad hipoglucemiante en ratas diabéticas.

Fatani *et al.* (30) utilizó un extracto etanólico para determinar el efecto neuroprotector e hipoglucemiante de GS en ratas. Una de las complicaciones asociadas a la diabetes es la neuropatía diabética, además de la hiperglucemia. Se utilizó estreptozocina para inducir la diabetes en las ratas y se pudo comprobar que los niveles de citoquinas proinflamatorias estaban elevados. Se administraron dos dosis de GS, 50 mg/kg/día y 100 mg/kg/día. Se pudo comprobar que el peso corporal y niveles de glucosa disminuyeron significativamente respecto del control ($P < 0.01$). En cuanto a los niveles de insulina, hubo un aumento en los niveles circulantes en comparación con el control ($P < 0.05$) (Figura 10). Al determinar los niveles de citoquinas proinflamatorias, éstas estaban aumentadas en el grupo de ratas diabéticas ($P < 0.01$). Sin embargo, sus niveles se veían significativamente reducidos en el grupo tratado con 100 mg/kg/día de GS (Figura 11). Esto demuestra que el efecto protector de GS puede estar asociado a la inhibición de la activación de estas citoquinas, evitando así el estrés oxidativo y la muerte celular.

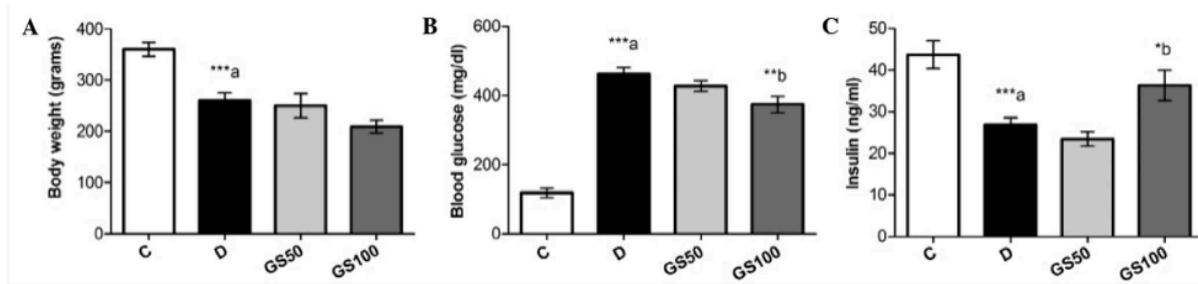


Figura 10. Efecto del extracto etanólico de GS en peso corporal (A), niveles de glucosa (B) e insulina (C). C, grupo control; D, ratas diabéticas, GS50, ratas que recibieron 50 mg/kg/día de *G. sylvestre*; GS100, ratas que recibieron 100 mg/kg/día de *G. sylvestre*. ^{***a} $P < 0.001$ vs C. ^{*b} $P < 0.05$ y ^{**b} $P < 0.01$ vs grupo D. (30)

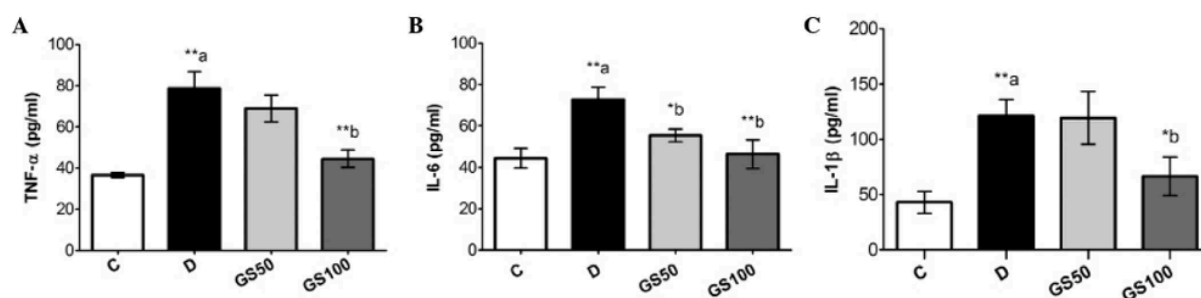


Figura 11. Efecto del extracto etanólico en los niveles de TNF-alfa (A), IL-6 (B) e IL-1beta (C). C, grupo control; D, ratas diabéticas, GS50, ratas que recibieron 50 mg/kg/día de *G. sylvestris*; GS100, ratas que recibieron 100 mg/kg/día de *G. sylvestris*. **aP<0.01 vs. C, *bP<0.05 y **bP<0.01 vs. D. (30)

El estudio llevado a cabo por Kim *et al.* (31) sobre ratones C57BL/6J y db/db pudo demostrar también su actividad antidiabética utilizando un extracto metanólico de GS, tanto en una dosis única de 1.0g/kg de peso y 1.5g/kg de peso (P<0.05); como en dosis múltiples durante 4 semanas (P<0.05). Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuyeron después de las 4 semanas de seguimiento (P<0.05). Todo esto indica el potencial hipoglucemiante de GS para terapia antidiabética.

Ensayos clínicos

Son varios los ensayos clínicos publicados, la mayoría de ellos dirigidos a demostrar la actividad antidiabética de los diferentes extractos de GS. Li *et al.* (32) llevo a cabo un estudio sobre 32 pacientes que presentaban diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y que se encontraban bajo tratamiento hipoglucemiante oral, pero no insulina. Se dividieron en cuatro grupos y se le administró durante 30 días 2g/día de droga pulverizada en cápsulas repartidas en dos tomas. Se pudo comprobar que los niveles de glucosa disminuyeron de forma dosis-dependiente al finalizar el estudio. Sin embargo, no mejora el perfil lipídico de los pacientes y por tanto sería necesario un control de este con otro tipo de medicación. Los autores consideran que GS tiene buenas propiedades antidiabéticas quizás por la actividad mimética de la insulina de los ácidos gimnémicos.

Iglesias Calderon *et al.* (33) realizó un estudio retrospectivo sobre 6 pacientes con DMT2 en la Unidad de Dietética, Nutrición y Fitoterapia de la Clínica San Sebastián de Pontevedra con la colaboración de una oficina de farmacia. La duración del estudio fue de 12 meses y se les administró un extracto hidroalcohólico en cápsulas de 300 mg. Hubo una reducción estadísticamente significativa de la hemoglobina glucosilada HbA1c, IMC (Índice de Masa Corporal) y el índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance) al finalizar el estudio. Si bien el número de pacientes era muy pequeño, según los autores, GS puede considerarse como una buena estrategia terapéutica en pacientes diabéticos mal controlados. En línea con esta afirmación, se han llevado a cabo otros ensayos en pacientes que se encuentran en estadio de pre-diabetes y así poder evitar la progresión a la DMT2. La pre-diabetes es un estado de hiperglucemia, generalmente asintomática y que precede al desarrollo de la diabetes.

Nakanekar *et al.* (34) llevo a cabo un ensayo doble ciego con 114 participantes y los dividió en dos grupos, el grupo de estudio y el grupo control. El objetivo del estudio era determinar si la administración de una combinación de plantas de medicinales (*Tinospora cordifolia*, *Pterocarpus marsupium*, *Gymnema sylvestre*, *Zingiber officinale* y *Mormodica charantia*) junto con el empleo de estilos de vida saludables, podrían mejorar el estado de pre-diabetes de los pacientes evitando su desarrollo a la diabetes establecida. Los pacientes que se encontraban en el grupo de estudio (57 participantes) demostraron una disminución en los niveles de glucosa, HbA1c, niveles de insulina y valores de HOMA-IR estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en comparación con el grupo control.

También se ha comprobado su eficacia como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) donde el empleo de GS quizás podría reducir las complicaciones que pueden surgir por la administración diaria de insulina. Se administró un extracto acuoso de GS con una dosis de 400mg/día a 64 pacientes que presentaban DMT1 (35). Se pudo comprobar que hubo una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa, requerimientos de administración externa insulina y en los niveles de HbA1c ($P < 0.001$).

Además de su actividad hipoglucemiante, prevención del estrés oxidativo y regeneración de las células beta del páncreas, aumento la expresión de GLUT-4 y GLUT-2, activación de PPAR- γ , inhibición de DPP4 e inhibición de α -glucosidasa, GS también ejerce un efecto supresor del sabor dulce (Figura 12)

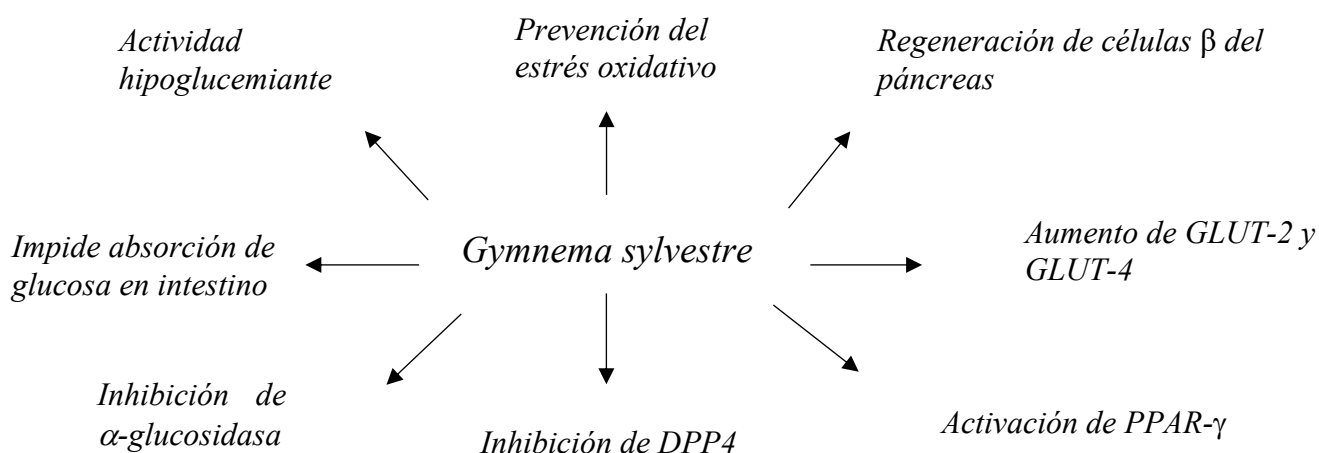


Figura 12. Actividad antidiabética de *G. sylvestre*

El efecto inhibitorio del sabor dulce que presenta GS podría ser una estrategia terapéutica para regímenes de adelgazamiento y control de glucosa en sangre pues GS podría disminuir el deseo de consumo de determinados alimentos altos en azúcares.

En un estudio llevado a cabo en 8 participantes sanos demostró la relación entre la ingestión de GS y la disminución en la percepción del sabor dulce, además de su repercusión en el flujo gastrointestinal, vaciamiento gástrico y los niveles de glucosa e insulina en sangre en la fase postprandial (36). El efecto inhibitorio de sabor dulce puede durar hasta 60 minutos en humanos. Sin embargo, esta supresión del sabor dulce se ve disminuida cuando se produce un lavado con γ -clicodextrina.

Aunque en un principio se responsabilizó de este efecto supresor a la gurmarina, un péptido aislado presente en la hoja que posee 35 aminoácidos (37), estudios posteriores han demostrado que son los ácidos gimnémicos los responsables de este efecto (38).

En un estudio llevado a cabo por Turner *et al.* (39) sobre 54 participantes, cuyo objetivo era estudiar la eficacia de esta planta medicinal en regímenes de adelgazamiento, demostró que se producía una diferencia significativa ($P < 0.05$) en el deseo de consumo de alimentos dulces después de la administración de un comprimido que contiene 4 mg de ácido gimnémico, el cual se disuelve directamente en la boca. Es quizás una opción válida preguntarse si este efecto supresor del sabor dulce tiene algún efecto en los niveles de glucosa en sangre o insulina plasmática. Según Kashima *et al.* (40) la supresión del sabor dulce se producía en 15 participantes sanos después de lavarse la boca con un extracto acuoso de GS 2,5% y la posterior ingestión de alimentos dulces (magdalena, yogur, plátano). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en los niveles de glucosa y de insulina después de utilizar la solución de GS ($P > 0.005$). Por lo que el efecto hipoglucemínico es debido a las actividades desarrolladas por los componentes de GS tras su ingestión por vía oral.

Estudios de toxicidad

Gymnema sylvestre presenta la ventaja de que, a partir de sus constituyentes activos, se pueden sintetizar análogos moleculares y así constituir una considerable alternativa terapéutica al tratamiento tradicional de la diabetes. Sin embargo, las plantas medicinales se caracterizan por tener una multitud de principios activos que muchas veces se desconocen y esto puede dar lugar a resultados indeseados. Incluso, la composición puede variar según la zona donde se produce la recolección o la parte de la planta que se utilice.

En la búsqueda bibliográfica no se ha encontrado estudios que aporten datos sobre contraindicaciones, ni siquiera se vieron resultados negativos en un ensayo llevado a cabo en ratas Wistar durante 52 semanas (41). Sin embargo, un estudio llevado a cabo en el 2010 (42) reportó un caso de daño hepático en un paciente con diabetes mellitus bajo tratamiento con *G. sylvestre*. Ogawa *et al.* (43) determinó la máxima concentración sin efecto adverso observable (NOAEL) utilizando un extracto acuoso sobre ratas, siendo 504 mg/kg peso/día en machos y 563 mg/kg peso/día en hembras. Un estudio llevado a cabo por Kamble *et al.* (44) estableció interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas beneficiosas después de la administración concomitante de 400mg/kg de un extracto de *Gymnema sylvestre* con 0.8 mg/kg de glimepirida en ratas diabéticas durante 28 días.

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) elaboró una monografía recopilando los artículos científicos más relevantes para la evaluación de riesgos de *Gymnema sylvestre* como suplemento alimenticio (45). Según esta monografía, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Sin embargo, aunque *Gymnema sylvestre* presenta numerosas ventajas para ser empleada en la terapéutica de la diabetes, una incorrecta utilización pueden generar resultados negativos como puede ser el riesgo de sufrir episodios de hipoglucemia. Es por esta razón que el farmacéutico desempeña un papel fundamental como profesional sanitario para garantizar la utilización eficaz y segura de preparados de origen natural de calidad ya sea en forma de medicamentos o complementos alimenticios. Por tanto, todavía son necesarios más estudios para la evaluación de las reacciones adversas que puedan presentarse o incluso en las interacciones entre los fármacos antidiabéticos y *Gymnema sylvestre*.

En España no hay ningún medicamento comercializado con *G. sylvestre* pero si pueden adquirirse preparados comercializados como complementos alimenticios u otros preparados a través de diferentes canales fuera de las farmacias.

CONCLUSION

El aumento en la prevalencia de la diabetes esta adquiriendo cada vez mas importancia para el descubrimiento de nuevos fármacos antidiabéticos. *Gymnema sylvestre* es una planta medicinal con una gran variedad de propiedades terapéuticas, siendo la principal, su capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre y aumentar niveles plasmáticos de insulina. Un área prometedora en la utilización de esta planta sería en la diabetes tipo 1 por su capacidad en la regeneración de las células β del páncreas. Sin embargo, es absolutamente necesaria la normalización de los preparados tanto en cuanto a su origen botánico como a la composición química y por supuesto la realización de estudios clínicos para poder garantizar su uso eficaz y seguro en el tratamiento y prevención de la diabetes. Es aquí donde el farmacéutico desempeña un papel fundamental, no solo como experto del medicamento, sino también como profesional sanitario para garantizar la utilización segura y eficaz de estos preparados de origen natural ya que como consecuencia de su actividad farmacológica, puede inducir efectos adversos que controlados, no suponen un riesgo para la salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Unwin, N., Whiting, D., Gan, D., Jacqmain, O., Ghyoot G. (Eds.). (2009). IDF diabetes atlas. International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=811&task=download>
2. OMS, Informe mundial sobre la diabetes (internet). World Health Organization (citado 17 febrero 2020). Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
3. Medline Plus, Diabetes tipo 2 (internet) Actualizado 15 noviembre 2019. Citado 20 febrero 2020. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetestype2.html>
4. OMS, Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy (internet) World Health Organization; 2013. (citado 20 febrero 2020). https://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/
5. Wendland, E. M., Torloni, M. R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M. A., Campos, M. A., Duncan, B. B., & Schmidt, M. I. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*, 12, 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-23>
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England), 387(10027), 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
7. Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
8. Diabetes education online, Diabetes Teaching Center at the University of California. Tipos de insulina (internet) Citado 23 de abril 2020. Disponible en:

- <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>
9. American Diabetes Association, Insulin basics. (Internet) Citado 28 febrero 2020. Disponible en: <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/insulin-other-injectables/insulin-basics>
 10. Hidalgo Sotelo, T. (2019) Aspectos prácticos generales en la dispensación en farmacia comunitaria de medicamentos biológicos. En: Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. p. 279-312.
 11. Rodríguez Arcas, MJ. (2019) Medicamentos biológicos destinados al tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas. En: Medicamentos biológicos. Innovadores y biosimilares. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. p. 201-232.
 12. Medline Plus, Metformina. (internet) Citado 23 abril 2020. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>
 13. Sheu, W., Chan, S. P., Matawaran, B. J., Deerochanawong, C., Mithal, A., Chan, J., Suastika, K., Khoo, C. M., Nguyen, H. M., Linong, J., Luk, A., & Yoon, K. H. (2020). Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an asian perspective and expert recommendations. *Diabetes & metabolism journal*, 44(1), 11–32. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0208>
 14. Ota, A., & Ulrich, N. P. (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in pharmacology*, 8, 436. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00436>
 15. Shenoy, R. S., Prashanth, K., & Manonmani, H. K. (2018). *In vitro* antidiabetic effects of isolated triterpene glycoside fraction from *Gymnema sylvestre*. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2018, 7154702. <https://doi.org/10.1155/2018/7154702>
 16. Kanetkar, P., Singhal, R., & Kamat, M. (2007). *Gymnema sylvestre*: A memoir. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 41(2), 77–81. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.2007010>
 17. Li, Y., Liu, Y., Liang, J., Wang, T., Sun, M., & Zhang, Z. (2019). Gymnemic acid ameliorates hyperglycemia through PI3K/AKT- and AMPK-mediated signaling pathways in type 2 diabetes mellitus rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(47), 13051–13060. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04931>
 18. Al-Romaiyan, A., Liu, B., Persaud, S., & Jones, P. (2020). A novel *Gymnema sylvestre* extract protects pancreatic beta-cells from cytokine-induced apoptosis. *Phytotherapy research: PTR*, 34(1), 161–172. <https://doi.org/10.1002/ptr.6512>
 19. Kosaraju, J., Dubala, A., Chinni, S., Khatwal, R. B., Satish Kumar, M. N., & Basavan, D. (2014). A molecular connection of *Pterocarpus marsupium*, *Eugenia jambolana* and *Gymnema sylvestre* with dipeptidyl peptidase-4 in the treatment of diabetes. *Pharmaceutical biology*, 52(2), 268–271. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.823550>
 20. Lazo Roblejo, Y., Lores Delgado, D. (2012) Incretins: a new therapeutic alternative for the glycometabolic control of the type 2 diabetes mellitus. *MEDISAN [online]* Vol.16, n.3, pp.445-451. ISSN 1029-3019.
 21. Kumar, P. M., Venkataranganna, M. V., Manjunath, K., Viswanatha, G. L., & Ashok, G. (2016). Methanolic leaf extract of *Gymnema sylvestre* augments glucose uptake and ameliorates insulin resistance by upregulating glucose transporter-4, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin levels in vitro. *Journal*

- of intercultural ethnopharmacology, 5(2), 146–152.
<https://doi.org/10.5455/jice.20160224051727>
22. Shenoy, R. S., Prashanth, K., & Manonmani, H. K. (2018). *In vitro* antidiabetic effects of isolated triterpene glycoside fraction from *Gymnema sylvestre*. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2018, 7154702. <https://doi.org/10.1155/2018/7154702>
 23. Parveen, S., Ansari, M., Parveen, R., Khan, W., Ahmad, S., & Husain, S. A. (2019). Chromatography based metabolomics and in silico screening of *Gymnema sylvestre* leaf extract for its antidiabetic potential. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2019, 7523159. <https://doi.org/10.1155/2019/7523159>
 24. Hossain, M. U., Khan, M. A., Rakib-Uz-Zaman, S. M., Ali, M. T., Islam, M. S., Keya, C. A., & Salimullah, M. (2016). Treating diabetes mellitus: pharmacophore based designing of potential drugs from *Gymnema sylvestre* against insulin receptor protein. BioMed research international, 2016, 3187647. <https://doi.org/10.1155/2016/3187647>
 25. Sathya, S., Kokilavani, R., and Gurusamy, K. (2008). Hypoglycemic effect of *Gymnema sylvestre* (retz.), R. Br leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. Anc. Sci. Life 28 (2), 12–14.
 26. Mall, G. K., Mishra, P. K., and Prakash, V. (2009). Antidiabetic and hypolipidemic activity of *Gymnema sylvestre* in alloxan induced diabetic rats. Glob. J. Biotech. Biochem. 4 (1), 37–42.
 27. Dholi, S. K., and Raparla, R. K. (2014). *In vivo* anti-diabetic evaluation of gymnemic acid in streptozotocin induced rats. J. Pharm. Innov. 3 (7), 82–86.
 28. Ahmed, A. B., Rao, A. S., & Rao, M. V. (2010). *In vitro* callus and *in vivo* leaf extract of *Gymnema sylvestre* stimulate β -cells regeneration and anti-diabetic activity in Wistar rats. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 17(13), 1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.019>
 29. Kumar, P., Rani, S., Arunjothi, B., Chakrapani, P., and Rojarani, A. (2017). Evaluation of antidiabetic activity of *Gymnema sylvestre* and *Andrographis paniculata* in streptozotocin induced diabetic rats. Int. J. Pharmacogn. Phytoch. Res. 9 (1), 22–25. doi: 10.25258/ijpap.v9i1.8034
 30. Fatani, A. J., Al-Rejaie, S. S., Abuhashish, H. M., Al-Assaf, A., Parmar, M. Y., Ola, M. S., et al. (2015). Neuroprotective effects of *Gymnema sylvestre* on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. Exp. Ther. Med. 9 (5), 1670–1678. doi: 10.3892/etm.2015.2305
 31. Kim, H. J., Hong, S. H., Chang, S. H., Kim, S., Lee, A. Y., Jang, Y., Davaadamdin, O., Yu, K. N., Kim, J. E., & Cho, M. H. (2016). Effects of feeding a diet containing *Gymnema sylvestre* extract: attenuating progression of obesity in C57BL/6J mice. Asian Pacific journal of tropical medicine, 9(5), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.03.037>
 32. Li, Y., Zheng, M., Zhai, X., Huang, Y., Khalid, A., Malik, A., et al. (2015). Effect of *Gymnema sylvestre*, *Citrullus colocynthis* and *Artemisia absinthium* on blood glucose and lipid profile in diabetic human. Acta Pol. Pharm. 72, 981–985.
 33. Iglesias Calderón, D., Iglesias Fernández, J. (2017) *Gymnema sylvestre* en casos de sobrepeso y obesidad con diabetes mellitus tipo II, no controlados adecuadamente con antidiabéticos orales. Revista de Fitoterapia; 17 (2): 117-131
 34. Nakanekar, A., Kohli, K., & Tatke, P. (2019). Ayurvedic polyherbal combination (PDBT) for prediabetes: a randomized double blind placebo controlled study. Journal

- of Ayurveda and integrative medicine, 10(4), 284–289. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.05.004>
35. Shanmugasundaram, E., Rajeswari, G., Baskaran, K., Kumar, B., Shanmugasundaram, K., and Ahmath, B. (1990). Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.* 30 (3), 281–294.
 36. Kashima, H., Eguchi, K., Miyamoto, K., Fujimoto, M., Endo, M. Y., Aso- Someya, N., et al. (2017). Suppression of oral sweet taste sensation with *Gymnema sylvestre* affects postprandial gastrointestinal blood flow and gastric emptying in humans. *Chem. Senses* 42 (4), 295–302. doi: 10.1093/chemse/bjw126
 37. Carretero Accame, M.E., Ortega Hernández-Agero T., Sanchez Mata, D. (2001) La hoja de *Gymnema sylvestre*: ¿Droga hipoglucemiante?. *Revista de fitoterapia*; 1(4): 279-287
 38. Sanematsu, K., Kusakabe, Y., Shigemura, N., Hirokawa, T., Nakamura, S., Imoto, T., & Ninomiya, Y. (2014). Molecular mechanisms for sweet-suppressing effect of gymnemic acids. *The Journal of biological chemistry*, 289(37), 25711–25720. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.560409>
 39. Turner, S., Diako, C., Kruger, R., Wong, M., Wood, W., Rutherford-Markwick, K., & Ali, A. (2020). Consuming *Gymnema sylvestre* reduces the desire for high-sugar sweet foods. *Nutrients*, 12(4), 1046. <https://doi.org/10.3390/nu12041046>
 40. Kashima, N., Kimura, K., Nishitani, N., Yamaoka Endo, M., Fukuba, Y., & Kashima, H. (2020). Suppression of oral sweet sensations during consumption of sweet food in humans: effects on gastric emptying rate, glycemic response, appetite, food satisfaction and desire for basic tastes. *Nutrients*, 12(5), E1249. <https://doi.org/10.3390/nu12051249>
 41. Ogawa, Y., Sekita, K., Umemura, T., Saito, M., Ono, A., Kawasaki, Y., et al. (2004). *Gymnema sylvestre* leaf extract: a 52-week dietary toxicity study in wistar rats. *J. Food Hyg. Soc. JPN.* 45 (1), 8–18. doi: 10.3358/shokueishi.45.8
 42. Shiyovich, A., Sztarkier, I., & Nesher, L. (2010). Toxic hepatitis induced by *Gymnema sylvestre*, a natural remedy for type 2 diabetes mellitus. *The American journal of the medical sciences*, 340(6), 514–517. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f41168>
 43. Ogawa, Y., Sekita, K., Umemura, T., Saito, M., Ono, A., Kawasaki, Y., Uchida, O., Matsushima, Y., Inoue, T., & Kanno, J. (2004). *Shokuhin eiseigaku zasshi*. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 45(1), 8–18. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.45.8>
 44. Kamble, B., Gupta, A., Moothedath, I., Khatal, L., Janrao, S., Jadhav, A., & Duraiswamy, B. (2016). Effects of *Gymnema sylvestre* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in streptozotocin induced diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 245, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.008>
 45. Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos (BfR), Alemania. Marakis, G., Ziegenhagen, R., Lampen, A. y Hirsch - Ernst, KI. , 2018 . Evaluación de riesgos de las sustancias utilizadas en los complementos alimenticios: el ejemplo de la botánica *Gymnema sylvestre*. *EFSA Journal* 2018; 16 (S1): e16083, 10 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.e16083>
 46. Pothuraju, R., Sharma, R. K., Chagalamarri, J., Jangra, S., & Kumar Kavadi, P. (2014). A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *Journal of the science of food and agriculture*, 94(5), 834–840. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6458>
 47. Luo, H., Kashiwagi, A., Shibahara, T., & Yamada, K. (2007). Decreased bodyweight without rebound and regulated lipoprotein metabolism by gymnemate in genetic

- multifactor syndrome animal. *Molecular and cellular biochemistry*, 299(1-2), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9049-7>
48. Kumar, V., Bhandari, U., Tripathi, C. D., & Khanna, G. (2013). Anti-obesity effect of *Gymnema sylvestre* extract on high fat diet-induced obesity in wistar rats. *Drug research*, 63(12), 625–632. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349852>
49. Feinberg, T., Wieland, L. S., Miller, L. E., Munir, K., Pollin, T. I., Shuldiner, A. R., Amoils, S., Gallagher, L., Bahr-Robertson, M., & D'Adamo, C. R. (2019). Polyherbal dietary supplementation for prediabetic adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 20(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3032-6>