

EDITORIAL

Terapias alternativas en diabetes

Alternative therapies in diabetes



Isidoro Cano Rodríguez* y María Dolores Ballesteros Pomar

Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial y Universitario de León, León, España

Las terapias alternativas y/o complementarias, constituyen un grupo terapéutico no integrado en la práctica de la medicina sustentada por el método científico e incluyen a la medicina tradicional basada en la utilización de productos naturales (PN). El porcentaje de población que los usa es difícil de estimar debido a su distribución mediante canales no convencionales (siendo su catalizador «Internet»), pero se considera que está creciendo de forma importante, tanto en el mundo en vías de desarrollo como en occidente. En su estrategia sobre medicina tradicional para el periodo 2014-2023¹, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 100 millones de personas las utilizan en Europa y, en EE.UU. se adquirieron PN por unos 14.800\$ millones en 2012. En España se estima que un 45% de la población puede consumir hierbas medicinales². La OMS indica que este tipo de terapia no está exenta de riesgo, presentando efectos secundarios directos e indirectos, y resalta que la información ofrecida es poco fiable, cuando no engañosa. También subraya la mala calidad, adulteración o falsificación de los productos. No obstante, la OMS deja constancia que su estrategia es facilitar su integración con los sistemas de salud nacionales con el objeto de hacer más asequible el acceso a la medicina en determinadas poblaciones.

Para una mejor comprensión del tema es preciso realizar las preguntas: ¿Cuándo y por qué las personas recurren a las terapias alternativas? ¿Qué beneficio aportan? ¿Quién y cómo las acredita? En países en vías de desarrollo, la utilización ancestral de productos o extractos herbales en la práctica médica podría ser la causa más probable. Sin embargo, en

el mundo occidental su consumo posiblemente se basa en la falta de eficacia de la medicina científica en algunos casos, pero también en el miedo a los posibles efectos adversos de los fármacos o en la mitificación de lo natural como sano y saludable en contra de todo lo industrial o sintético^{3,4}.

Con esta tendencia creciente de uso, no puede ser ajena la utilización de PN en el tratamiento de la diabetes mellitus, dada la pandemia presente y la previsión futura. En esta línea, el interés científico ha ido creciendo hacia los PN con actividad en la homeostasis de glucosa (PNHG). Por otro lado, el estudio DIRECT, culminación de la hipótesis de Taylor, demuestra que una pérdida de grasa, mediante un plan de alimentación exigente, es capaz de revertir la existencia de diabetes y normalizar la homeostasis hidrocarbonada⁵. No obstante, un plan de alimentación restrictivo, de ayuno intermitente o hipocalórico es difícil de seguir y de mantener por parte de la mayoría de las personas al representar un importante cambio de hábitos de vida y cercenar el componente hedónico de la alimentación. Con objeto de favorecer los beneficios de estos planes de alimentación, limitando sus inconvenientes de adherencia, se buscan los elementos activos de los alimentos con este potencial. En esta línea, la atención se centra en suplementar la alimentación con productos denominados «caloric restriction mimetics» (CRMs) o «fasting-mimicking diets» (FMDs) con el objetivo de facilitar la consecución de los objetivos de reducción de grasa corporal⁶.

Utilizando el criterio de búsqueda «natural products for diabetes», en PubMed se detectan 18 revisiones en 1995, 92 en 2010 y 172 en 2017. Además de las posibilidades clínicas, el interés científico hay que fundamentarlo en la búsqueda de nuevos principios activos con actividad hipoglucemiante; no debemos olvidar que la metformina surge de la guanidina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isicano@picos.com (I. Cano Rodríguez).

existente en la *Galega officinalis* y que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT) derivan de la florizina existente en la corteza del manzano, pero también se encuentra en sus hojas, en la corteza del peral, en el escaramujo y en las fresas. Incluso los extractos concentrados de manzanas inmaduras exhiben actividad iSGLT⁷.

Hay más de 200 compuestos de plantas, en gran parte polifenoles, que tienen actividad en la homeostasis de la glucosa, tanto «in vivo» como «in vitro», pero su mecanismo de acción molecular preciso es desconocido en la mayoría de los casos. En base a estos estudios, se muestran efectos en la relación del binomio insulina-resistencia/transporte-glucosa en hígado, en músculo y en tejido adiposo; también en la disminución de la absorción intestinal de glucosa, en el aumento secreción insulina y en la preservación de la masa de célula beta. Además, se describen interacciones con la microbiota y efectos de modulación de los fenómenos inflamatorios asociados a la diabetes tipo 2. En función del comparador utilizado en los estudios «in vitro», los PNHG se pueden agrupar en relacionados con sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, insulina y tiazolidionas⁸.

Los mecanismos o dianas metabólicas posiblemente asociados se relacionan con la «adenosine monophosphate-activated protein kinase» (AMPK), el transportador de glucosa 4 y 2, la proteína tirosina fosfato 1B, el «peroxisome proliferator-activated receptor gamma» (PPAR γ), la α -glucosidasa, los iSGLT, COX-2, NF- κ B o TNF- α entre otros⁸⁻¹².

Aunque hay estudios «in vitro», en ratones, algunos estudios observacionales y pequeños ensayos clínicos randomizados, la mayoría de los PN adquiridos como suplementos dietéticos tiene insuficiente evidencia científica para ser utilizados en el tratamiento del paciente con diabetes o de las alteraciones metabólicas asociadas; se desconoce su farmacocinética y no hay estudios de toxicología que los avalen¹⁰. En definitiva, se desconoce su seguridad y eficacia. Por otro lado, es preciso considerar que puede haber efectos sinérgicos entre diversos productos anulando/potenciando los efectos. Además, en unos casos el principio activo está en concentraciones tan bajas en la planta de origen que su consumo como planta cruda no aporta efecto y en otros casos los métodos de preparación de los extractos lo inactivan. En definitiva, se desconoce la cantidad precisa de producto activo existente en el preparado comercial.

La curcumina, un polifenol, puede ser un ejemplo de lo expuesto. Suministrada a diferentes concentraciones en la dieta de modelos animales, se evidencia que disminuye la glucemia en ayunas, mejora la resistencia a la insulina y reduce la gluconeogénesis hepática. Al parecer, incrementa la producción de insulina vía GLP-1 e interacciona con PPAR γ . Sin embargo, en estudios con humanos no se han reproducido o hay controversias con los resultados encontrados. La discrepancia puede deberse a varias causas, pero la forma de administración no es la adecuada (no es soluble en agua) y la biodisponibilidad resultante es baja. En la actualidad se están desarrollando técnicas de nanopartículas, micronización, micelización o su inclusión en liposomas con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad, pero la duda reside en cómo impactará en su toxicidad¹³.

La información toxicológica de estos PN con actividad clínica es escasa. Las plantas medicinales producidas en Europa están registradas, pero no así las de otros países,

principalmente de oriente. Este hecho permite que se comercialicen con normativas menos exigentes, como las de cosméticos o alimentos, pero hace que sea ilegal su promoción asociada a indicaciones terapéuticas de la medicina científica; sin embargo, esta normativa no se respeta, como se aprecia en las páginas «web» que las ofertan². En cuanto a la seguridad, la medicina herbal oriental contiene, en muchos casos, productos farmacológicamente activos y potencialmente peligrosos solos o por interacciones, en especial para poblaciones de riesgo polimedcadas. Sin embargo, en la Unión Europea no es un imperativo legal aportar información sobre la seguridad de su consumo². Los principales resultados tóxicos registrados por la AEMPS no están en relación con las propiedades intrínsecas de las plantas, más bien con la contaminación o adulteración con otras sustancias, por ejemplo con sibutramina o con sildenafil².

En Europa se intenta adoptar una legislación uniforme sobre PN para que los profesionales puedan conocer o prescribir los PN con actividad clínica¹⁴. La normativa se orienta a proteger la salud de los usuarios velando por la seguridad y la buena calidad de los medicamentos. Dado que actualmente el mercado de estos productos es internacional y que los productos se suelen fabricar en un país distinto del país en el que se venden, podría ser difícil garantizar su seguridad y buena calidad.

Es importante realizar esfuerzos para mejorar el conocimiento científico sobre los PN, tanto a nivel de ciencia básica como para la clínica diaria y hay que ser conscientes que los PNHG pueden interactuar con los medicamentos de prescripción utilizados en la actualidad, provocando efectos secundarios no esperados. Por otro lado, considerando que las cadenas de distribución no son físicas en la mayoría de los casos, es preciso concienciar a los pacientes de que pueden no ser seguros (aunque sean naturales), existir adulteración y que su eficacia puede ser muy variable en función de la preparación comercial. Además, es necesario que los fabricantes de extractos o plantas crudas tengan controles de estandarización y que estos compuestos comerciales sean sometidos a ensayos clínicos aleatorizados que permitan garantizar la bioactividad y seguridad del compuesto en su uso en el paciente con diabetes^{9,10}.

No es nuestro objetivo posicionarnos a favor o en contra de la utilización de productos o extractos naturales derivados de plantas. Sin embargo, sí deseamos dejar constancia sobre las incertidumbres existentes en la producción, preparación, distribución, eficacia y seguridad. A la vez, de las posibles interacciones con otras medicaciones que puedan estar tomando los pacientes con diabetes.

Bibliografía

1. OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional (2014-2023) [consultado 24 Feb 2018] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098_spa.pdf
2. Tejedor-García N, García-Pastor C, Benito-Martínez S, de Lucio-Cazaña FJ. Medicina herbal china ofertada en páginas web en español: calidad de la información y riesgos. *Gac Sanit.* 2018;32:54-60.
3. Kessel KA, Lettner S, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center

- in Germany. PLoS One. 2016;11:e0165801, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165801>.
4. Sharples FM, van Haselen R, Fisher P. NHS patients' perspective on complementary medicine: A survey. *Complement Ther Med*. 2003;11:243–8.
 5. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017, pii: S0140-6736(17)33102-1.
 6. Madeo F, Pietrocola F, Eisenberg T, Kroemer G. Caloric restriction mimetics: Towards a molecular definition. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:727–40.
 7. Blaschek W. Natural Products as Lead Compounds for Sodium Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Planta Med*. 2017;83:985–93.
 8. Salimifar M, Fatehi-Hassanabad Z, Fatehi M. A review on natural products for controlling type 2 diabetes with an emphasis on their mechanisms of actions. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9:402–11.
 9. Cefalu WT, Stephens JM, Ribnicky DM. Diabetes and Herbal (Botanical) Medicine. En: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editores. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92755/>
 10. Ota A, Ulrich NP. An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. 2017;8:436.
 11. Eddouks M, Bidi A, El Bouhali B, Hajji L, Zeggwagh NA. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66:1197–214, <http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12243>.
 12. Xu L, Li Y, Dai Y, Peng J. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacol Res*. 2018, pii: S1043-6618(17)31519-0.
 13. Takanori T. Curcumin as a functional food-derived factor: Degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Food Funct*. 2018;9:705–14.
 14. Wiesener S, Falkenberg T, Hegyi G, Hök J, Roberti di Sarsina P, Fønnebo V. Legal Status and Regulation of Complementary and Alternative Medicine in Europe. *Forsch Komplementmed*. 2012;19 Suppl. 2:29–36.