



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i1.9187>

## Eficacia y seguridad de una fitofórmula coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

### Efficacy and safety of a phytoformula adjuvant in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2.

Nidia Angélica García Espinoza,<sup>1</sup> Hugo Morales Tello,<sup>1</sup> Ricardo Sacchi Córdova,<sup>1</sup> Nicasio Morales Sarabia,<sup>1</sup> Jair Isai Ortega Gaxiola,<sup>1</sup> José Alfredo Primelles Gingele,<sup>1</sup> María Magdalena Valencia Gutiérrez,<sup>2</sup> Erick Ayala Calvillo,<sup>3</sup> César Ochoa Martínez<sup>4</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad de la fitofórmula Elevaté® Body Balance que incluye varios productos naturales (shilajit, chaga, moringa, berberina y bayetilla) como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de casos y controles, analítico, comparativo, que incluyó pacientes con diabetes mellitus 2, realizado de enero a diciembre de 2016. El grupo experimental recibió 1.5 g al día de la fitofórmula y el grupo control recibió placebo (50 mg al día de vitamina C) durante 90 días. Se hicieron determinaciones sociodemográficas, clínicas, somatométricas y bioquímicas. Además, un subanálisis a segmentos de la población sin tratamiento alopatóico, así como a la población que consumió la fitofórmula 180 días.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 368 sujetos: 269 en el grupo experimental y 99 en el grupo control. Se observaron disminución en las concentraciones de la HbA1c en la población total, junto con aumento de la población dentro de la categoría de "buen control", que se correlacionaron con la reducción de parámetros somatométricos y bioquímicos asociados con riesgo cardiometabólico en los pacientes que recibieron la fitofórmula durante 3 meses. La evaluación de las reacciones adversas reportadas por los pacientes sugiere que el consumo de la fitofórmula es seguro como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus 2.

**CONCLUSIONES:** Los resultados muestran un potencial uso eficaz y seguro de shilajit, chaga, moringa, berberina y bayetilla en una fitofórmula como coadyuvante en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus tipo 2; control glucémico; hemoglobina glucosilada; herbolaria.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of the phytoformula Elevaté® that includes natural products (shilajit, chaga, moringa, berberina and bayetilla) as an adjuvant in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study of cases and controls, analytical, comparative was done from January to December 2016 with patients divided into two groups: experimental group (1.5 g/day of the phytoformulation) and control group (placebo; 50 mg of vitamin C per day) for 90 days. Sociodemographic, clinical, somatometric and biochemical parameters were determined. In addition, we carried out a sub-analysis to segments of the population without allopathic treatment, as well as to the population that consumed the phytoformula for 180 days.

**RESULTS:** There were included 368 subjects: 269 in experimental group and 99 in the control group. A decrease in HbA1c levels in the total population, together with

<sup>1</sup> SAPI de CV, División Elevaté®.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Familiar, IMSS-UNAM. Maestría en Salud pública (UNICLA). Estudiante de maestría en Ciencias de la salud, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

<sup>4</sup> Center for Clinical Research, Western Medical Center, Western University of Health Sciences, Pomona, California, Estados Unidos.

**Recibido:** 14 de septiembre 2023

**Aceptado:** 17 de octubre 2023

#### Correspondencia

César Ochoa  
drcochoa@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

García-Espinoza NA, Morales-Tello H, Sacchi-Córdova R, Morales-Sarabia N, Ortega-Gaxiola JI, Primelles-Gingele JA, Valencia-Gutiérrez MM, Ayala-Calvillo E, Ochoa-Martínez C. Eficacia y seguridad de una fitofórmula coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2024; 40 (1): 19-35.

an increase in the population within the category of “good control” were observed, related to the reduction of somatometric and biochemical parameters associated with cardiometabolic risk in patients treated with the phytoformula for 3 months. Likewise, the evaluation of the adverse reactions reported by the patients suggests that adjuvant treatment with phytoformula is safe in the control treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

**CONCLUSIONS:** The results show a potential effective and safe use of shilajit, chaga, moringa, berberina and bayetilla in a phytoformula as adjuvant in the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** Type 2 diabetes mellitus; Glycemic control; HbA1c; Herbalism.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónico-degenerativa causada por un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia, como resultado de una secreción inadecuada de insulina, resistencia a la insulina o ambas.<sup>1</sup> Esta enfermedad es una de las principales causas de muerte y discapacidad en adultos mayores por su asociación con diversas complicaciones: problemas coronarios, insuficiencia renal, daños neurológicos y accidentes cerebrovasculares.<sup>2</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública en todo el mundo que se incrementa rápidamente; su prevalencia estimada fue de 536.6 millones de adultos entre 20 y 79 años con diabetes en 2021, con un aumento proyectado a 783.2 millones para el año 2045.<sup>3</sup> México ocupa el sexto lugar en el mundo de personas que viven con diabetes, destaca que el 46.4% no toman medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones, y ocurren más de 100 mil muertes anuales relacionadas con esta enfermedad.<sup>4,5</sup>

Distintos estudios han demostrado la importancia de un tratamiento integral de la diabetes

mellitus tipo 2 en los adultos mayores, en el que destaca la terapia farmacológica con hipoglucemiantes orales e insulinas.<sup>6,7,8</sup> Sin embargo, pese a la variedad de opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, los resultados del control glucémico son insatisfactorios y aproximadamente la mitad de los pacientes no alcanzan las metas terapéuticas de la concentración de hemoglobina glucosilada plasmática (HbA1c) < 7%.<sup>9,10</sup> La HbA1c es una prueba clínica que contribuye al reconocimiento de las concentraciones de glucosa en sangre en los últimos 90-120 días, pero solo uno de cada cinco adultos con diabetes mellitus 2 en México (19.9%) se practica la prueba regularmente para evaluar la eficacia de su tratamiento farmacológico o no farmacológico.<sup>11,12</sup>

En este contexto, para la prevención y el control adecuado de la diabetes mellitus tipo 2 se han llevado a cabo estudios farmacológicos y toxicológicos preclínicos a más de 300 especies de plantas y productos herbolarios. Estos productos naturales contienen un tipo de compuestos llamados fitoquímicos, que permiten generar formulaciones para la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus 2.<sup>13,14</sup> Por tanto, es necesario el desarrollo de evaluaciones clínicas a fitofo-



mulaciones que se caractericen por realizarse a mayor escala y con diseños metodológicos claros para la determinación de su seguridad y eficacia.<sup>15,16,17</sup>

El grupo de investigación (Terrabrio SAPI-División Elevaté®) desarrolló una novedosa fitofórmula Elevaté® Body Balance con productos naturales utilizados por la medicina tradicional, individualmente o combinados, como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes; Shilajit (*Asphaltum punjabianum*), chaga (*Inonotus obliquus*), moringa (*Moringa oleífera*), berberina (*Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis French*) y bayetilla (*Hamelia patens*). Los componentes químicos en cada uno de los productos se asocian con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, hipoglucemiantes, entre otras: Shilajit contiene dibenzo-alfapirones, compuestos fenólicos, ácido fúlvico y más de 84 minerales (cinc, hierro, entre otros). La berberina está compuesta por un alcaloide tipo isoquinolina denominado barberina. La bayetilla está constituida por una amplia variedad de compuestos fenólicos, saponinas, alcaloides y flavonoides. La moringa contiene fibra, carotenoides y compuestos fenólicos. La chaga está compuesta por más de 200 fitoquímicos, principalmente lipopolisacáridos, compuestos fenólicos y flavonoides.<sup>18-22</sup>

Algunos de los beneficios de Elevaté® Body Balance (**Cuadro 1**) observados en estudios preclínicos son que la chaga se asocia con la disminución del estrés oxidativo, reducción del daño neurodegenerativo y la carcinogénesis; además, tiene efecto ansiolítico e hipoglucemiante.<sup>23-28</sup> Shilajit, posterior a su ingesta, genera una reducción del catabolismo y anabolismo, disminución de los problemas gastrointestinales, así como un efecto hipoglucemiante.<sup>29-33</sup> La berberina reestablece la microbiota (*Firmicutes* y *bacteroidetes*), estimula la glucólisis, mejora la secreción de insulina, inhibe la gluconeogénesis y adipogénesis hepática,<sup>34-38</sup> entre otros ejemplos de moringa y bayetilla<sup>39-48</sup> mostrados

en el **Cuadro 1**. En este estudio se propone la evaluación de los distintos productos naturales combinados en la fitofórmula Elevaté® Body Balance. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la fitofórmula Elevaté® Body Balance como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de casos y controles, analítico, comparativo, con una relación 2.7:1, realizado de enero a diciembre de 2016. Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hombres y mujeres mayores de 18 años, que firmaron el formato de consentimiento informado, de los municipios de Valle de Bravo, Tejupilco y Santo Tomás de los Plátanos del Estado de México, así como del municipio de Cuetzalan del Progreso, en el estado de Puebla (México). Se excluyeron los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, diabetes gestacional, enfermedad renal crónica estadio IV-V, así como los que no aceptaron firmar el consentimiento informado o con información incompleta en los expedientes clínicos.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos, en el experimental se incluyeron quienes consumieron Elevaté® Body Balance a dosis diaria de 1500 mg (una cápsula de 500 mg cada 8 horas) durante 3 meses indicada de acuerdo con las instrucciones de uso de la fitofórmula. Los pacientes del grupo control tomaron una cápsula de vitamina C (50 mg) en dosis infraterapéutica.<sup>49,50</sup> Los pacientes no modificaron su dieta, actividad física ni estilo de vida. Quienes se encontraban en tratamiento alopático con biguanidas (metformina o fenformina), insulina, sulfonilureas (glibenclamida, clorpropamida, glimepirida), acarbosa en distintas combinaciones, indicadas por sus médicos de atención primaria, no modificaron su tratamiento. Asimismo, se hizo el análisis a un segmento de la población con diabetes tipo 2 que no tomaba tratamiento farmacológico y a

**Cuadro 1.** Recopilación de los beneficios reportados en los componentes de la fitofórmula Elevaté® Body Balance

Especie	Componentes relevantes	Actividad/beneficios	Referencias
Chaga	Ácido cafeico Inonoblin a,b,c Lanosterol Ergosterol Inotodiol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiolítico</li> <li>• Reduce el estrés oxidativo</li> <li>• Previene daño neurodegenerativo en ratones</li> <li>• Protege contra la carcinogénesis</li> <li>• Reduce las concentraciones de glucosa en plasma de ratas resistentes a la insulina</li> <li>• Antiinflamatorio</li> <li>• Antiviral</li> </ul>	23-28
Shilajit	Ácido fúlvico Ácido húmico Dibenzo- $\alpha$ -pirona Minerales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transporte de minerales hacia las células</li> <li>• Ayuda al metabolismo</li> <li>• Mantiene el equilibrio del catabolismo y anabolismo</li> <li>• Capacidad de desintoxicar el cuerpo</li> <li>• Estimula el sistema inmunitario</li> <li>• Ayuda a tratar problemas gastrointestinales</li> <li>• Antiinflamatorio</li> <li>• Antioxidante</li> <li>• Antidiabético</li> <li>• Actividad ansiolítica</li> </ul>	29-33
Berberina	Berberina • HCl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reestablece el equilibrio de microbiota intestinal (disminuye <i>Firmicutes</i> y aumenta <i>Bacteroidetes</i>)</li> <li>• Estimula la glucólisis al aumentar la actividad de las glucocinasas</li> <li>• Mejora la secreción de insulina e inhibe la gluconeogénesis y la adipogénesis en el hígado</li> <li>• Antioxidante</li> <li>• Antiinflamatorio</li> </ul>	34-38
Moringa	Moringa isotiocianato Ácido cafeico Ácido clorogénico Rutina Isoquercetina Astragalina Miricetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potente actividad antioxidante</li> <li>• Agonista potente y eficaz del receptor TRPA1 implicado en la función nociceptiva y los estados de dolor</li> <li>• Ansiolítico</li> <li>• Previene daño neurodegenerativo en ratones</li> <li>• Protege contra la carcinogénesis</li> <li>• Reduce las concentraciones de glucosa en plasma de ratas resistentes a la insulina</li> <li>• Antiviral</li> <li>• Puede reducir las concentraciones de marcadores proinflamatorios (TNF-<math>\alpha</math>), la interleucina (IL-6, COX-2, IL-1<math>\beta</math>)</li> </ul>	39,40,41
Bayetilla	Quercetina Ácido clorogénico Rutina Ácido cafeico Catequina Epicatequina Narirutina Ácido rosmarínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la resistencia a la insulina</li> <li>• Mejora la captación de glucosa en el músculo esquelético</li> <li>• Actividad antiinflamatoria al inhibir la expresión de NF-kB</li> <li>• Reducción de la presión sanguínea</li> <li>• Puede ayudar a la disminución del peso corporal (beneficios cardiometabólicos)</li> <li>• Cambia la composición de la microbiota intestinal e incrementa la abundancia de ácidos grasos de cadena corta</li> <li>• Mejora la integridad de la barrera intestinal</li> <li>• Previene endotoxemia</li> <li>• Mejora la función de la barrera intestinal</li> <li>• Ansiolítico</li> <li>• Previene daño neurodegenerativo en ratones</li> <li>• Protege contra la carcinogénesis</li> <li>• Reduce las concentraciones de glucosa en plasma de ratas resistentes a la insulina</li> <li>• Antiviral</li> <li>• Puede reducir las concentraciones de marcadores proinflamatorios (TNF-<math>\alpha</math>), la interleucina (IL-6, COX-2, IL-1<math>\beta</math>)</li> </ul>	42-48

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; COX-2: ciclooxigenasa 2; IL-1 $\beta$ : interleucina 1beta; NF-kB: factor nuclear kappa B; TRPA1: receptor estructuralmente similar a otros canales iónicos dependientes de voltaje.



otro segmento de la población que continuó el tratamiento con la fitofórmula durante 6 meses.

### Mediciones realizadas a la población

De todos los pacientes se recabaron variables sociodemográficas y clínicas: tiempo de diagnóstico con diabetes mellitus tipo 2, tratamiento alopático, entre otros. Las variables somatométricas, presión arterial y variables bioquímicas (colesterol, triglicéridos y HbA1c basal) se registraron al inicio y al término del estudio. Además, las reacciones adversas reportadas en los expedientes se concentraron y adaptaron de acuerdo con el manual MedDRA versión vigente y se verificaron con los pacientes de acuerdo con los lineamientos emitidos por la Autoridad Sanitaria Mexicana (COFEPRIS) y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la Farmacovigilancia.<sup>51</sup>

### Características y composición de la fitofórmula

Elevaté® Body Balance se comercializa en México, los componentes cuentan con certificados orgánicos, pruebas sobre ausencia de residuos químicos de 400 tipos diferentes de pesticidas y herbicidas, así como pruebas microbiológicas para garantizar su inocuidad. Cada componente de la fitofórmula se acondicionó en cápsulas digeribles por una empresa especializada en el envasado de suplementos alimenticios para terceros, certificada por la autoridad encargada de la regulación de medicamentos en México (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS). El **Cuadro 2** muestra la composición de la fitofórmula, así como el porcentaje en peso de los cinco productos naturales.

### Análisis estadístico

En el análisis univariado se consideraron variables cualitativas con frecuencias y porcentajes; se determinó la normalidad de las variables cuan-

**Cuadro 2.** Composición de la fitofórmula (Elevaté® Body Balance)

Nombre común	Nombre científico	Composición (% peso)
Chaga	<i>Inonotus obliquus</i>	Hongo seco (20%)
Shilajit	<i>Asphaltum punjabianum</i>	Exudado (20%)
Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	Hojas (20%)
Berberina	<i>Berberis vulgaris</i>	Hojas (8%)
Bayetilla	<i>Hamelia patens Jacq</i>	Hojas (32%)

titativas, las de libre distribución se expresan en medianas y percentiles 25-75, las de distribución normal en medias y desviación estándar. Para el análisis bivariado las variables cualitativas se compararon con la prueba  $\chi^2$  de Pearson. Para mostrar diferencias en las variables cuantitativas de libre distribución no relacionadas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, para las variables relacionadas, como las variables bioquímicas y somatometrías, la prueba de Wilcoxon o Friedman; las variables cuantitativas de distribución normal relacionadas y no relacionadas se compararon con la prueba t de Student o ANOVA de acuerdo con los grupos. El análisis de los datos se procesó en el programa SPSS versión vigente, con IC95% y  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

Se incluyeron 368 pacientes, el grupo experimental (tratado con la fitofórmula Elevaté® Body Balance) estuvo integrado por 269 individuos: 172 (63.9%) mujeres y 97 (36.1%) hombres; el grupo control lo integraron 99 pacientes: 66 (66.7%) mujeres y 33 (33.3%) hombres. La edad media fue  $52.12 \pm 11.57$  años, la mayor parte de la población eran residentes del Estado de México: 276 (75%), 8 años fue el promedio del tiempo a partir del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Las biguanidas y las sulfonilureas fueron los fármacos más prescritos y menos del 10% de la población no recibía tratamiento farmacológico. Sin embargo, el sexo, la edad, el tiempo de

diagnóstico con diabetes mellitus 2, los distintos tratamientos farmacológicos y la decisión de los pacientes de no tomar tratamiento farmacológico no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. **Cuadro 3**

En la evaluación somatométrica, al comparar la población tratada con Elevaté® Body Balance con el grupo control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la talla. De manera interesante, en el grupo experimental el peso tuvo una disminución de  $69.35 \pm 13.88$  a  $69.05 \pm 13.51$  kg, el índice de masa corporal también se redujo de  $28.76 \pm 6.43$  a  $28.6 \pm 6.33$  kg/m<sup>2</sup>, así como los valores de la mediana correspondientes a la cintura de  $95.5$  (89-104) a  $94.5$  (89.72-102) cm, todos los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ). El grupo control no mostró cambios estadísticamente significativos en los valores de peso, IMC y cintura.

En el **Cuadro 4** se muestra que la presión arterial sistémica se mantuvo sin cambios entre los dos grupos, pero en el grupo experimental se observaron cambios en las variables bioquímicas. Los valores de colesterol y triglicéridos en el grupo experimental tuvieron una distribución libre con una mediana que disminuyó de  $187$  (160.75-210) a  $164$  (119.25-190.50) mg/dL [reducción de colesterol promedio de  $25.5$  mg/dL] y una mediana de  $174.5$  (117-278) a  $143.5$  (80-208) mg/dL, con diferencia significativa en ambos casos ( $p < 0.001$ ), respectivamente. Sin embargo, en el grupo control solo los valores bioquímicos de colesterol mostraron una disminución estadísticamente significativa, con mediana de  $207$  (166-227) a  $185$  (166-227) mg/dL.

Los valores de la HbA1c en el grupo experimental tuvieron una reducción media de  $9.09 \pm 1.39$  a  $7.92 \pm 1.45\%$  con diferencias estadística ( $p < 0.001$ ) y clínicamente significativas (buen control

**Cuadro 3.** Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del grupo experimental (fitofórmula) y control

Variables	Total n = 368 (%)	Grupo experimental n = 269	Grupo control n = 99	P
<b>Sexo</b>				
Mujeres	238 (64.7)	172 (63.9)	66 (66.7)	0.628
Hombres	130 (35.3)	97 (36.1)	33 (33.3)	
Edad (años) ± SD	52.12 ± 11.57	53.16 ± 11.89	49.15 ± 10.34	0.071*
<b>Lugar de residencia</b>				
Estado de México	276 (75)	187 (69.5)	89 (89.9)	<b>0.001</b>
Puebla	92 (25)	82 (30.5)	10 (10.1)	
Años de diagnóstico, m (p)	8 (4-10)	7.5 (4-11.2)	8 (3-10)	0.072*
<b>Tratamiento farmacológico</b>				
Biguanidas	254 (69)	193 (71.7)	61 (61.6)	0.062
Insulina	41 (11.1)	31 (11.5)	10 (10.1)	0.700
Sulfonilureas	268 (72.8)	200 (74.3)	68 (68.7)	0.279
Acarbosa	8 (2.2)	4 (1.5)	4 (4)	0.136
Pioglitazona	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0.544
Sin tratamiento alopático	34 (9.2)	23 (8.6)	11 (11.1)	0.452

Prueba  $\chi^2$ .

\*  $p \leq 0.05$ .



**Cuadro 4.** Cambios a los 0 y 3 meses de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en las variables somatométricas, bioquímicas y presión arterial por grupo de tratamiento con la fitofórmula

Variables	Total	Grupo experimental		Grupo control		p	
		Basal	3 meses	Basal	3 meses		
<b>Somatometría y presión arterial sistémica</b>							
Talla (m), m (p)	1.55 (1.52-1.66)		1.53 (1.51-1.66)		1.59 (1.52-1.66)	0.770	
Peso (kg) m ± SD	69.86 ± 13.39	69.35 ± 13.88	69.05 ± 13.51	<b>0.001</b>	71.34 ± 12.09	71.78 ± 11.0	0.035
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) m ± SD	28.60 ± 5.91	28.76 ± 6.43	28.6 ± 6.33	<b>0.001</b>	28.15 ± 4.17	28.33 ± 3.75	0.046
Cintura (cm) m (p)	96 (89.5-104)	95.5 (89-104)	94.5 (89.72-102)	<b>0.001</b>	96 (92-104)	95 (88-102)	0.940
Diferencia cintura (cm)	1 (-1.87-4)		1 (1-4)			1 (1-3)	
TAS (mmHg) m (p)	130 (110-140)	130 (113.75-140)	130 (113.75-150)	0.683	125 (105-150)	120 (110-140)	0.948
TAD (mmHg) m (p)	80 (70-80)	77.5 (70-80)	80 (60-87)	0.728	80 (60-85)	70 (70-80)	0.698
<b>Variables bioquímicas</b>							
Colesterol (mg/dL) m (p)	192(166-218.5)	187 (160.75-210)	164 (119.25-190.50)	<b>0.001</b>	207 (166-227)	185 (166-227)	<b>0.012</b>
Diferencia colesterol (mg/dL)	21(1.5- 46.50)		25.5 (1-68.2)			21 (2-37)	
Triglicéridos (mg/dL) m (p)	183 (124-261)	174.5 (117-278)	143.5 (80-208)	<b>0.001</b>	213 (154-254)	180 (151-282)	0.601
HbA1c ± SD	8.9 ± 1.30	9.09 ± 1.39	7.92 ± 1.45	<b>0.001</b>	8.81 ± 1.27	8.84 ± 1.28	0.650
Buen control, núm (%)	157 (42.7)		149 (55.4)			8 (8.1)	
HbA1c sin tratamiento alopático m (p)	9.01 (7.80-10)	8.88 (7.70-9.40)	7.70 (6.80-8.60)	<b>0.001</b>	9.58 (8.80-9.80)	9.60 (7.50-10.30)	0.063
Diferencia HbA1c m (p)	0.50 (-0.25-2.15)		1 (0.10-2.20)			0.58 (-0.4-2)	

IMC: índice de masa corporal; m: metros; cm: centímetros; kg: kilogramos; kg/m<sup>2</sup>: kilogramos/metros cuadrados; m (p)= mediana, percentiles 25-75% y prueba Wilcoxon; m ± SD: más menos desviación estándar y prueba t de Student; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; p ≤ 0.05.

de la HbA1c en más del 50% de los pacientes), pero en el grupo control se observó una media de  $8.81 \pm 1.27$  a  $8.84 \pm 1.28\%$  sin diferencias estadísticas ( $p < 0.650$ ) o clínicas (buen control de la HbA1c en menos del 10% de los pacientes). Además, se observó una reducción en la HbA1c en un segmento de la población del subgrupo experimental (consumo de fitofórmula) sin tratamiento alopático; una mediana de 8.88 (7.70-9.40) a 7.70% (6.80-8.60) con diferencias estadísticas ( $p < 0.001$ ) y clínicamente significativas (**Cuadro 4**). Los resultados previos permiten advertir que hay un efecto positivo de la fitofórmula en el control glucémico, junto con disminución de medidas somatométricas y en el perfil de lípidos, en pacientes con o sin tratamiento alopático después de 90 días.

En segundo lugar, se evaluó la seguridad de la fitofórmula Elevaté® Body Balance mediante el reporte de síntomas o reacciones adversas por los pacientes, que se clasificaron de acuerdo con el sistema MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatoras, publicado por el Consejo Internacional de Armonización). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de reacciones adversas observadas en 66 (24.2%) pacientes del grupo experimental y 21 (21.2%) del grupo control; asimismo, no se encontraron diferencias en cada una de las distintas reacciones adversas clasificadas por órganos o sistemas afectados entre ambos grupos. Las reacciones adversas observadas fueron leves o moderadas. **Cuadro 5**

Al término del estudio las reacciones adversas quizá relacionadas con el consumo de la fitofórmula Elevaté® Body Balance después de 90 días en el grupo experimental fueron principalmente trastornos leves, como disgeusia relacionada con sabor amargo (11.5%), prurito (6.31%), hiporexia (7.8%) y cefalea leve (1.4%). **Cuadro 6**

Por último, se hizo una evaluación complementaria a los valores de las variables

somatométricas, presión arterial y variables bioquímicas a un segmento de la población del subgrupo experimental (86 de 269 pacientes) que continuó con el consumo de la fitofórmula Elevaté® Body Balance por 6 meses.

El estudio muestra que el peso, la circunferencia de cintura y el colesterol en el subgrupo experimental a los 0, 3 y 6 meses tuvieron distribución normal, mientras que el índice de masa corporal y la presión arterial mostraron una distribución libre, ambas sin diferencias clínicas ni estadísticamente significativas.

Los valores de triglicéridos mostraron una libre distribución, disminuyendo la mediana mostrada de 179 mg/dL (129-255) después de 3 meses a una mediana de 158 mg/dL (101.50-218.50) después de 6 meses y ambos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ). Además, la HbA1c tuvo una distribución normal, disminuyó de manera constante del valor basal de  $9.08 \pm 1.24\%$  (0 meses) a  $8 \pm 1.27\%$  (3 meses) y  $7.98 \pm 1.46\%$  (6 meses) de manera estadística ( $p < 0.001$ ) y clínicamente significativa (buen control de la HbA1c; aumentando del 17.4 al 40.7% de los pacientes) [**Cuadro 7**]. Además, en un diagrama de dispersión se compararon las concentraciones de HbA1c entre el grupo control y el segmento de la población del subgrupo experimental a 0 y 6 meses.

En la **Figura 1** es posible reconocer que hubo pocos cambios en las concentraciones de HbA1c entre los pacientes del grupo control y una clara mejoría en la respuesta de control glucémico en el grupo experimental.

## DISCUSIÓN

El acelerado crecimiento en la prevalencia de la diabetes mellitus 2 se reconoce como una emergencia de salud pública global por la gran cantidad de complicaciones, comorbilidades asociadas, así como preocupantes reportes



**Cuadro 5.** Síntomas reportados por pacientes con diabetes mellitus tipo 2 previo al inicio del estudio

Síntomas reportados N=86 (23.4%)	Grupo experimental Núm. (%)	Grupo control Núm. (%)	p	Remitidos (%)
<b>Síntomas iniciales</b>	66 (24.2)	<b>21 (21.2)</b>	0.553	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Hipersomnia	28 (10.4)	9 (9.1)	0.694	58.53
Insomnio	27 (10.1)	8 (8.1)	0.564	62.85
<b>Trastornos oculares</b>				
Alteraciones en la agudeza visual	35 (13)	7 (7.1)	0.112	55.35
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Colitis	5 (1.9)	4 (4)	0.232	71.42
Gastritis	9 (3.3)	4 (4)	0.749	76.92
Estreñimiento	12 (4.5)	2 (2)	0.278	47.05
Diarrea	1 (0.4)	0	-	100
Disgeusia (sabor amargo)	31 (11.6)	8 (8.1)	0.336	61.9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Lumbalgia	23 (8.6)	6 (6.1)	0.422	84.21
Dolor óseo	2 (0.7)	1 (1)	0.801	50
Rigidez en extremidades	13 (12.4)	4 (4.6)	0.748	40
Espasmo muscular	23 (8.6)	7 (7.1)	0.639	60.60
Cervicalgia	14 (5.2)	8 (8.1)	0.306	57.14
<b>Trastorno de piel y tejido subcutáneo</b>				
Prurito	17 (6.3)	5 (5.1)	0.649	65.38
Dermatitis atópica	1 (0.4)	1 (1)	0.460	99
Hiperpigmentación cutánea	2 (0.7)	1 (1)	0.801	100
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Poliuria	24 (8.9)	6 (6.1)	0.374	63.15
Polidipsia	6 (2.2)	10 (10.1)	0.328	80
Polifagia	13 (4.8)	3 (3)	0.624	56.52
Incremento de peso	6 (2.2)	1 (1)	0.445	16.66
Hiporexia	21 (7.8)	9 (9.1)	0.690	66.66
Edema	2 (0.7)	2 (2)	0.295	75
Xerostomía	20 (7.5)	7 (7.1)	0.898	70.37
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Parestesias en extremidades	40 (14.9)	13 (13.1)	0.674	60.46
Cefalea	25 (9.3)	10 (10.1)	0.823	58.53
Mareos	20 (7.4)	5 (5.1)	0.420	52.63
<b>Trastornos generales</b>				
Xerosis	16 (5.9)	10 (10.1)	0.168	69.69
Astenia	35 (13)	9 (9.1)	0.304	55.73
<b>Trastornos del sistema reproductor</b>				
Disfunción eréctil	11 (4.1)	3 (3)	0.638	65

Se aplicó prueba  $\chi^2$  de Pearson.  $p \leq 0.05$ .

**Cuadro 6.** Reacciones adversas posiblemente relacionadas con la administración de la fitofórmula en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Eventos adversos	Grupo experimental Núm. (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Colitis	5 (1.8)
Gastritis	9 (3.3)
Estreñimiento	12 (4.4)
Diarrea	1 (0.3)
Disgeusia	31 (11.5)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
Prurito	17 (6.31)
Dermatitis atópica	1 (0.3)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Hiporexia	21 (7.8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	4 (1.4)
Mareos	2 (0.74)

de ineficacia o falta de apego al tratamiento farmacológico.<sup>52,53</sup> Distintos grupos y centros de investigación nacionales e internacionales, junto con empresas del sector privado, buscan activamente nuevos tratamientos médicos entre los que destaca el desarrollo de terapias coadyuvantes eficaces y seguras para el control de la diabetes mellitus 2.<sup>54,55,56</sup> Por lo anterior, se evaluó el efecto de una novedosa fitofórmula en el control glucémico en pacientes con tratamiento alopático de diabetes mellitus tipo 2, mediante un estudio retrospectivo de casos y controles.

Los resultados muestran el potencial uso de shilajit, chaga, moringa, berberina y bayetilla en la fitofórmula Elevaté® Body Balance como coadyuvante en el control de la HbA1c de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Al inicio del estudio, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad, el sexo, el tiempo de diagnóstico con diabetes

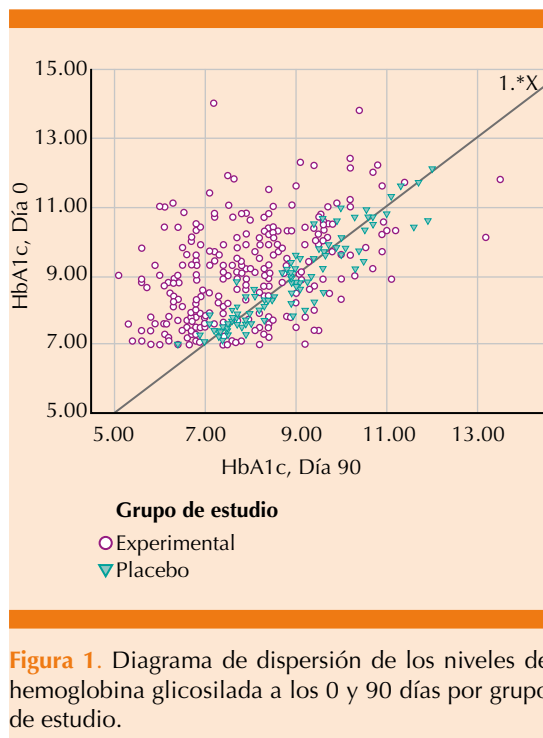
**Cuadro 7.** Cambios a los 0, 3 y 6 meses en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en variables somatométricas, bioquímicas y presión arterial sistémica por grupo de tratamiento

Variables	Grupo tratado con la fitofórmula Núm. = 86			p
	Basal	3 meses	6 meses	
Talla (m), m(p)	1.59 ± 0.087			
Peso (kg) m ± SD	70.12 ± 14.70	70.31 ± 14.35	71.18 ± 14.35	0.459*
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) m ± SD	26.91 (23.43-29.16)	27.02 (23.68-29.47)	27.24 (23.98-30.40)	<b>0.012**</b>
Cintura (cm) m (p)	98.01 ± 13.73	96.43 ± 11.81	96.80 ± 12.38	0.612*
TAS (mmHg) m (p)	130 (110-142.5)	130 (120-150)	130 (120-150)	0.941**
TAD (mmHg) m (p)	75 (70-82.5)	80 (70-85)	80 (70-85)	0.976**
Colesterol (mg/dL) m (p)	193.26 ± 39.54	186.75 ± 51.68	193.41 ± 49.65	0.947*
Triglicéridos (mg/dL) m (p)	179 (129-255)	180 (128.5-263)	158 (101.50-218.50)	<b>0.001**</b>
HbA1c (%) m(p)	9.08 ± 1.24	8.0 ± 1.27	7.98 ± 1.46	<b>0.001*</b>
Pacientes con HbA1c% < 7, núm. (%)	15 (17.4)	29 (33.7)	35 (40.7)	

IMC: índice de masa corporal; m (p): mediana y percentiles 25-75%; m ± SD: media más menos desviación estándar.

\* Prueba ANOVA.

\*\* Prueba de Friedman, p ≤ 0.05.



**Figura 1.** Diagrama de dispersión de los niveles de hemoglobina glicosilada a los 0 y 90 días por grupo de estudio.

mellitus 2, los distintos tratamientos farmacológicos y la decisión de los pacientes de no tomar tratamiento farmacológico entre el grupo control y el grupo experimental. Se observaron cambios positivos en el control glucémico exclusivamente en el grupo experimental después del tratamiento con la fitofórmula por 3 meses, reducción de los valores de HbA1c con diferencias estadística y clínicamente significativas; el 54% de los pacientes mostró valores iguales o menores al 7% de HbA1c (dentro de la categoría de “buen control glucémico”), comparado con el 8.1% de los pacientes del grupo control. En los últimos años, diversos estudios de productos naturales (individualmente o combinados) utilizados en la medicina tradicional o herbolaria, en los suplementos alimenticios, así como en novedosas formulaciones nutraceuticas, muestran resultados prometedores en la reducción de los valores de HbA1c para control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2,<sup>57-60</sup> cada uno eva-

luado con modelos de estudios específicos, los productos naturales y algunas variables en las poblaciones (sociodemográficas, somatométrica, bioquímicas, nutricionales y clínicas) diferentes a los presentados en el presente trabajo.

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio clínico que permite documentar el efecto terapéutico coadyuvante de una fitofórmula Elevaté® Body Balance compuesta por 5 ingredientes naturales en una población adulta mexicana con diabetes mellitus tipo 2. Informes anteriores respaldan el efecto hipoglucemiante de algunos de sus componentes a nivel preclínico.

La bayetilla (*Hamelia patens*), que es el componente principal de la fitofórmula, reduce las concentraciones de glucosa en suero asociado con el efecto del extracto con epicatequina y ácido clorogénico en un modelo de ratas hiper-glucémicas.<sup>36</sup> Asimismo, la moringa (*Moringa oleifera*), administrada en extractos a diferentes concentraciones, causa una reducción en las concentraciones plasmáticas de glucosa en un modelo animal en conejos; asimismo, ocasiona una reducción significativa en las concentraciones de glucosa, insulina y citocinas proinflamatorias en un modelo animal en ratas.<sup>41</sup>

La chaga (*Inonotus obliquus*) demostró disminuir la resistencia a la insulina asociada con el efecto del extracto con betaglucanos, terpenoides y polifenoles en un modelo de ratones hiperglucémicos.<sup>61</sup> La shilajit (*Asphaltum punjabianum*) aumenta la cantidad de células  $\beta$  insulina positivas en el páncreas de ratas diabéticas tratadas además con estreptozotocina.<sup>62</sup> Finalmente, el componente minoritario en la fitofórmula, la berberina (*Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis French*), mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la gluconeogénesis hepática, cuando se aplica a ratones diabéticos.<sup>63</sup>

Los resultados previos sugieren que cada uno de los componentes en la fitofórmula Elevaté® Body

Balance podrían tener un papel importante en la mejoría del control glucémico observado en los pacientes que recibieron una dosis diaria de la fitofórmula (3 cápsulas de 500 mg cada 8 horas) durante 3 meses.

Cada día aumenta la evidencia científica que insiste en que el sobrepeso-obesidad, la hipertensión y la hiperlipidemia están asociados con la diabetes mellitus tipo 2, y que son importantes factores a considerar en un tratamiento integral de los pacientes.<sup>64,65</sup> En este estudio se complementa la evaluación del efecto de la fitofórmula en parámetros somatométricos y bioquímicos asociados con riesgo cardiometabólico. Los resultados obtenidos muestran una disminución en el peso, IMC y circunferencia de cintura, así como disminución en los valores de colesterol y triglicéridos, todos con diferencia estadísticamente significativa en el grupo experimental.

Cada uno de los productos naturales de la fitofórmula Elevaté® Body Balance contiene diversos fitoquímicos asociados con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, hipolipemiantes, entre otras; por ejemplo, ácido fúlvico, moringa isotiocianato, ácido cafeico, ácido clorogénico, rutina, quercetina, berberina, entre otros,<sup>66-74</sup> por lo que la reducción de marcadores asociados con sobrepeso-obesidad y la hiperlipidemia, comorbilidades presentes en los pacientes con diabetes mellitus, podría explicarse por la relevancia de los fitoquímicos en shilajit, chaga, moringa, berberina y bayetilla.

Los estudios previos han evaluado la toxicología preclínica de los distintos productos naturales contenidos en la fitofórmula. Este estudio pretende complementar y documentar la seguridad clínica de su consumo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados muestran que, al inicio del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de reacciones adversas observadas en el grupo control y grupo experimental, posiblemente

atribuidas al consumo de su tratamiento alopático (remitieron más del 50%). Sin embargo, al término del estudio hubo algunas reacciones adversas principalmente clasificadas por su gravedad como leves-moderadas en el grupo experimental, que quizá estén relacionadas con el consumo de la fitofórmula; asimismo, las reacciones adversas fueron principalmente gastrointestinales (la más frecuente fue la disgeusia relacionada con sabor amargo y estreñimiento).

De los cinco componentes naturales en la fitofórmula, solamente shilajit, moringa y berberina tienen estudios de seguridad mediante la evaluación de reacciones adversas en pacientes con alguna enfermedad, pero la seguridad de berberina solo se ha evaluado en distintas poblaciones con diabetes mellitus. Yin y colaboradores reportan que el 34.5% de los pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales y administración complementaria de berberina (500 mg 3 veces al día durante 3 meses) tienen principalmente reacciones adversas gastrointestinales. Además, los pacientes con diabetes mellitus y esteatohepatitis no alcohólica que consumieron berberina (1000 mg dos veces al día durante 3 meses) reportaron diarrea (26%) y náuseas (15%), mientras aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes mellitus y dislipidemias que consumieron berberina (1000 mg al día durante 3 meses) tuvieron principalmente estreñimiento como reacción adversa. Todos estos resultados muestran la necesidad de continuar evaluando los síntomas desencadenados por los componentes de la fitofórmula para corroborar su nivel de seguridad.<sup>74,75,76</sup>

Con el total de datos obtenidos en este estudio retrospectivo se efectuó un primer subanálisis a un segmento de pacientes del grupo experimental que tomaron la decisión de consumir la fitofórmula, pero sin tratamiento alopático; esta población mostró una disminución estadísticamente significativa en los valores de HbA1c después de 3 meses. En el segundo subanálisis



a otro segmento de la población experimental que continuó con el consumo de la fitofórmula en un esquema de tratamiento ampliado a 6 meses se observó una disminución estadística y clínicamente significativa en los valores de IMC, triglicéridos y HbA1c, así como aumento en la población con buen control glucémico (del 17.4 al 40.7% de los pacientes mostraron valores iguales o menores al 7% de HbA1c) después del tratamiento con la fitofórmula durante 6 meses. Estos resultados permiten sugerir un efecto positivo de la fitofórmula en el control glucémico y control en marcadores de riesgo cardiometabólico, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin tratamiento alopático, después de 90 y 180 días de tratamiento.

El estudio tiene varias limitaciones. La relación en los pacientes de los grupos de casos y controles (2.7:1, respectivamente) se ajustó con las pruebas estadísticas correspondientes para evitar los sesgos. El tipo de diseño retrospectivo debe considerar estudios posteriores. Además, otras limitaciones fueron la falta en el registro de otras comorbilidades, complicaciones de la diabetes y la cantidad de medicamentos tomados por los pacientes, así como la implementación de modificaciones al tratamiento alopático, la dieta y la actividad física, factores que deben registrarse para realizar los ajustes correspondientes en el análisis multivariado. Ventajas del estudio: tamaño de población importante en comparación con otros estudios publicados, las distintas variables clínicas y bioquímicas evaluadas, así como características heterogéneas entre la población del grupo control y experimental al inicio del estudio que permitieron los análisis de interés.

## CONCLUSIONES

La fitofórmula Elevate® Body Balance es un coadyuvante en el control glucémico de pacientes con tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2. La disminución en las concentraciones

de HbA1c en la población total, junto con el aumento de la población dentro de la categoría de "buen control" (valores iguales o menores al 7% de HbA1c) se correlacionan con la reducción de parámetros somatométricos y bioquímicos asociados con riesgo cardiometabólico en los pacientes que recibieron la fitofórmula durante 3 meses. Asimismo, la evaluación de las reacciones adversas reportadas por los pacientes, posiblemente relacionadas con la ingesta de la shilajit, chaga, moringa, berberina y bayetilla, sugiere que el consumo de la fitofórmula es seguro como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por último, el análisis de subgrupos de la población experimental (pacientes sin tratamiento alopático después de 30 días y pacientes con tratamiento alopático después de 180 días) que consumió la fitofórmula también mostró un efecto positivo en el control glucémico y marcadores de riesgo cardiometabólico.

## Conflicto de intereses

Los autores Nidia Angélica García Espinoza, Hugo Morales Tello, Nicasio Morales Sarabia y Jair Isáí Ortega Gaxiola son empleados de la organización financiadora, Grupo Terrabrio, que tiene interés en el resultado.

Los autores Ricardo Sacchi Córdova y José Alfredo Primelles Gingele son miembros fundadores de la compañía que desarrolló la fitofórmula utilizada en el estudio y tienen interés en el resultado del trabajo.

El resto de los autores y colaboradores, María Magdalena Valencia Gutiérrez, Erick Ayala Calvillo y César Ochoa Martínez, no reportan ningún conflicto de interés y no son empleados del Grupo Terrabrio.

## Declaración de financiación

La fitofórmula Body Balance fue desarrollada por Elevate®, una división de Terrabrio SAPI de CV,

empresa mexicana que desarrolla suplementos naturales relacionados con el bienestar.

### Reconocimientos

Los autores desean agradecer a las familias y cuidadores de los pacientes que participaron en el estudio.

### REFERENCIAS

- Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019; 576 (7785): 51-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>.
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Supplement 1): S17-38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Secretaría de Salud S de P y P de la SDG de Epidemiología. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/562699/InformeCierre2019\\_DMT2\\_hospitalaria.PDF](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/562699/InformeCierre2019_DMT2_hospitalaria.PDF). 2019. Informe Epidemiológico de Cierre 2019: Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de DIABETES MELLITUS TIPO 2. Ciudad de México, México; 2019.
- Gomes MB, Rathmann W, Charbonnel B, Khunti K, Kosi-borod M, Nicolucci A, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus worldwide: Baseline patient characteristics in the global DISCOVER study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 151: 20-32. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.024.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Supplement\_1): S140-57. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019; 42 (5): 731-54. doi: 10.2337/dci19-0014.
- Jay Kogan A. Overcoming obstacles to effective care of type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2009; 15 (9): 255-62.
- Nwadiugwu MC, Bastola DR, Haas C, Russell D. Identifying glycemic variability in diabetes patient cohorts and evaluating disease outcomes. *J Clin Med* 2021; 10 (7): 1477. doi: 10.3390/jcm10071477.
- Kieu A, King J, Govender RD, Östlundh L. The benefits of utilizing continuous glucose monitoring of diabetes mellitus in primary care: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol* 2023; 17 (3): 762-74. doi: 10.1177/19322968211070855.
- González Block MÁ, Díaz Portillo SP, Morales HR, Rodríguez Saldaña J, Gutiérrez Calderón E. Diabetes care innovation in the Mexican Institute for Social Insurance: Scaling up the preventive chronic disease care model to address critical coverage constraints. *Prim Care Diabetes* 2021; 15 (2): 314-22. doi: 10.1016/j.pcd.2020.10.012.
- Pang GM, Li FX, Yan Y, Zhang Y, Kong LL, Zhu P, et al. Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132 (1): 78-85. doi: 10.1097/CM9.000000000000006.
- Onalapo AY, Onalapo OJ. Nutraceuticals and diet-based phytochemicals in type 2 diabetes mellitus: From whole food to components with defined roles and mechanisms. *Curr Diabetes Rev* 2019; 16 (1): 12-25. doi: 10.2174/1573399814666181031103930.
- Sridharan K, Mohan R, Ramaratnam S, Panneerselvam D. Ayurvedic treatments for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011; 2015. doi: 10.1002/14651858.CD008288.pub2.
- Suvarna R, Shenoy RP, Hadapad BS, Nayak AV. Effectiveness of polyherbal formulations for the treatment of type 2 Diabetes mellitus - A systematic review and meta-analysis. *J Ayurveda Integr Med* 2021; 12 (1): 213-22. doi: 10.1016/j.jaim.2020.11.002.
- Feinberg T, Wieland LS, Miller LE, Munir K, Pollin TI, Shuldiner AR, et al. Polyherbal dietary supplementation for prediabetic adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20 (1): 24. doi: 10.1186/s13063-018-3032-6.
- Stohs SJ. Safety and efficacy of shilajit (mumie, moomiyo). *Phytotherapy Res* 2014; 28 (4): 475-9. doi: 10.1002/ptr.5018.
- Hou Q, He WJ, Wu YS, Hao HJ, et al. Berberine: A traditional natural product with novel biological activities. *Altern Ther Health Med*. 2020 Jul; 26:20-7.
- Noor G, Ahmad MdA, Ahsan F, Mahmood T, Arif M, Khushtar M. A phytochemical and ethnopharmacological recapitulation on hamelia patens. *Drug Res* 2020; 70 (05): 188-98. doi: 10.1055/a-1131-7856.
- Dhakad AK, Ikram M, Sharma S, Khan S, Pandey VV, Singh A. Biological, nutritional, and therapeutic significance of Moringa oleifera Lam. *Phytother Res* 2019; 33 (11): 2870-903. doi: 10.1002/ptr.6475.
- Szychowski KA, Skóra B, Pomianek T, Gmiński J. Inonotus obliquus – from folk medicine to clinical use. *J Tradit Complement Med* 2021; 11 (4): 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.08.003>.
- Ying YM, Zhang LY, Zhang X, Bai HB, Liang DE, Ma LF, et al. Terpenoids with alpha-glucosidase inhibitory activi-



- ty from the submerged culture of *Inonotus obliquus*. *Phytochemistry* 2014; 108: 171-6. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.09.022.
24. Shin Y, Tamai Y, Terazawa M. Chemical constituents of *Inonotus obliquus* II: a new triterpene, 21,24-cyclopentalanosta-3 $\beta$ ,21,25-triol-8-ene from sclerotium. *J Wood Sci* 2001; 47 (4): 313-6. <https://doi.org/10.1007/BF00766719>.
  25. Wold CW, Gerwick WH, Wangenstein H, Inngjerdigen KT. Bioactive triterpenoids and water-soluble melanin from *Inonotus obliquus* (Chaga) with immunomodulatory activity. *J Funct Foods* 2020; 71: 104025. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104025>.
  26. Ma L, Chen H, Dong P, Lu X. Anti-inflammatory and anticancer activities of extracts and compounds from the mushroom *Inonotus obliquus*. *Food Chem* 2013; 139 (1-4): 503-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.01.030.
  27. Zhukovich EN SMSLPT. Tetracyclic triterpenes from *Inonotus Obliquus* (Pers.) Pil. (Chaga) growing in Russia. *Pharm Chem J* 2010. <https://doi.org/10.1007/s11094-010-0500-z>.
  28. Kim JH, Park SK, Cho CW, Le BV, Kim YH, Bao H, et al. Quality control and evaluation of *Inonotus obliquus* using HPLC method with novel marker compounds. *J Anal Sci Technol*. 2020; 11 (1): 52. <https://doi.org/10.1186/s40543-020-00249-z>.
  29. Ding R, Zhao M, Fan J, Hu X, Wang M, Zhong S, et al. Mechanisms of generation and exudation of Tibetan medicine Shilajit (Zhaxun). *Chin Med* 2020; 15 (1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00343-9>.
  30. Al-Salman F, Redha AA, Al-Zaimor Z. Inorganic analysis and antioxidant activity of shilajit. *Int J Sci Res Chem Sci* 2020; 7 (3): 5-10.
  31. Carrasco-Gallardo C, Guzmán L, Maccioni RB. Shilajit: A Natural phytocomplex with potential procognitive activity. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 1-4. doi: 10.1155/2012/674142.
  32. Agarwal SP, Khanna R, Karmarkar R, Anwer MdK, Khar RK. Shilajit: a review. *Phytother Res* 2007; 21 (5): 401-5. doi: 10.1002/ptr.2100.
  33. Wilson E, Rajamanickam GV, Dubey GP, Klose P, Musial F, Saha FJ, et al. Review on shilajit used in traditional Indian medicine. *J Ethnopharmacol*. 2011; 136 (1): 1-9. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.033.
  34. Rego T. O efeito da berberina na sensibilidade à insulina num modelo animal de diabetes tipo 2. [Coimbra]: Universidade de Coimbra; 2021.
  35. 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: 1-12. doi: 10.1155/2014/289264.
  36. Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism* 2010; 59 (2): 285-92. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.029.
  37. Och A, Och M, Nowak R, Podgórska D, Podgórski R. Berberine, a herbal metabolite in the metabolic syndrome: The risk factors, course, and consequences of the disease. *Molecules* 2022; 27 (4): 1351. doi: 10.3390/molecules27041351.
  38. Han J, Lin H, Huang W. Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine. *Med Sci Monit* 2011; 17 (7): RA164-7. doi: 10.12659/msm.881842.
  39. Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH. *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res* 2007; 21 (1): 17-25. doi: 10.1002/ptr.2023.
  40. Jaiswal D, Rai PK, Mehta S, Chatterji S, Shukla S, Rai DK, et al. Role of *Moringa oleifera* in regulation of diabetes-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med* 2013; 6 (6): 426-32. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60068-1.
  41. Manohar VS, Jayasree T, Kiran K, Rupa M, et al. Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effect of freshly prepared aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves in normal and diabetic rabbits. *J Chem Pharm* 2012; 4: 249-53.
  42. Woldekidan S, Mulu A, Ergetie W, Teka F, Meressa A, Tadele A, et al. Evaluation of antihyperglycemic effect of extract of *Moringa stenopetala* (Baker f.) aqueous leaves on alloxan-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 185-92. doi: 10.2147/DMSO.S266794.
  43. Alonso-Castro AJ, Balleza-Ramos S, Hernández-Morales A, Zapata-Morales JR, González-Chávez MM, Carranza-Álvarez C. Toxicity and antinociceptive effects of *Hamelia patens*. *Rev Bras Farmacognosia* 2015; 25 (2): 170-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.03.007>.
  44. Rugerio-Escalona C, Ordaz-Pichardo C, Becerra-Martinez E, Cruz-López M del C, López-y-López VE, Mendieta-Moctezuma A, et al. "Diabetes and metabolism disorders medicinal plants: A glance at the past and a look to the future 2018": Antihyperglycemic activity of *Hamelia patens* Jacq. Extracts. *Evid Based Complement Alt Med* 2018; 2018: 1-9. doi: 10.1155/2018/7926452.
  45. Reyes-Chilpa R, Rivera J, Oropeza M, Mendoza P, Amekraz B, Jankowski C, et al. Methanol extracts of *hamelia patens* containing oxindole alkaloids relax KCl-induced contraction in rat myometrium. *Biol Pharm Bull* 2004; 27 (10): 1617-20. doi: 10.1248/bpb.27.1617.
  46. Surana AR, Wagh RD. GC-MS profiling and antidepressant-like effect of the extracts of *Hamelia patens* in animal model. *Bangladesh J Pharmacol* 2017; 12 (4): 410. Doi: 10.3329/bjp.v12i4.32622.
  47. Paz JEW, Contreras CR, Munguía AR, Aguilar CN, Inungaray MLC. Phenolic content and antibacterial activity of extracts of *Hamelia patens* obtained by different extraction methods. *Braz J Microbiol* 2018; 49 (3): 656-61. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.03.018>.
  48. Flores-Sanchez IJ, Ramos-Valdivia AC. A review from patents inspired by two plant genera: *Uncaria* and *Hamelia*. *Phytochem Rev* 2017; 16 (4): 693-723. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9498-0>.
  49. Ragheb SR, El Wakeel LM, Nasr MS, Sabri NA. Impact of rutin and vitamin C combination on oxidative stress and

- glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 35: 128-35. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.015>.
50. Bishop N, Schorah CJ, Wales JK. The effect of vitamin C supplementation on diabetic hyperlipidemia: a double blind, crossover study. *Diabet Med* 1985; 2 (2): 121-4. doi: 10.1111/j.1464-5491.1985.tb00614.x.
  51. Instituto Mexicano del Seguro Social CT de EC y C de UM de AE. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GRR.pdf>. 2018. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica.
  52. Diario Oficial de la Federación (DOF). [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017). 2017. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
  53. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med* 2013; 126: S38-S48. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.012.
  54. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, Midgley E, Foy R. Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care: Qualitative systematic review. *Br J Gen Pract* 2016; 66: e114-e127. doi: 10.3399/bjgp16X683509.
  55. Balbaa M, El-Zeftawy M, Abdulmalek SA. Therapeutic screening of herbal remedies for the management of diabetes. *Molecules* 2021; 26 (22): 6836. doi: 10.3390/molecules26226836.
  56. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug-based therapeutics. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
  57. Wei Y, Ding QY, Yeung C, Huang YS, Zhang BX, Zhang LL, Miao RY, Di S, Zhao LH, Tong XL. Evidence and potential mechanisms of traditional chinese medicine for the adjuvant treatment of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Diabetes Res* 2022; 2022: 2545476. doi: 10.1155/2022/2545476.
  58. Sartore G, Ragazzi E, Antonello G, Cosma C, Lapolla A. Effect of a new formulation of nutraceuticals as an add-on to metformin monotherapy for patients with type 2 diabetes and suboptimal glycemic control: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2373. doi: 10.3390/nu13072373.
  59. Rao AS, Hegde S, Pacioretty LM, DeBenedetto J, Babish JG. *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* supplemented chapatis safely improve HbA1c, body weight, waist circumference, blood lipids, and fatty liver in overweight and diabetic subjects: A twelve-week safety and efficacy study. *J Med Food* 2020; 23 (9): 905-919. doi: 10.1089/jmf.2020.0075.
  60. Rotman-Pikielny P, Ness-Abramof R, Charach G, Roitman A, Zissin R, Levy Y. Efficacy and safety of the dietary supplement DBCare® in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Am Coll Nutr* 2014; 33 (1): 55-62. doi: 10.1080/07315724.2014.870008.
  61. Pan J, Xu Y, Chen S, Tu Y, Mo Y, Gao F, Zhou J, Hu C, Jia W. The effectiveness of traditional Chinese medicine jinlida granules on glycemic variability in newly diagnosed type 2 diabetes: A double-blinded, randomized trial. *J Diabetes Res* 2021; 2021: 6303063. doi: 10.1155/2021/6303063.
  62. Zhang Z, Liang X, Tong L, Lv Y, Yi H, Gong P, Tian X, Cui Q, Liu T, Zhang L. Effect of *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilat extract on the regulation of glycolipid metabolism via PI3K/Akt and AMPK/ACC pathways in mice. *J Ethnopharmacol* 2021; 273: 113963. doi: 10.1016/j.jep.2021.113963.
  63. Bhattacharya SK, Satyan KS, Chakrabarti A. Effect of Trasina, an Ayurvedic herbal formulation, on pancreatic islet superoxide dismutase activity in hyperglycaemic rats. *Indian J Exp Biol* 1997; 35 (3): 297-9.
  64. Zhang N, Liu X, Zhuang L, Liu X, Zhao H, Shan Y, Liu Z, Li F, Wang Y, Fang J. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 110: 104544. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104544.
  65. Girogino F, Laviola L, Leonardini A. Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Res Clin Prac* 2005; 68: S22-9. doi: 10.1016/j.diabres.2005.03.012.
  66. Birková A. Caffeic acid: a brief overview of its presence, metabolism, and bioactivity. *Bioact Compd Health Dis* 2020; 3 (4): 74. DOI: 10.31989/bchd.v3i4.692.
  67. Espíndola KMM, Ferreira RG, Narvaez LEM, Silva Rosario ACR, da Silva AHM, Silva AGB, et al. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Front Oncol* 2019; 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00541>.
  68. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res* 2021; 35 (10): 5352-64. doi: 10.1002/ptr.7144.
  69. Shatylo V, Antoniuk-Shcheglova I, Naskalova S, Bondarenko O, Havalko A, Krasniakov D, et al. Cardio-metabolic benefits of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome. *PharmaNutrition* 2021; 15: 100250. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100250>.
  70. Ye X, Liu Y, Hu J, Gao Y, Ma Y, Wen D. Chlorogenic acid-induced gut microbiota improves metabolic endotoxemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.762691.
  71. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez D. Chlorogenic acid: recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules* 2017; 22 (3): 358. doi: 10.3390/molecules22030358.
  72. Hodges JK, Zhu J, Yu Z, Vodovotz Y, Brock G, Sasaki GY, et al. Intestinal-level anti-inflammatory bioactivities of catechin-rich green tea: Rationale, design, and methods of a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial in metabolic syndrome and healthy adults. *Contemp Clin Trials Commun* 2020; 17: 100495. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100495.





73. Muvhulawa N, Dlodla P V., Ziqubu K, Mthembu SXH, Mthiyane F, Nkambule BB, et al. Rutin ameliorates inflammation and improves metabolic function: A comprehensive analysis of scientific literature. *Pharmacol Res* 2022; 178: 106163. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106163.
74. Cai C, Cheng W, Shi T, Liao Y, Zhou M, Liao Z. Rutin alleviates colon lesions and regulates gut microbiota in diabetic mice. *Sci Rep* 2023; 13 (1): 4897. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31647-z>.
75. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57 (5): 712-7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.013.
76. Harrison SA, Gunn N, Neff GW, Kohli A, Liu L, Flyer A, Goldkind L, Di Bisceglie AM. A phase 2, proof of concept, randomised controlled trial of berberine ursodeoxycholate in patients with presumed non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 5503. doi: 10.1038/s41467-021-25701-5.
77. Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (7): 2559-65. doi: 10.1210/jc.2007-2404.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.