

TRABAJO DE FIN DE GRADO

UTILIDAD TERAPÉUTICA DE HOODIA GORDONII (MASSON) SWEET EX DECNE.



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

FACULTAD DE BIOLOGÍA

EMILIO LUIS MARCOS BARBERO

70901960-K

ÍNDICE

APARTADO I: INTRODUCCIÓN	Página 3
• Antecedentes	Página 5
• Objetivos y metodología	Página 6
APARTADO II: ASPECTOS BOTÁNICOS	Página 7
• Descripción y clasificación	Página 9
• Etnofarmacología	Página 10
• Comercialización y Propiedad Intelectual	Página 10
APARTADO III: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	Página 13
• Principio activo	Página 15
• Farmacocinética ..	Página 18
○ Farmacocinética de la hoodigogenina A	Página 18
○ Farmacocinética de P57	Página 20
○ Distribución en los tejidos	Página 22
APARTADO IV: EFECTOS EN EL ORGANISMO	Página 23
• Efectos en la ingesta de alimento y en la pérdida de peso	Página 25
• Fisiología del control del apetito	Página 27
• Efectos sobre los niveles energético	Página 29
• Efectos sobre las hormonas	Página 33
APARTADO V: EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD	Página 37
• Efectos secundarios	Página 39
APARTADO VI: CONCLUSIONES	Página 41
• Conclusiones	Página 43
APARTADO VII: BIBLIOGRAFÍA	Página 45
• Listado de referencias bibliográficas	Página 47

APARTADO I: INTRODUCCIÓN



ANTECEDENTES

Hoodia gordonii (Masson) Sweet ex Decne. es una planta tradicionalmente usada por la tribu Khoi-San del Sur de África y Namibia como supresor del apetito y de la sed durante las épocas de hambruna, las largas migraciones por el desierto y las cacerías. Es precisamente esta característica supresora del apetito la que ha motivado el interés por esta planta como una esperanza para todas las personas con sobrepeso del mundo.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2014 más de 1.900 millones de adultos de 18 o más años padecían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos; es decir, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas. Además, se ha calculado que en el año 2013 más de 42 millones de niños menores de cinco años de edad sufrieron sobrepeso (Nota descriptiva N° 311, 2015).

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en dos de los principales problemas de salud en los últimos años no solo en los países desarrollados, cada vez se ve un mayor aumento de la incidencia de estas enfermedades en países con bajos recursos económicos. La obesidad está asociada con y puede producir muchas enfermedades, incluyendo la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, apnea del sueño y accidentes cerebrovasculares entre otros. Por tanto, no es de extrañar el especial interés comercial que puede suscitar esta planta como agente antiobesidad.

Pese a la controversia provocada por múltiples estudios sobre la eficiencia de *Hoodia gordonii* y P57 (el principio activo) como supresor del apetito, los suplementos de *Hoodia gordonii* se han vuelto extremadamente populares gracias, en parte, al marketing realizado por las empresas.

Desde que se aisló P57 muchos otros glicósidos han sido aislados de *Hoodia gordonii*. Salvo un estudio reciente llevado a cabo por Zhang et al. (2014) que apunta a la existencia de otra molécula obtenida a partir de *Hoodia gordonii* con la misma capacidad supresora del apetito, sólo a P57 se le han reconocido propiedades antiobesidad.

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de todos los aspectos que conciernen a esta planta, desde las diferentes características biológicas de *Hoodia gordonii* hasta las más que cuestionadas propiedades como agente supresor del apetito.

Como motores de búsqueda se emplearon “Pubmed” y “Google Scholar”, utilizando como términos de búsqueda: *Hoodia gordonii*, *P57AS3*, *obesity*, *weight loss*, *appetite suppressant* o *toxicity*, entre otras.

APARTADO II: ASPECTOS BOTÁNICOS



DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Hoodia gordonii (Fig. 1) es una planta ampliamente distribuida por las zonas áridas de Sudáfrica y Namibia (Fig. 2). Pertenece a la familia *Apocynaceae*, dentro del orden *Gentianales* y de la clase *Magnoliopsida*. Además, se incluye dentro de la subfamilia *Asclepiadoideae* y dentro de la tribu *Ceropegieae*. Fue recogida por primera vez por Robert Gordon y publicado por Francis Masson como *Stapelia gordonii* Masson, antes de ser trasladada al género *Hoodia* bajo el nombre de *Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decne. por Decaisne en 1844 (Van Heerden, 2008).

Se trata de una planta de entre 50 cm y 1 metro de altura, suculenta y policaule (multitallo), en la que cada tallo es grueso, carnoso y bastante duro, erguido, de una tonalidad gris-verde o gris-marrón y glabo (desprovistos de pelos o tricomas), aunque presenta espinas de entre 6 y 12 mm de longitud que hacen que se asemeje a un cactus, aunque no pertenezca a la familia *Cactaceae* (Van Heerden, 2008; Glasl, 2009).

La floración se produce en agosto y septiembre, generando flores de unos 75 mm de diámetro, de color carne y cuya corola está constituida por 5 pétalos soldados. Estas flores emanan un olor similar a la carne podrida (se las denomina flores de carroña), considerado como una estrategia evolutiva para atraer a los polinizadores. A finales de octubre y noviembre las flores producen frutos en forma de cápsula que contienen numerosas semillas (Vermaak et al., 2011a).

Es muy tolerante a las condiciones extremas de temperatura (crece a temperaturas superiores a 40°C e inferiores a -3°C), puede crecer en terreno seco, en acantilados y laderas pedregosas, e incluso bajo otras plantas que crecen en los desiertos. Aún así, necesita ser cultivada a partir de semillas, pues los esquejes no generan raíz, pudiendo llegar a vivir 15 años de forma silvestre y hasta 25 años en cultivo. (Lee y Balick, 2007).



Figura 1. Fotografía de *H. gordonii* en flor (Vermaak et al., 2011a)

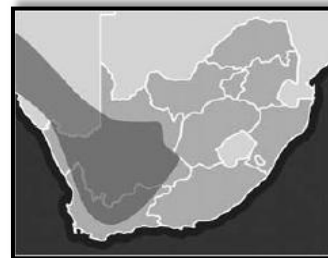


Figura 2. Distribución de *H. gordonii* (Vermaak et al., 2011a)

ETNOFARMACOLOGÍA

Muchas plantas de la familia *Apocynaceae* son capaces de crecer en ambientes áridos, como los desiertos, por lo que suele ser habitual que los habitantes de estas zonas las empleen como alimento. Dentro del género *Hoodia* se encuentran hasta 16 especies diferentes, de las cuales sólo *Hoodia gordonii* y *Hoodia pilífera* parecen tener efectos supresores del apetito y de la sed (Van Herden, 2007; Glasl, 2009). Estas características se descubrieron al observar a los individuos de la tribu Khoi-San del desierto del Kalahari, una población nómada que ha empleado durante generaciones estas plantas para paliar el hambre y la sed durante las duras expediciones por el desierto. (Fernández Sotorrio, 2005). Por lo general, los individuos de esta tribu se comen el tallo fresco de *Hoodia gordonii* directamente, tras haberlo pelado para eliminar las espinas. Además, ha sido empleada para el tratamiento de la tuberculosis, mientras que la miel obtenida de sus flores también se emplea para el tratamiento del cáncer (Vermaak et al., 2011a).

Por otro lado, no es la única especie dentro del género *Hoodia* con aparentes propiedades medicinales, algunas otras como *Hoodia currori* o *Hoodia officinalis*, también han sido empleadas para tratar la indigestión, la hipertensión, la diabetes, los dolores estomacales o la tuberculosis (Vermaak et al., 2011a).

COMERCIALIZACIÓN Y PROPIEDAD INTELECTUAL

La historia comercial de *Hoodia gordonii* comienza en 1963, cuando el Consejo de Investigaciones Científicas e Industriales (CSIR por sus siglas en inglés; Council for Scientific and Industrial Research) de Sudáfrica decidió introducirla en una investigación sobre plantas comestibles, junto a más de mil especies salvajes diferentes de Sudáfrica. De los posteriores estudios del CSIR sobre las propiedades supresoras del apetito de *Hoodia gordonii* surgió el descubrimiento de su principio activo, P57AS3, también conocido como P57, cuya patente es propiedad del CSIR desde 1995 (Van Heerden, 2008). También se ha aislado este compuesto a partir de *Hoodia pilífera* (Van Herden et al., 2007).

Aunque la patente de P57 es propiedad del CSIR, en 1998 se firmó una licencia entre el CSIR y la farmacéutica británica Phytopharm para la producción en masa de P57. Phytopharm, a su vez, otorgó una segunda licencia a la compañía farmacéutica Pfizer para un mayor desarrollo y

comercialización. Tras la fusión de Pfizer con la empresa Pharmacia en 2003, las investigaciones con P57 se suspendieron y la comercialización del producto quedó en manos de la empresa Unilever, quien a partir de 2004 comenzó a incorporar los extractos de *Hoodia gordonii* en productos alimenticios, aunque en marzo de 2009 también Unilever cesó todas las actividades con *Hoodia gordonii*.

La tribu Khoi-San, más conocidos como San o “bosquimanos”, son algunos de los habitantes más antiguos de África, siendo poseedores de una gran riqueza de conocimientos sobre la biodiversidad de muchos países del sur de África. Se trata de una tribu nómada de cazadores-recolectores muy perseguida a lo largo de la historia, arrastrándolos hasta la pobreza y la casi total pérdida de su identidad como población. Sólo unos pocos han conseguido asegurar los derechos de vivir en su propia tierra. Quizás haya sido esta pobreza y la falta de unidad la que ha propiciado el abuso por parte de las farmacéuticas de los conocimientos de esta tribu, ya que aunque fue el CSIR quien consiguió la patente de P57, basándose en los conocimientos que la tribu San había recopilado a lo largo del tiempo, hasta el año 2001 el desarrollo y la comercialización continuó sin el reconocimiento ni ningún tipo de retribución hacia los San. En ese año comenzó un pleito de la tribu Khoi-San frente al CSIR que culminó en 2003 con un pacto por parte de ambos en el que al final no sólo se reconocieron los derechos de la tribu como parte importante en el desarrollo de P57, sino que el CSIR está obligado a pagar a la comunidad San el 8% de todos los beneficios que reciban de su patente, así como el 6% de de todos los beneficios de la comercialización de los productos derivados de Hoodia (Glasl, 2009; Vermaak et al., 2011a).

Sin embargo, un efecto directo de la comercialización de este producto ha sido la reducción drástica de las poblaciones de *Hoodia gordonii* con objeto de extraer el principio activo para la fabricación de preparados farmacológicos. Puesto que *Hoodia gordonii* ha de cultivarse a partir de semillas, ya que los esquejes no generan raíz, y debido al alto tiempo y cuidados que requiere para su desarrollo y reproducción, la forma más fácil de conseguirla ha sido siempre tomarla directamente de África. Aunque en la actualidad los diferentes países que tienen esta planta (tales como Angola, Namibia, Botswana o Sudáfrica) han tomado una serie de medidas para su protección, como la necesidad de un permiso especial expedido por CITES (Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora), lo cierto es que *Hoodia gordonii* está catalogada dentro de la lista del apéndice II de CITES, lo que supone que actualmente no está en peligro de extinción pero puede estarlo si no se controla cuidadosamente su comercio (Lee and Balick, 2007).

En la actualidad, no todos los suplementos de *Hoodia gordonii* tienen ingredientes activos. La escasa disponibilidad del material y su dificultad para ser cultivada, junto a la popularización de estos productos y la gran demanda consecuente, son las principales causas por las que a menudo se adulteran los productos que contienen, o deberían contener, el principio activo (Glasl, 2009).

Tal y como señalan Lee y Balick (2007), en los primeros años de comercialización del compuesto, tan solo el 30% de los productos de Hoodia probados al azar contenía cantidades adecuadas de la planta. Sin embargo, en ese artículo también se señala que en los últimos años el porcentaje de productos con contenido idóneo de Hoodia se ha elevado hasta el 60%.

APARTADO III:

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS



PRINCIPIO ACTIVO

El grupo de investigación liderado por Van Heerden (2007) fue el primero en aislar dos glucósidos esteroideos procedentes de *Hoodia gordonii* y *Hoodia pilifera*. El primero de ellos era un 3 β -[β -D-tevetopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-cimaropiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-cimaropiranosiloxi]-12- β -tigloiloxi-14- β -hidroxipregn-5-en-20-one, más conocido en posteriores estudios como **P57AS3** o **P57** (Fig. 3). Desde entonces, muchas nuevas estructuras análogas han sido aisladas de esta planta, hasta un total de 44, y hasta no hace mucho tiempo sólo a P57 se le atribuían propiedades saciantes.

La estructura central de todos estos compuestos está constituida por diferentes agliconas, derivadas de una hidrólisis ácida y/o enzimática de los diferentes heterósidos, que reciben diferentes nombres (**hoodigogenina A**, calogenina, hoodistenal, dehidrohoodistanal e isoramanona) y a los que se unen un número variable de azúcares (Vermaak et al., 2011a). La estructura química de la hoodigogenina A, la aglicona o genina de P57, se muestra en la figura 4.

Por otro lado, el equipo de investigación de Zhang et al. (2014) ha demostrado recientemente que la capacidad supresora del apetito de *Hoodia gordonii* puede estar producida por otro glucósido, concretamente por el **gordonósido F** (Fig. 5).

Según los investigadores, esta molécula actuaría a través de GPR119, un receptor asociado a proteína G que se expresa en las células β del páncreas y en las células L intestinales y que mediaría la secreción de insulina estimulada por glucosa.

En este experimento, los autores evaluaron la capacidad del gordonósido F como agente activador de GPR119, empleando para ello líneas celulares HEK293 que expresan GPR119 y usando agonistas sintéticos (AR231453 y PSN632408) de este receptor para establecer unos valores de referencia de la activación del mismo.

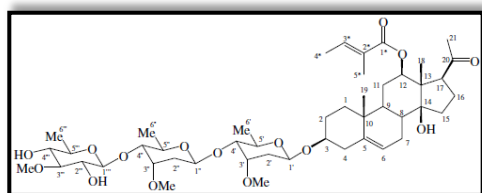


Figura 3. Estructura química de P57AS3 (Van Herden, 2007)

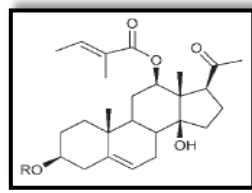


Figura 4. Estructura de la hoodigogenina A (Magdula et al., 2010b)

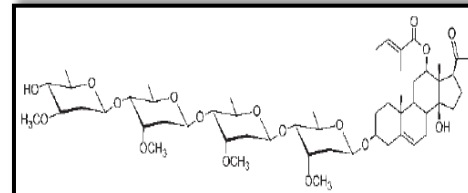


Figura 5. Estructura química del gordonósido F (Vermaak, 2011a)

El gordonósido F no sólo fue capaz de activar de GPR119 [medido por medio de la actividad luciferasa (Fig. 6A), acumulación de cAMP (Fig. 6B) y la movilización de calcio intracelular (Fig. 6C)], sino que también fue capaz de estimular la secreción de insulina a niveles altos de glucosa, de forma dependiente a la concentración de la dosis administrada del glucósido (Fig. 7A).

También se estudió el efecto directo del gordonósido F *in vivo*, empleando ratones C57BL/6 machos tanto de genotipo salvaje (WT) como mutantes carentes de GPR119 (KO). En ellos se confirmó que el glucósido estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la dosis administrada en los ratones WT, mientras que ni el gordonósido F ni el compuesto AR2331453 fueron capaces de llevar a cabo esta acción en los ratones KO (Fig. 7B), demostrando de esta forma que el glucósido actúa por medio de este receptor.

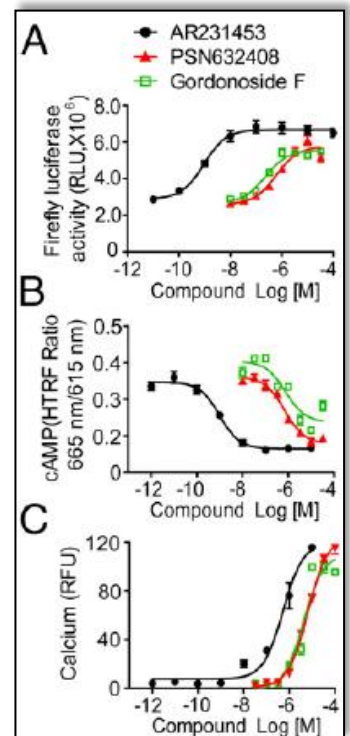


Figura 6. Activación de GPR119 mediado por el Gordonósido F (Zhang, 2014).

Comparando la actividad del gordonósido F con la de AR231453 y un extracto de *Hoodia gordonii* sobre estos ratones se observó que estos tres compuestos produjeron una disminución de la concentración de glucosa sanguínea en los ratones WT (Fig. 8A). Sin embargo, en los ratones KO, la actividad de AR231453 y del gordonósido F quedó completamente abolida y la del extracto de *Hoodia gordonii* parcialmente (Fig. 8B).

Además, el gordonósido F produjo un incremento de la concentración de insulina en sangre, así como un incremento en la actividad plasmática de GLP-1 (Proteína Similar a Glucagón-1) en los ratones WT (Fig. 8B y 8C). El extracto de *Hoodia* produjo niveles mayores de insulina plasmática que el glucósido (Fig. 8C). Por el contrario, en los ratones KO se produjo una drástica reducción de

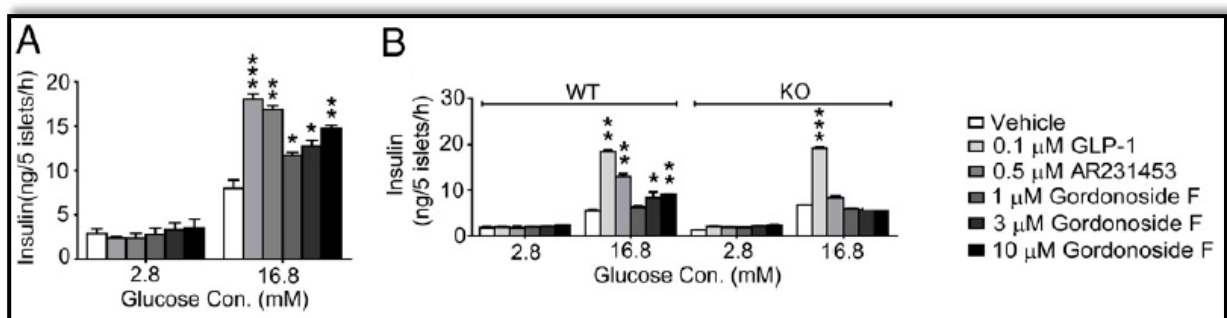


Figura7. Efectos del Gordonósido F en la secreción de insulina (Zhang, 2014).

la actividad de AR231453 y del gordonósido F sobre la concentración de insulina sanguínea y sobre la actividad de GLP-1. Cabe destacar que el efecto del extracto de *Hoodia* sobre la concentración de insulina en plasma se vio reducido, aunque no completamente abolido como en el caso de los otros dos compuestos. Esto indica que su acción está parcialmente mediada por el receptor GPR119.

Por último, se demostró que el gordonósido F reduce la ingesta de alimentos en los ratones WT de una forma similar al extracto de *Hoodia* (Fig. 8D). Como era esperado, este efecto desapareció en los ratones KO (Fig. 8E). Sin embargo, es importante destacar que el extracto también produjo una reducción en la actividad supresora del apetito, indicando nuevamente que la hipofagia producida por *Hoodia gordonii* se produce, al menos de forma parcial, por mediación del receptor GPR119.

Aunque este es el único estudio en el que se relaciona la capacidad de suprimir el apetito de *Hoodia gordonii* con el gordonósido F, parece probado que al menos el glucósido es uno de los principios activos de la planta.

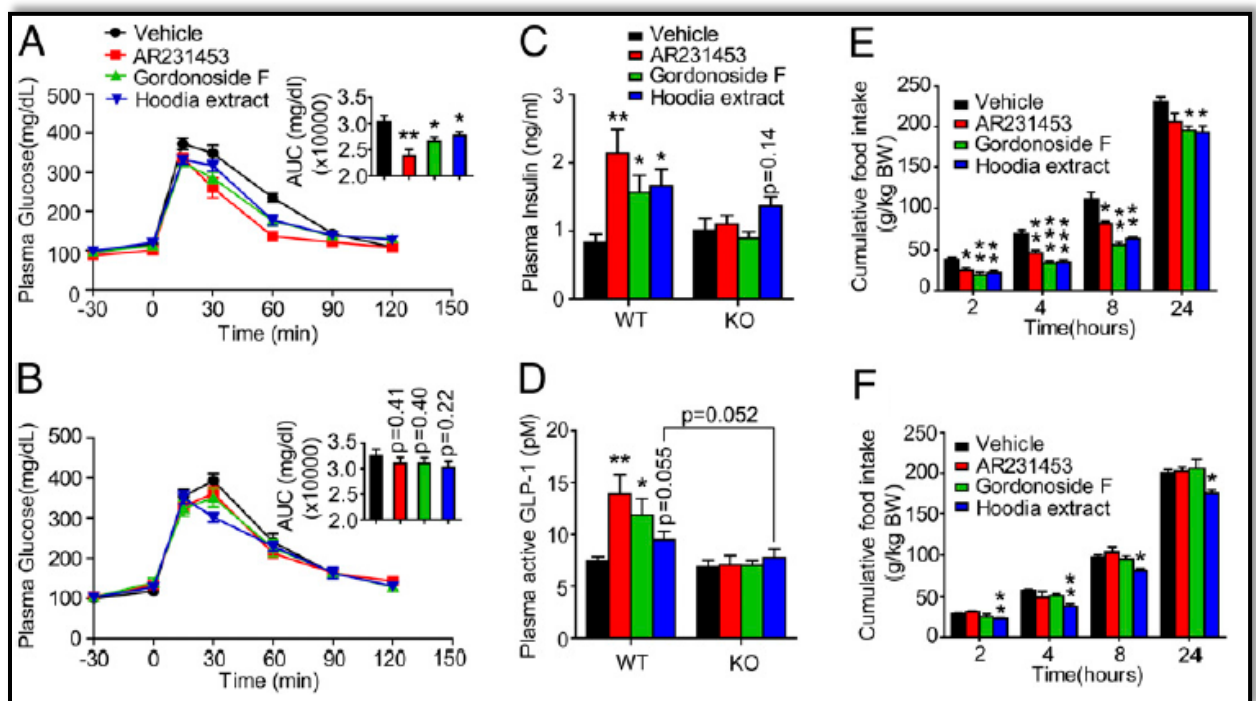


Figura 8. Comparación de los efectos del Gordonósido F, AR231453 y extracto de *Hoodia* (Zhang, 2014).

FARMACOCINÉTICA

Por hidrólisis ácida y/o enzimática de P57 se obtiene la hoodigogenina A, su aglicona.

Parece ser que la hidrólisis de P57 tiene lugar en los fluidos del tracto gastrointestinal, por lo que es importante un estudio de las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos (Vermaak et al., 2011a).

Por un lado, se ha documentado que los aglicanos se absorben más fácilmente que los glicósidos. Esto se debe a que los aglicones son principalmente hidrofóbicos, por lo que pueden atravesar las membranas biológicas de forma pasiva. Por el contrario, la escasa difusión de los glicósidos se debe a su unión con los azúcares, lo que produce un incremento de su solubilidad en el agua. Es por esto por lo que para que los glicósidos puedan ser absorbidos es necesario que existan mecanismos específicos de transporte activo o bien que se produzca la hidrólisis de los β -glicósidos previa a la absorción de los mismos (Magdula et al. 2010b).

FARMACOCINÉTICA DE LA HOODIGOGENINA A

En el estudio *in vitro* realizado por Magdula et al. (2010b) sobre las propiedades farmacocinéticas tanto de P57 como de la hoodigogenina A, se analizaron tanto la capacidad de estos compuestos para ser absorbidos por células del intestino grueso (empleando como modelo líneas celulares Caco-2) como su facultad para atravesar la barrera hematoencefálica.

En primer lugar se estudió la respuesta de estos compuestos a los fluidos del tubo digestivo. Para ello, los investigadores incubaron tanto a P57 como a la hoodigogenina A en Fluido Gástrico

Time of incubation (min)	P57 glycoside in the incubation mixture ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RD (%) of P57 glycoside	Hoodigogenin A in the incubation mixture ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RD (%) of hoodigogenin A
0	9.3 \pm 0.6	–	9.8 \pm 0.8	–
60	9.0 \pm 0.5	3.2	9.7 \pm 0.6	1.0
120	9.0 \pm 0.6	3.2	9.7 \pm 0.7	1.0
180	8.5 \pm 0.7	8.6	9.7 \pm 0.6	1.0

Data are expressed as mean \pm SEM (n = 3); RD = Relative difference

Tabla 1. Estabilidad de P57 y de la hoodigogenina A en SFG a pH 1,2. (Magdula et al., 2010b).

Time of incubation (min)	P57 glycoside in the incubation mixture ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Appearance of hoodigogenin A (aglycone) with time ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RD (%) of P57 glycoside	Hoodigogenin A in the incubation mixture ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RD (%) of hoodigogenin A
0	10.0 \pm 0.4	0	–	9.7 \pm 0.8	–
15	7.5 \pm 0.6	3.0 \pm 0.2	25	9.6 \pm 0.6	1.0
30	5.5 \pm 0.1	3.3 \pm 0.2	45	9.5 \pm 0.7	2.0
60	0	3.7 \pm 0.3	100	9.5 \pm 0.6	2.0

Data are expressed as mean \pm SEM (n = 3); RD = Relative difference

Tabla 2. Estabilidad de P57 y de la hoodigogenina A en SIF (Magdula et al., 2010b).

Simulado (SGF) Y en Fluido Intestinal Simulado (SIF). Como se observa en la tabla 1, cuando se incubaba P57 en SGF se produce la degradación total del principio activo a favor de la aparición de la hoodigogenina A. Además, cuando se incubaba la aglicona en el mismo medio, parece presentar una estabilidad mayor ya que apenas se produce degradación de la misma.

Por otro lado, en la tabla 2 observamos que la estabilidad de P57 en SIF es mucho mayor, puesto que para el mismo tiempo de incubación en SIF sólo se produce su degradación en un 3.2%, alcanzando su máximo a las 3 horas con un porcentaje de degradación del 8.6%. La hoodigogenina parece tener aún mayor estabilidad en SIF donde sólo se degrada un 1%.

En segundo lugar, se midió la capacidad de la hoodigogenina A para atravesar las membranas biológicas.

Las células Caco-2 son células tumorales del intestino grueso y fueron empleadas en este estudio para analizar si la aglicona puede ser absorbida por el epitelio intestinal. Los datos obtenidos (tabla 3) indican que la hoodigogenina A es un compuesto altamente soluble y difusible en comparación con el propranolol (un compuesto con alta solubilidad y permeabilidad) y con el atenolol (alta solubilidad pero baja permeabilidad), así como que se produce un transporte bidireccional de la hoodigogenina A a través de las células Caco-2 después de dos horas de cultivo, por lo que en teoría puede ser absorbido por las células del intestino.

Mediante la incubación de la hoodigogenina A en un cultivo de células MDR1-MDCK, las cuales presentan propiedades similares a la barrera hematoencefálica, se ha podido observar que esta aglicona presenta una permeabilidad aparente (P_{app}) bastante similar a la de la cafeína (tabla 4). Se

Compound and concentration	$P_{app} \times 10^{-6}$ cm/sec		Efflux ratio
	A-B	B-A	
Hoodigogenin A 50 μ M	32.7 \pm 3.1	30.7 \pm 4.16	0.9
Hoodigogenin A 100 μ M	33.1 \pm 4.7	30.0 \pm 4.3	0.9
Hoodigogenin A 200 μ M	33.8 \pm 4.6	30.1 \pm 3.5	0.9
Propranolol 200 μ M	34.5 \pm 2.1	32.1 \pm 2.2	0.9
Atenolol 200 μ M	1.8 \pm 0.1	1.9 \pm 0.2	1.0

Transport of hoodigogenin A was observed across Caco-2 cell monolayers for 2 hours in absorptive (A-B) and secretory (B-A) directions as described in Materials and Methods. Data are expressed as mean \pm SEM (n = 3). P_{app} values in the secretory direction were compared with P_{app} values in the absorptive direction by Student's t-test. $P > 0.05$, not significant compared with propranolol. Efflux ratio = $P_{app} B-A / P_{app} A-B$

Tabla 3. Permeabilidad y relación de eflujo de la hoodigogenina A a través de las células Caco-2 (Magdula et al., 2010b).

Compound and concentration	$P_{app} \times 10^{-6}$ cm/sec		Efflux ratio
	A-B	B-A	
Hoodigogenin A 50 μ M	22.3 \pm 2.6	22.2 \pm 2.6	1.0
Hoodigogenin A 100 μ M	22.7 \pm 3.0	22.6 \pm 2.8	1.0
Hoodigogenin A 200 μ M	22.4 \pm 2.4	22.2 \pm 2.8	1.0
Caffeine 5 μ M	19.6 \pm 2.7	19.9 \pm 3.7	1.0
Atenolol 200 μ M	0.2 \pm 0.002	0.5 \pm 0.001	1.9

Transport of hoodigogenin A was observed across MDR1-MDCK cell monolayers for 2 hours in absorptive (A-B) and secretory (B-A) directions as described in Materials and Methods. Data are expressed as mean \pm SEM (n = 3). P_{app} values in the secretory direction were compared with P_{app} values in the absorptive direction by Student's t-test. $P > 0.05$, not significant compared with caffeine. Efflux ratio = $P_{app} B-A / P_{app} A-B$

Tabla 4. Permeabilidad y relación de eflujo de la hoodigogenina A a través de las células MDR1-MDCK (Magdula et al., 2010b).

ha descrito que los compuestos que presentan una P_{app} inferior a 1×10^{-6} cm/sec no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que los que presentan valores superiores a 3×10^{-6} cm/sec en el modelo MDR1-MDCK la atraviesan eficazmente. Puesto que los valores de la hoodigogenina A están comprendidos en torno a los 22×10^{-6}

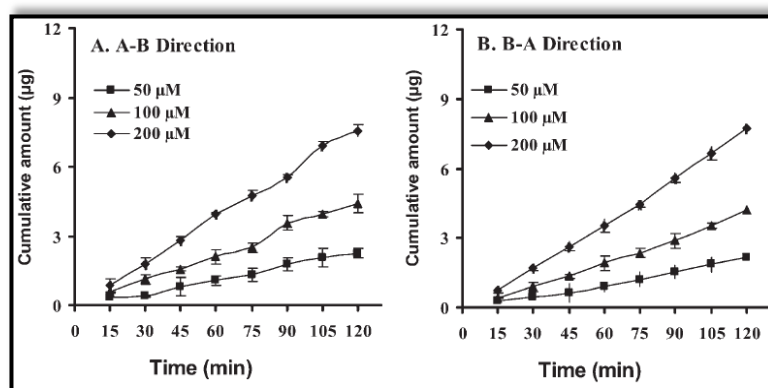


Figura 9. Cantidad de hoodigogenina A acumulada tras atravesar las células MDR1-MDCK (Magdula et al., 2010b).

cm/sec, parece factible que esta aglicona sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, tal y como se muestra en la figura 9, la cantidad de hoodigogenina A acumulada que atraviesa estas células se incrementa de forma lineal con el tiempo, indicando que se produce un proceso de difusión pasiva de la hoodigogenina A a través de las células MDR1-MDCK.

FARMACOCINÉTICA DE P57

El estudio de la capacidad de P57 de ser transportado a través del células Caco-2 a tres concentraciones diferentes (50, 100 y 200 µM) ha revelado que se produce entre un 1,7 y 1,9 % de transporte desde la cara apical a la basolateral (dirección absorbiva) sin poderse medir el transporte a 50 µM. Por el contrario, el flujo en la dirección opuesta (desde la cara basolateral a la apical o dirección secretora) muestra porcentajes de transporte de entre el 6,7 y el 18,7%, indicando un importante eflujo de P57 producido por los transportadores de membrana activos.

Además, empleando inhibidores de la glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras asociadas a la resistencia a fármacos (transportadores secretores de membrana) también se observó un incremento en la absorción de P57, por lo que en principio sería un sustrato de estas proteínas (Vermaak et al., 2011a).

Estos resultados se han visto verificados posteriormente por el experimento de Vermaak et al. (2011b). Aquí se analizó la permeabilidad tanto de P57 purificado como en forma de extracto crudo, a través de tejido intestinal y bucal porcino.

Como se muestra en la figura 10, el transporte de P57 a través de las células intestinales es mucho mayor en la dirección secretora ($P_{app} = 0.059 \times 10^{-6}$ cm/s) que en la absorbiva ($P_{app} = 0.022 \times 10^{-6}$

cm/s), indicando también que P57 es expulsado por medio de transportadores intestinales. Sin embargo, es importante destacar que, en las mismas condiciones, el extracto crudo de *Hoodia gordonii* mostró una permeabilidad mucho mayor que el compuesto puro, siendo ligeramente mayor en la dirección absorbente. Esto hace pensar que la compleja composición química del extracto puede afectar al transporte de P57, tanto por medio de la inhibición de los transportadores de eflujo, como cambiando la solubilidad y la permeabilidad de P57 en las membranas biológicas.

Por otro lado, en un medio SIF, el coeficiente de permeabilidad aparente del extracto crudo se redujo tanto en la dirección absorbente como en la dirección secretora (Fig. 10), aunque esta última fue ligeramente mayor que el transporte absorbente.

Los autores del artículo consideran que la reducción de la permeabilidad del extracto en SIF puede ser debido a la pérdida de estabilidad de P57 puro en medio SIF que describieron Magdula et al. (2010b), donde se produjo la degradación del 8.6% del principio activo después de 180 minutos en medio SIF.

En este estudio, el transporte bucal de P57 puro, tanto en tampón como en saliva, no produjo valores suficientes para ser analizados. Sin embargo, el extracto crudo disuelto en el buffer produjo un P_{app} de 19.149×10^{-6} cm/s, indicando que los compuestos del extracto crudo mejoran el transporte de P57 a través de los tejidos de la boca. Cabe destacar que el transporte fue significativamente mayor al disolver el extracto crudo en saliva artificial (P_{app} de 19.149×10^{-6} cm/s), tal y como se refleja en la figura 11.

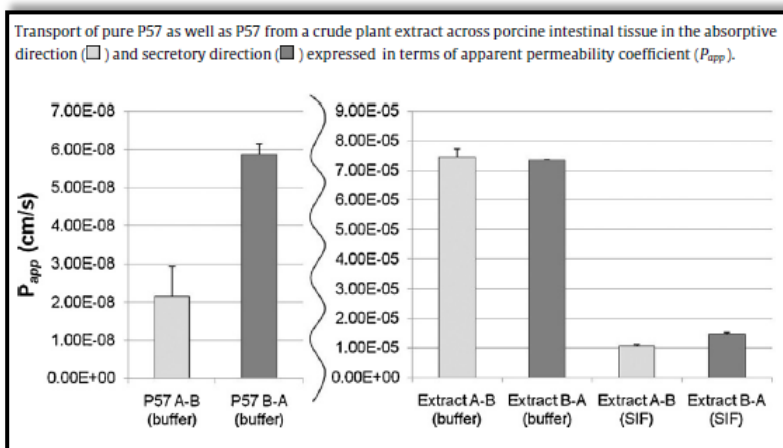


Figura 10. Transporte de P57 y del extracto crudo a través de epitelio intestinal porcino (Vermaak et al., 2011b).

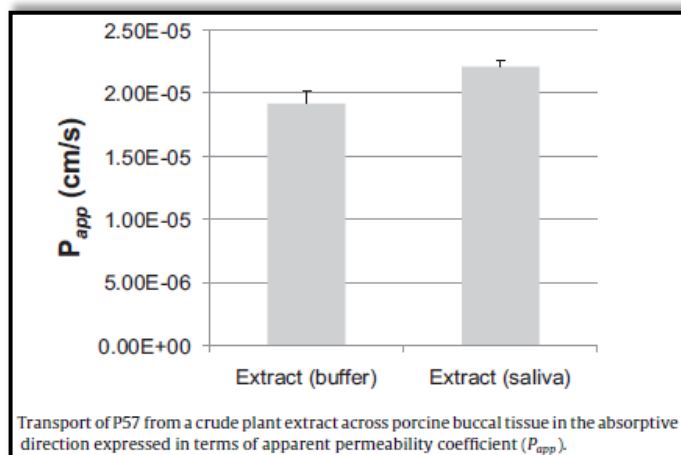


Figura 11. Transporte del extracto crudo a través de epitelio bucal porcino (Vermaak et al., 2011b).

DISTRIBUCIÓN EN LOS TEJIDOS

Para estudiar la distribución y la disponibilidad de P57 en los tejidos, Magdula et al. (2010a) administraron P57 puro en ratones hembra CD1, vía intravenosa (IV) y en dosis únicas de 25 mg/Kg de peso, así como extracto crudo de *Hoodia gordonii*, vía oral (PO) y a dosis equiparables a las de IV.

La concentración sanguínea de P57 se redujo con el tiempo y desapareció completamente de la misma tras 8 horas de la administración intravenosa. En el caso de la administración oral del extracto también se produjo una reducción de la concentración de P57, habiendo sido completamente metabolizado a las 24 horas y con una vida media de 2,81 horas frente a las 2,43 horas del compuesto puro (Fig. 12).

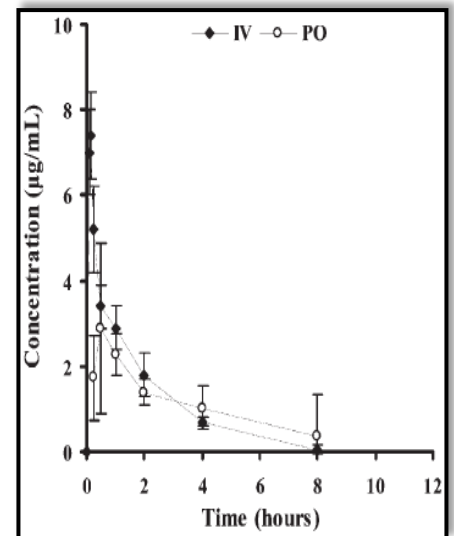


Figura 12. Concentración de P57 en sangre tras la administración IV y PO (Magdula et al., 2010a).

Por otro lado, también se midió la concentración de P57 en los principales órganos. Tras la administración intravenosa, la concentración en el riñón fue superior a la del hígado, y esta a su vez fue mayor que la del cerebro (Fig. 13). Por el contrario, tras la administración oral, la concentración en el riñón y en el hígado disminuyó en comparación con IV; la máxima concentración se detectó en el intestino, mientras que no se encontró P57 en el cerebro.

Tras la administración intravenosa, el principio activo ya se había metabolizado completamente en el cerebro a los 30 minutos, así como a las 2 y las 4 horas en el hígado y en el riñón. Por el contrario, transcurridas 4 horas desde la administración oral, el P57 había sido eliminado de todos los tejidos.

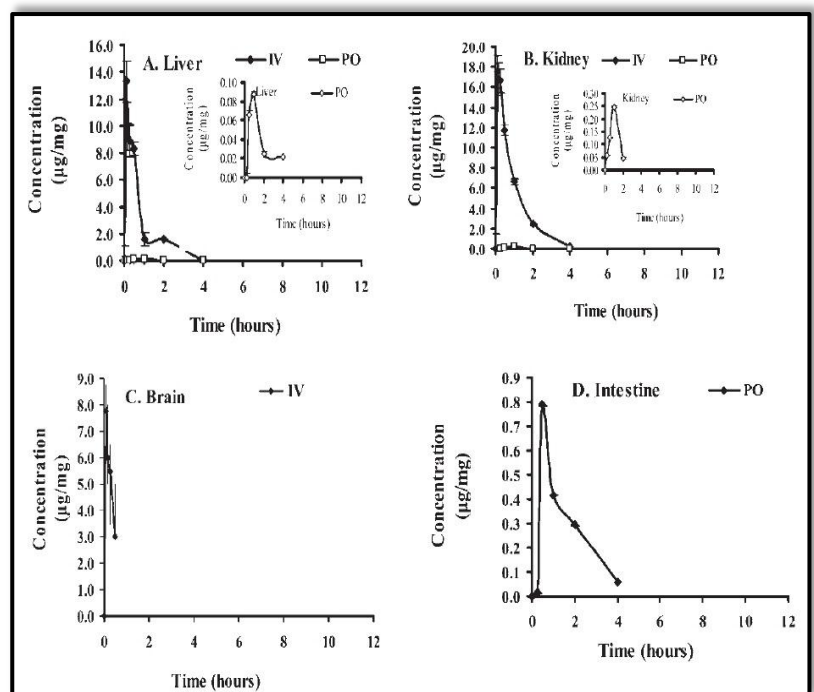
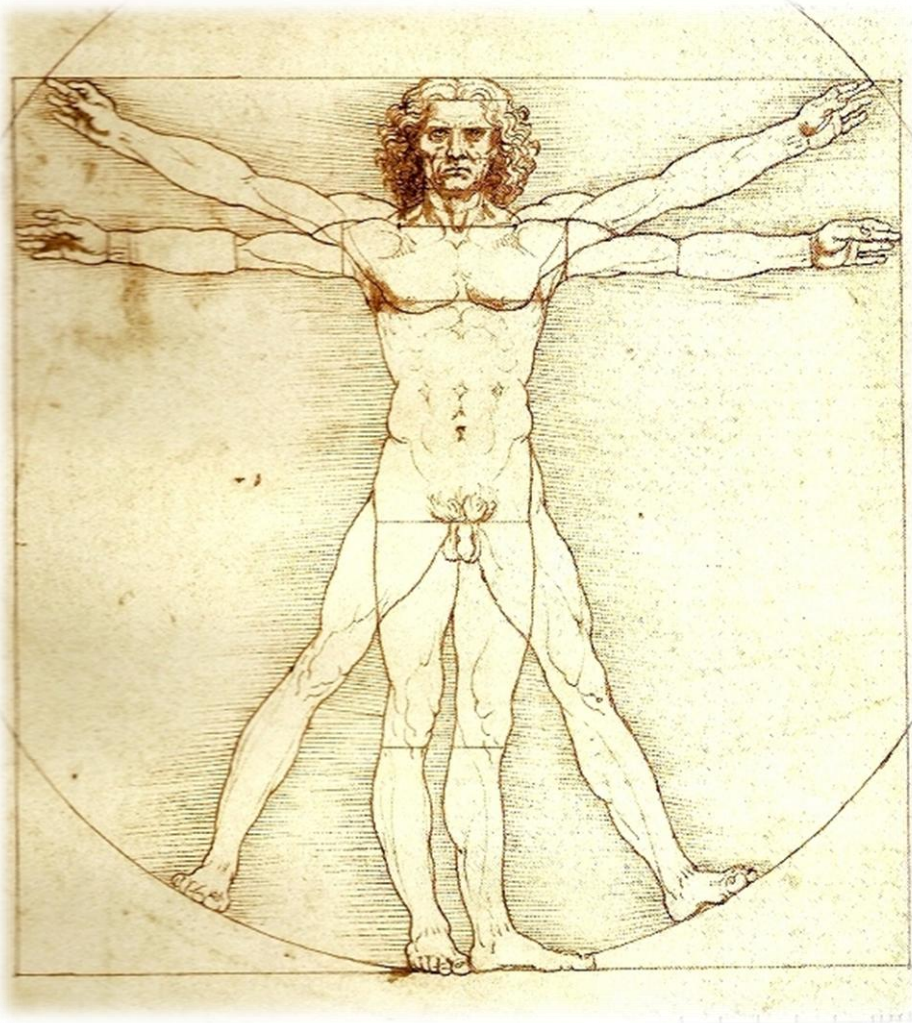


Figura 13. Concentración de P57 en diversos tejidos tras la administración IV de P57 purificado (25mg/Kg) y la administración PO del extracto de *Hoodia gordonii* (dosis equivalentes a 25mg/Kg de P57) en ratón (Magdula et al., 2010a).

APARTADO IV:

EFFECTOS EN EL ORGANISMO



EFFECTOS EN LA INGESTA DE ALIMENTO Y EN LA PÉRDIDA DE PESO

Uno de los estudios más citados en relación con el efecto supresor del apetito de *Hoodia gordonii* es el artículo de Van Heerden et al. (2007). En este trabajo, se administró P57 a ratas Wistar hembra en 5 concentraciones diferentes (6,25, 12,5, 25, 37,5 y 50 mg/Kg de peso corporal) durante 3 días, con volumen de administración constante de 1 mL/Kg., y se utilizó un grupo control a la que solamente se le suministró el vehículo en el que se disolvió el compuesto. Tanto el peso como la ingesta de agua y comida de las ratas habían sido medidos 8 días antes del inicio del estudio y se continuaron midiendo hasta el día 8.

Como se observa en las tablas 5 y 6, se produjo una reducción en la ganancia de peso corporal, así como en la ingesta de alimento durante los 3 días en que se suministró el compuesto, incluso con las dosis más bajas. No se produjo ningún efecto dependiente de la dosis sobre la ingesta de agua.

Effect of compound 1 on food and water consumption in rats								
Oral treatment (mg/kg/day) ^a	Food consumption (g)							
	Day -7 to -1 (mean/day)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5 ^b	Day 6 ^b	Day 7 ^b
Vehicle	22.55	20.84	20.78	19.30	28.42	21.81	21.81	21.81
6.25	20.00	10.19	8.84	8.67	11.76	19.24	19.24	19.24
12.50	20.45	10.77	5.83	8.12	10.85	14.14	14.14	14.14
25.00	21.63	9.38	7.81	8.37	11.26	12.00	12.00	12.00
37.50	22.12	9.70	7.59	8.36	11.71	14.36	14.36	14.36
50.00	21.61	10.25	7.45	9.94	10.85	12.57	12.57	12.57
	Water consumption (g)							
	Day-7 to -1 (mean/day)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Vehicle	29.01	26.90	27.70	27.98	27.53	35.38	35.38	35.38
6.25	23.26	56.15	55.06	38.22	30.44	30.76	30.76	30.76
12.50	24.55	45.72	34.35	26.97	42.57	37.71	37.71	37.71
25.00	33.24	21.53	33.57	32.16	37.39	34.12	34.12	34.12
37.50	24.96	32.92	23.79	24.63	39.19	38.78	38.78	38.78
50.00	30.73	49.30	30.96	38.53	41.99	45.94	45.94	45.94

^a Rats received three treatments (day 1, 2 and 3)
^b Mean value calculated for 3 days (weekend).

Tabla 5. Efecto de P57 en la ingesta de alimento y de agua en las ratas (Van Heerden et al., 2007).

Effect of compound 1 on body mass in rats						
Oral treatment (mg/kg/day) ^a	Body mass (g)					
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 8
Vehicle	156.2	159.0	163.2	163.9	171.8	175.3
6.25	156.0	153.2	150.3	147.4	147.0	165.8
12.50	158.7	157.1	158.3	149.2	151.1	156.7
25.00	160.9	159.0	154.4	155.1	154.8	157.5
37.50	153.9	154.3	150.5	146.2	149.8	157.3
50.00	160.5	157.3	154.1	155.1	152.5	157.4

^a Rats received three treatments (day 1, 2 and 3).

Tabla 6. Efecto de P57 en el peso corporal de las ratas (Van Heerden et al., 2007).

Al comparar, en el mismo estudio, el efecto de P57 con fenfluramina, un compuesto conocido por tener propiedades supresoras del apetito, se observó que el glicósido produjo una reducción de la ingesta del alimento durante el estudio, junto a una reducción del incremento de la masa corporal durante un periodo de 5 días. Por el contrario, la fenfluramina produjo una pequeña reducción de la ingesta de alimento, así como un incremento en la ganancia de peso en relación con el glicósido (tablas 7 y 8).

Effect of compound 1 and fenfluramine on food and water consumption in rats									
Oral treatment (mg/kg/day) ^a	Food consumption (g)								
	Day-1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
Vehicle	22.2 ± 1.7	19.3 ± 2.2	20.5 ± 2.8	19.6 ± 1.7	21.8 ± 3.1	21.6 ± 2.3	22.6 ± 3.2	22.3 ± 2.5	20.2 ± 3.1
Compound 1 (30 mg/kg/day)	22.6 ± 4.3	10.1*** pm 1.9	6.2*** ± 1.1	7.7*** ± 1.6	10.2*** ± 2.6	12.5*** ± 5.3	14.8** ± 5.6	16.8* ± 6.6	18.3 ± 6.4
Fenfluramine (15 mg/kg/day)	23.0 ± 3.8	7.4*** ± 3.5	14.4*** ± 1.0	15.6*** ± 0.6	22.3 ± 1.5	23.1 ± 2.3	24.0 ± 4.0	22.0 ± 1.6	20.6 ± 1.8
	Water consumption (g)								
	Day-1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
Vehicle	28.4 ± 1.6	28.6 ± 3.8	26.8 ± 3.5	31.3 ± 4.9	25.3 ± 2.8	28.4 ± 2.2	25.8 ± 3.8	30.3 ± 6.6	29.9 ± 6.3
Compound 1 (30 mg/kg/day)	30.4 ± 7.4	27.3 ± 5.4	27.8 ± 7.5	30.0 ± 4.1	27.9 ± 10.0	30.2 ± 11.5	26.0 ± 7.8	30.5 ± 8.6	34.5 ± 10.0
Fenfluramine (15 mg/kg/day)	31.2 ± 5.0	24.1 ± 4.2	28.1 ± 4.1	38.0 ± 9.0	34.2* ± 4.7	33.7 ± 2.8	32.2 ± 4.5	36.6 ± 7.0	32.7 ± 6.8

Significance of difference using Student's 't-test': **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001.
^a Rats received three treatments (day 1, 2 and 3).

Tabla 7. Efecto de P57 y de la fenfluramina en la ingesta de alimento y agua en las ratas (Van Heerden et al., 2007).

Effects of compound 1 and fenfluramine on body mass in rats							
Oral treatment (mg/kg/day) ^a	Group mean bodyweight (g)						
	Day-7	Day-5	Day-3	Day 1	Day 3	Day 5	Day 8
Vehicle	146 ± 8.4	147 ± 9.0	155 ± 9.8	166 ± 9.5	172 ± 12.1	178 ± 11.0	190 ± 13.6
Compound 1(30 mg/kg/day)	145 ± 9.9	150 ± 11.1	155 ± 15.4	167 ± 16.2	161 ± 11.8	158** ± 11.1	167* ± 17.3
Fenfluramine(15 mg/kg/day)	143 ± 9.5	143 ± 9.9	151 ± 10.2	161 ± 13.3	157* ± 10.5	165 ± 11.8	177 ± 11.3

Significance of difference using Student's 't-test': **P* < 0.05; ***P* < 0.01.
^a Rats received three treatments (day 1, 2 and 3).

Tabla 8. Efecto de P57 y de la fenfluramina en la masa corporal de las ratas (Van Heerden et al., 2007).

Aunque en algunos estudios si se han comprobado estos efectos (MacLean y Luo, 2004; Dent et al., 2012; Jain y Singh, 2013; Smith y Krygsman, 2014), en otros no se ha podido demostrar que P57 produzca efectos significativos como supresor del apetito y/o que reduzca la ganancia de peso o incluso provoque pérdida de masa corporal (Jain y Sing, 2014; Blom et al., 2011).

FISIOLOGÍA DEL CONTROL DEL APETITO

Tal y como se ha explicado antes, parece ser que la hoodigogenina A, la aglicona de P57, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Magdula et al., 2010b) e incluso se ha encontrado en el cerebro de ratones tras administrarles P57 puro de forma intravenosa.

Aunque la fisiología del apetito es muy compleja, parece ser que el control del apetito está regulado a nivel del sistema nervioso central, principalmente por el hipotálamo. El **área hipotalámica lateral** parece ser el principal centro inductor del apetito, mientras que los **núcleos ventromediales** son los responsables de la sensación de saciedad. Cuando estos últimos se activan, ejercen un efecto inhibitorio de la actividad sobre los centros del apetito; de esta forma la sensación de saciedad supera a la del hambre.

Otros núcleos hipotalámicos implicados en la ingestión de alimentos son los **núcleos paraventriculares** (como centros reductores del apetito), los **núcleos dorsomediales** (como inductores del apetito) y muy especialmente el **núcleo arqueado**, donde convergen numerosas hormonas liberadas desde el sistema digestivo y el tejido adiposo para regular el apetito.

Durante los periodos de ayuno, desde el estómago se secreta la hormona orexígena (o inductora del apetito) **grelina**, la cual va a actuar sobre el núcleo arqueado para inducir la ingesta de alimento. Por el contrario, poco después de comer, se produce la liberación de las hormonas anorexígenas (o supresoras del apetito) insulina, colecistocinina (CCK) o leptina (Guyton y Hall, 2011).

La **CCK** se secreta desde las células enteroendocrinas de la mucosa duodenal tras la ingestión de grasas y proteínas y aunque pasa a la sangre y desde allí influye de múltiples formas sobre las funciones gastrointestinales, actúa principalmente sobre las terminaciones aferentes del nervio vago para enviar un mensaje de saciedad al núcleo del tracto solitario (González-Jiménez y Río-Valle, 2012).

La **leptina** se sintetiza en cantidades crecientes desde los adipocitos a medida que estos aumentan de tamaño al cargarse de ácidos grasos (Guyton y Hall, 2011). Es secretada a sangre y, tras atravesar la barrera hematoencefálica, actúa sobre el núcleo arqueado para saciar el apetito, aunque también tiene efectos sobre los paraventriculares y dorsomediales (Sobrino Crespo et al., 2014).

La **insulina** se sintetiza desde las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas en relación directa con la cantidad de insulina y de grasas que hay en el cuerpo (González-Jiménez y Río-Valle,

2012). También atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre los núcleos paraventriculares, ventromediales y sobre el núcleo arqueado (Sobrino Crespo et al., 2014).

En el núcleo arqueado encontramos dos tipos de neuronas muy importantes en el control del apetito:

- **Neuronas orexígenas:** Son las responsables de la síntesis de las sustancias orexígenas **neuropéptido Y (NPY)** y **proteína relacionada con agutí (AGRP)**.
- **Neuronas anorexígenas:** Son las responsables de la síntesis las sustancias anorexígenas **neuropéptido proopiomelanocortina (POMC)** y **hormona estimulante α de los melanocitos (α -MSH)**.

Las hormonas insulina, leptina y CCK son las responsables de promover la síntesis de POMC y α -MSH después de haber comido, al mismo tiempo que reducen la síntesis de AGRP y NPY. Por otro lado, la grelina es la principal hormona responsable de inducir la síntesis de AGRP y NPY desde las neuronas orexígenas en momentos de ayuno (Guyton y Hall, 2011).

Como se observa en la figura 14, α -MSH actúa sobre los receptores melanocortínicos (MCR-3 y MCR-4) de los núcleos paraventriculares, activándolos y produciendo el consiguiente efecto saciante en el individuo. La AGRP actúa como antagonista de MCR-3 y MCR-4, compitiendo por α -MSH por el sitio de unión y estimulando la ingesta de alimento (González-Jiménez y Río-Valle, 2012; Guyton y Hall, 2011).

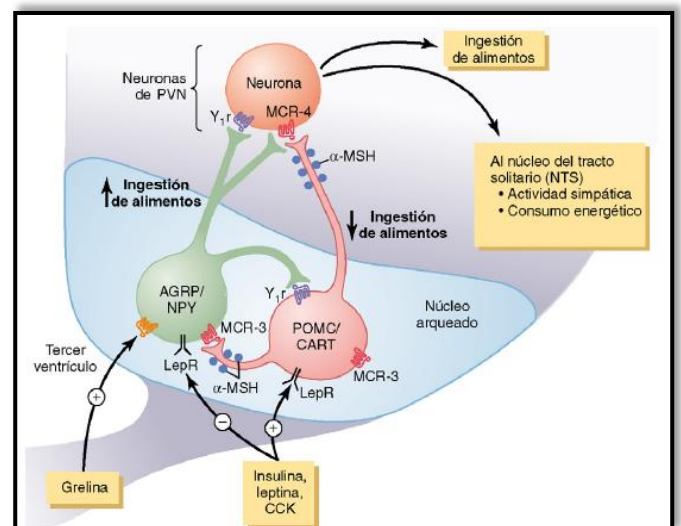


Figura 14. Control del equilibrio energético por los dos tipos de neuronas de los núcleos arqueados (Guyton y Hall, 2011).

Por tanto, aunque es el hipotálamo el que, en última instancia, controla la regulación del apetito, muchas hormonas relacionadas con la alimentación (incluso muchas más de las citadas aquí) son capaces de actuar sobre el hipotálamo, indicándole la cantidad de energía que tiene el organismo e iniciando o suprimiendo la sensación de hambre. Como se explicará en los próximos apartados, el principio activo de *Hoodia gordonii* parece ser capaz de alterar los niveles energéticos de las neuronas del hipotálamo, así como los niveles de hormonas en el cuerpo, promoviendo un aumento de las hormonas anorexígenas y reduciendo la secreción de las hormonas orexígenas.

EFFECTOS SOBRE LOS NIVELES ENERGÉTICOS

Uno de los estudios más citados sobre los efectos de P57 sobre el metabolismo es el realizado por MacLean y Luo (2004). Debido a la especial estructura del principio activo, los autores consideraron que P57 podía actuar sobre receptores específicos de glicósidos cardiotónicos. Aunque esta actividad ha sido comprobada con posterioridad (Roza et al., 2013), los autores de este artículo emplearon un compuesto denominado ouabaina (un glicósido cardiaco empleado como fármaco para inhibir la bomba Na^+/K^+ ATP-asa cardiaca y producir un aumento de la fuerza de contracción del corazón) para averiguar si P57 era capaz de competir con este fármaco por su sitio de unión. No sólo no se observó que P57 compitiera con la ouabaina, sino que además se vio que en todos los cultivos celulares P57 fue capaz de suprimir el efecto inhibitorio de la Ouabaina sobre la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATP-asa .

Aunque podía haber muchas explicaciones para esto, los autores sospechaban que este efecto inhibitorio no se debía a ningún tipo de acción de P57 sobre la Ouabaina, sino que P57 podía estar incrementando la actividad de la bomba mediante el aumento de ATP de las neuronas, ya que es conocido que la actividad de esta bomba se ve modificada por la disponibilidad de ATP. Por tanto, realizaron una serie de experimentos para determinar si esto era verdad.

En primer lugar, los autores incubaron los tejidos neuronales obtenidos a partir de ratas con ouabaina y con P57. Como se muestra en la figura 15, la ouabaina no produjo ningún efecto por sí misma, mientras que en los cultivos con 5000 nM de P57 se produjo un incremento del ATP intracelular de hasta el doble que el control.

Después analizaron las posibles diferencias que podía haber en la concentración de ATP en las neuronas hipotalámicas de dos grupos de ratas, uno mantenido con una dieta normal y el otro con una dieta hipocalórica. Como vemos en la figura 16, la concentración de ATP se redujo tanto en el hipotálamo como en el hígado después de estar 4 días con una dieta hipocalórica.

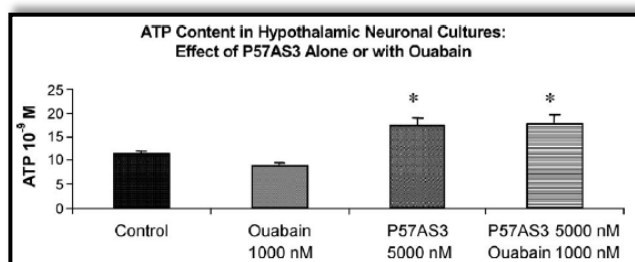


Figura 15. Efectos de P57 y de la Oubaina en cultivos neuronales de ratas (MacLean y Luo, 2004).

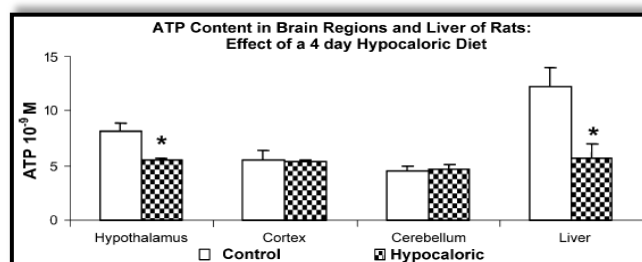


Figura 16. Efectos en el contenido de ATP en ratas tras 4 días con una dieta hipocalorica (MacLean y Luo, 2004).

Por último, analizaron los efectos de la administración intracerebroventricular (I.C.V.) de P57 tanto en ratas con una alimentación normal como en ratas con una dieta hipocalórica. En el primer grupo se produjo un incremento del contenido de ATP, medido 24 horas después de la inyección I.C.V. de 40 nmol de P57, hasta casi duplicar los niveles del control (fig. 17). En las ratas con una dieta hipocalórica, la misma concentración de P57 inyectada vía I.C.V. permitió alcanzar valores similares de ATP a los del grupo control, mientras que las inyecciones de DMSO (el disolvente orgánico empleado para diluir P57 en las inyecciones I.C.V.) no produjeron ningún efecto en el contenido de ATP (Fig. 18).

Los autores apuntan a que el incremento de ATP producido por el principio activo de *Hoodia gordonii*, el cual sería responsable de la supresión de la actividad inhibitoria de la oubaina sobre la bomba Na^+/K^+ ATP-asa, podría ser interpretado por las neuronas del hipotálamo como una señal de saciedad energética que contribuiría a regular la ingesta de alimentos, aunque en la actualidad se desconoce cómo P57 puede producir un incremento de ATP.

Aunque en cada núcleo hipotalámico existen muchos tipos diferentes de neuronas, según varios trabajos existen neuronas que miden los niveles de glucosa en el cerebro a través de la disponibilidad de ATP intracelular. Las **neuronas excitadas por glucosa (GE)** se activan cuando la concentración de ATP aumenta como consecuencia de la metabolización de la glucosa y se encontrarían de forma bastante abundante en el hipotálamo ventromedial. Por el contrario, las **neuronas inhibidas por glucosa (GI)** ven reducida su actividad al aumentar la concentración de ATP intracelular y se encuentran principalmente en el hipotálamo lateral, donde más del 80% de las neuronas son directamente inhibidas e hiperpolarizadas por glucosa. Además, en el núcleo arqueado, la glucosa inhibe directamente a las neuronas liberadoras de NPY, mientras que estimula a las POMC (Miki y Seino, 2005; Burdakov et al., 2005).

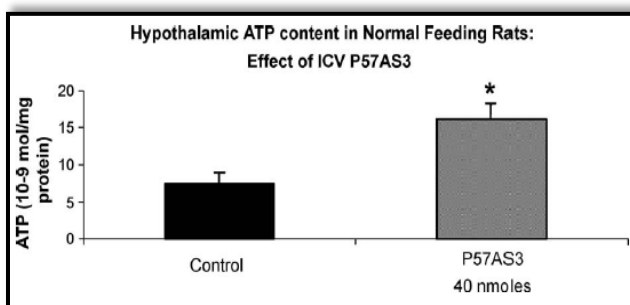


Figura 17. Efectos de P57 en la concentración de ATP en el hipotálamo de ratas con una dieta normal (MacLean y Luo, 2004).

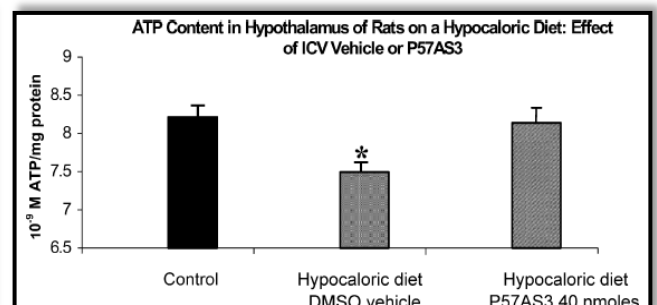


Figura 18. Efectos de P57 en la concentración de ATP en el hipotálamo de ratas con una dieta hipocalórica (MacLean y Luo, 2004).

La forma en que estas neuronas interpretan los niveles de ATP como una señal de saciedad energética no está clara del todo, pero se cree que estarían relacionados los **canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP})**, así como las **proteínas kinasas activadas por AMP (AMPK)** (Burdakov et al., 2005).

Los canales de potasio sensibles a ATP son canales proteicos que permiten el transporte del potasio desde el citosol al medio extracelular y son inhibidos por las altas concentraciones de ATP. Mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha observado que los canales K_{ATP} de las neuronas GE tienen la misma estructura que las de las células β del páncreas (Miki y Seino, 2005). Por lo tanto, se ha pensado que el modelo de sensibilidad a la glucosa en estas neuronas podría ser similar a la de las células del páncreas.

En estas neuronas, la glucosa entraría en las células y sería fosforilada por glucocinasas para acabar generando ATP. El incremento citosólico del balance ATP:ADP es una señal que produce el cierre de los canales de membrana K_{ATP} , produciendo un incremento citosólico del K^+ , causando una despolarización e incrementando su actividad eléctrica (González et al., 2009).

Por otro lado, las neuronas GI han sido mucho menos estudiadas. Las teorías propuestas sobre la sensación metabólica implican una hiperpolarización producida por la bomba Na^+/K^+ -ATPasa dependiente de ATP (ve reducida su actividad al aumentar la concentración de ATP), canales de cloro dependientes de ATP o un papel crítico de las glucocinasas. Sin embargo, no todas las neuronas GS expresan glucocinasas y la estimulación de ATP inducido por lactato no produce los mismos efectos inhibitorios (González et al., 2009).

Es decir, un incremento de ATP producido por la glucosa, o en este caso por P57, produciría una despolarización de las neuronas GE, las cuales se localizan principalmente en el núcleo ventromedial del hipotálamo, conocido por su actividad anorexígena. Por el contrario, ese mismo incremento de ATP produciría una hiperpolarización de las neuronas GI, localizadas en el área lateral del hipotálamo, principal centro orexígeno.

Por tanto, es factible pensar que P57 induce un incremento de la actividad del núcleo ventromedial del hipotálamo, aumentando la sensación de saciedad, al mismo tiempo que reduce la actividad del área lateral del hipotálamo, reduciendo la sensación de apetito.

También se ha descrito otra ruta metabólica de sensibilidad a la glucosa en el hipotálamo. Esta estaría relacionada con AMPK, una enzima regulada por los niveles de AMP/ATP. Se ha descrito que la activación farmacológica de la AMPK revirtió los efectos inhibitorios de la glucosa en las neuronas GI, pero no revirtió el efecto excitatorio en las neuronas GE, mientras que la inhibición de AMPK suprime la actividad de las neuronas GI y su habilidad para ser estimulada por bajas concentraciones de glucosa, aunque no tuvo efectos sobre la actividad de las células GE. Estos resultados sugieren que la actividad AMPK tiene un efecto excitatorio únicamente en las neuronas GI, las cuales participarían en las respuestas a la sensibilidad a la glucosa. (González et al., 2009).

Por otro lado, en la bibliografía no parece ser concluyente que P57 sea capaz de incrementar el ATP intracelular. Mientras que Jain y Singh (2013) demostraron que la actividad de la AMPK del hígado y la actividad de la Na⁺/K⁺ ATP-asa del cerebro no sufría cambios en ratas macho Sprague Dawley alimentadas con un extracto de *Hoodia gordonii*, los mismos autores, un año después (Jain y Singh 2014), informaron de un decremento en la actividad de la AMPK del hígado de ratas que tenían una dieta restringida en calorías pero con un suplemento de un extracto de *Hoodia gordonii*, en comparación con el grupo control y con el grupo al que solamente tenía una dieta restringida en calorías (tabla 9). Por tanto, mientras que en el primer artículo no se produjo un incremento de ATP al administrar dosis de 50, 100 y 150 mg/Kg de extracto crudo de *Hoodia gordonii* durante 5 días, la administración de 100 mg/Kg de extracto de *Hoodia gordonii* durante 5 días, en el segundo caso, sí que produjo un incremento de ATP (el cual sería responsable de la reducción de la actividad de la AMPK).

Además, el hecho de que Magdula et al. (2010a) no fuera capaz de detectar la presencia de P57 tras la administración oral del mismo (Fig. 13) y que sea la hoodigogenina A la que es capaz de atravesar los enterocitos tal y como se explicó anteriormente y no P57, hace que la teoría de la acción de P57 por medio del incremento de ATP sea poco probable.

Por último, es importante señalar que, tal y como se muestra en la tabla 9, los niveles de glucosa en sangre parecen disminuir por acción del extracto de *Hoodia gordonii*. Este efecto también ha sido descrito en Jain y Singh (2013), junto con un incremento de los niveles de glucógeno hepáticos y de la actividad de la

Effect on blood glucose, liver glycogen stores, liver CPT-1 activity and AMP kinase.			
Variables	Control	Experimental groups CR	CR + HG
Glucose (mg/dl)	60.18 ± 8.32	52.73 ± 14.05	44.2 ± 5.13 [†]
Glycogen (mg/g wet tissue)	0.469 ± 0.75	0.24 ± 0.20	0.71 ± 0.45
CPT-1 (μmol/min/mg protein)	10.81 ± 4.5	15.73 ± 6.54	12.80 ± 2.43
AMPK (pg/mg protein)	314 ± 54	303 ± 91	153 ± 14 [†]

Expressed as mean ± SD (n = 12).
[†] p < 0.05, C vs CR + HG.

Tabla 9. Efectos de P57 en la actividad AMPK y CPT-1 del hígado, en la concentración sanguínea de glucosa y la de glucógeno en el hígado (Jain y Singh, 2014).

Carnitin-palmitoil transferasa-1 (CPT-1), la cual está implicada en la β -oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias.

El metabolismo lipídico en el hígado es controlado por AMPK, en gran medida a través de la modulación de la **Acetil-CoA Carboxilasa (ACC)**, la cual estimula a la CPT-1 (Jain y Singh, 2014). El incremento de ATP producido por P57 sería el causante de la reducción de la actividad de la AMPK, lo cual a su vez incrementaría la actividad de la ACC y, por consiguiente, la actividad de la CPT-1. Puesto que al incrementarse la actividad de la CPT-1 se está aumentando la β -oxidación de los ácidos grasos, y ya que los niveles de glucógeno también son elevados aunque los de glucosa se vean reducidos, es posible que *Hoodia gordonii* produzca un incremento de la glucogenogénesis y de la β -oxidación de los ácidos grasos.

EFECTOS SOBRE LAS HORMONAS

Parece ser que los extractos de *Hoodia gordonii* producen o estimulan la síntesis de las principales hormonas anorexígenas, como la CCK, la insulina o la leptina, mientras que reducen la secreción de las principales hormonas orexígenas, como la grelina o el neuropéptido Y. Esto se muestra en las tablas 10 y 11, procedentes de los experimentos de Jain y Singh (2013 y 2014).

Appetite regulatory peptides	Experimental groups	
	Control	Treated
Insulin (ng/ml)	0.36 ± 0.05	0.30 ± 0.03
Insulin-like growth factor 1 (ng/ml)	477.50 ± 136.50	371.29 ± 140.12*
Leptin (pg/ml)	839.59 ± 395.16	956.01 ± 549.86
Ghrelin (pg/ml)	1204.58 ± 141.06	1159.00 ± 53.63
CCK (pg/ml)	281.18 ± 16.93	307.83 ± 18.22
Adiponectin (ng/ml)	82.40 ± 56.98	101.81 ± 87.77
Brain serotonin (ng/ml)	1.19 ± 0.14	1.09 ± 0.29
Plasma serotonin (ng/ml)	64.62 ± 26.30	78.10 ± 31.16
Corticosterone (ng/ml)	67.67 ± 11.23	56.70 ± 12.38*
Neuropeptide Y (pg/ml)	1124.41 ± 535.31	605.41 ± 397.81*
Tri-iodothyronine (ng/ml)	0.94 ± 0.16	1.47 ± 0.23*
Thyroxine (ng/ml)	35.75 ± 3.75	40.08 ± 2.57*

Expressed as mean ± SD (n = 6), *p < 0.05 in comparison with control.

Tabla 10. Efecto del extracto crudo de *H. gordonii* sobre diferentes hormonas (Jain y Singh, 2013).

Appetite regulatory peptides	Control	Experimental group CR	CR + HG
Ghrelin (pg/ml)	1204 ± 141	3248 ± 397*	2790 ± 339 ^{#†}
Leptin (pg/ml)	839.59 ± 395.16	ND	121.55 ± 113.75 [†]
Adiponectin (ng/ml)	82.4 ± 56.9	51.7 ± 18.4	94.6 ± 71.7
NPY (pg/ml)	1124 ± 535	1490 ± 251	1369 ± 335
CCK (pg/ml)	281.1 ± 16.9	260.8 ± 54.5	414.1 ± 89.4 ^{#†}
Insulin (ng/ml)	0.36 ± 0.05	0.35 ± 0.03	0.36 ± 0.02
IGF-1 (ng/ml)	477.5 ± 136.5	255.6 ± 49.3*	216.7 ± 140 [†]
Triiodothyronine (ng/ml)	0.94 ± 0.16	0.78 ± 0.53	1.12 ± 0.27
Thyroxine (ng/ml)	35.75 ± 3.75	45.35 ± 4.72 [#]	43.81 ± 4.50 [†]
Corticosterone (ng/ml)	67.6 ± 11.23	64.2 ± 29.25	50.6 ± 7.84
Brain Serotonin (ng/ml)	1.19 ± 0.14	0.54 ± 0.29*	0.50 ± 0.15 [†]
Plasma Serotonin (ng/ml)	64.6 ± 26.34	12.0 ± 3.91*	8.7 ± 4.6 [†]

Expressed as mean ± SD (n = 12). ND = not detected.
 * p < 0.05, C vs CR.
 # p < 0.05, CR vs CR + HG.
 † p < 0.05, C vs CR + HG.

Tabla 11. Efecto del extracto crudo de *H. gordonii* sobre diferentes hormonas (Jain y Singh, 2014).

Es importante destacar que aunque en teoría la secreción de insulina debería incrementarse por efecto de *Hoodia gordonii*, apenas varía en ninguno de los dos experimentos (incluso se ve reducida su concentración en Jain y Sing, 2013). Esto es probable que se deba a la reducción de los niveles de glucosa sanguíneos en los grupos de ratas tratadas con los extractos.

Por otro lado, es importante destacar la fuerte reducción que se produce del neuropéptido Y en el primer trabajo, mientras que los niveles de CCK del grupo en restricción calórica suplementado con el extracto de *Hoodia gordonii* (CR+HG) en Jain y Singh (2014) casi duplican a los del grupo de restricción calórica (CR).

Un estudio muy importante en relación a esto es el llevado a cabo por Le Nevé et al. (2010). En este artículo, los autores demuestran que P57 produce un incremento en la secreción de CCK a través de algunos receptores de la familia **TAS2R**, receptores de la señalización del gusto amargo.

En primer lugar, empleando células CHO-CCK₁R (líneas celulares del ovario de hámster chino que expresan un receptor CCK de tipo 1) se observó un incremento significativo en la secreción de CCK-8S (Fig. 19). La peptona mixta (PEP) fue utilizada como control positivo.

Después, utilizando posteriormente una línea celular HuTu-80, se observó que después de ser expuestas a concentraciones de P57 comprendidas entre 0 y 500 µM durante dos horas se produjo un incremento en la actividad del receptor CCK₁R (Fig. 20) que no mostraba relación clara con la dosis administrada; dosis comprendidas entre 60 y 500 µM provocaron efectos similares en la activación de CCK₁R.

Por último, monitorizando las concentraciones de Ca²⁺ en células HEK 293 expuestas a concentraciones de P57 y su aglicona comprendidas entre 0 y 250 µM, los autores observaron que tanto el compuesto como la aglicona sólo activaron a los receptores TAS2R7 y TAS2R14 de entre 25 receptores diferentes del sabor amargo. Además, TAS2R14 se activó de una forma mucho mayor por la aglicona de P57 que TAS2R7 (Fig. 20), lo cual es importante porque solamente se encontró al receptor TAS2R14 en la línea celular duodenal HuTu-80 EC y en células duodenales normales humanas.

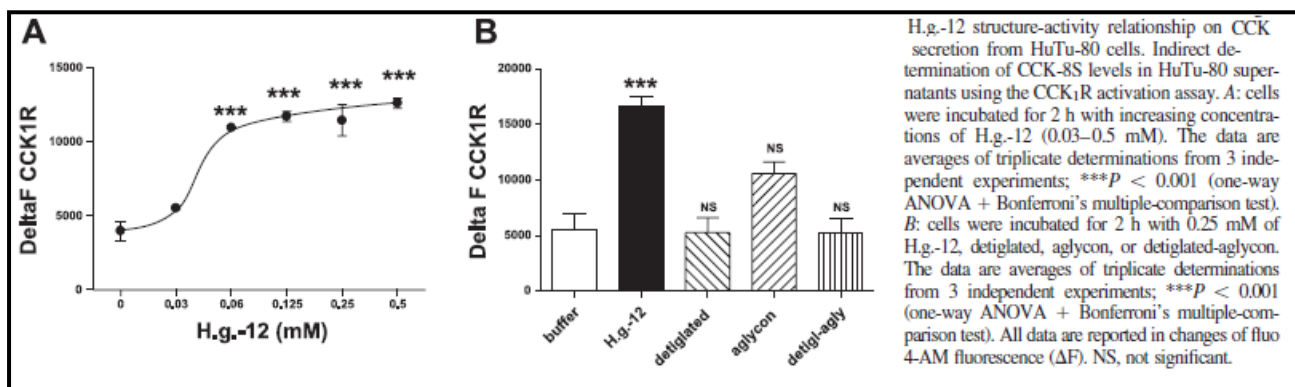


Figura 19. Efectos de P57 en la actividad CCK₁R (Le Nevé et al., 2010).

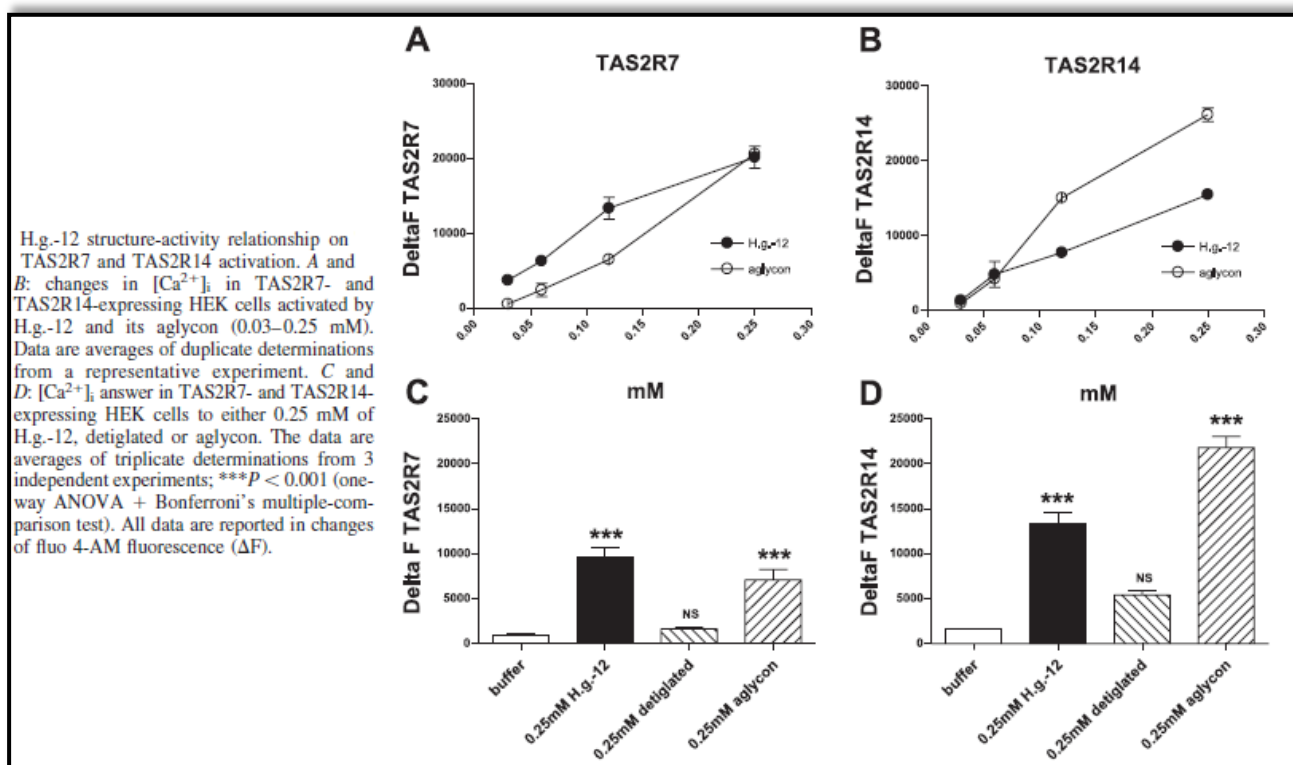
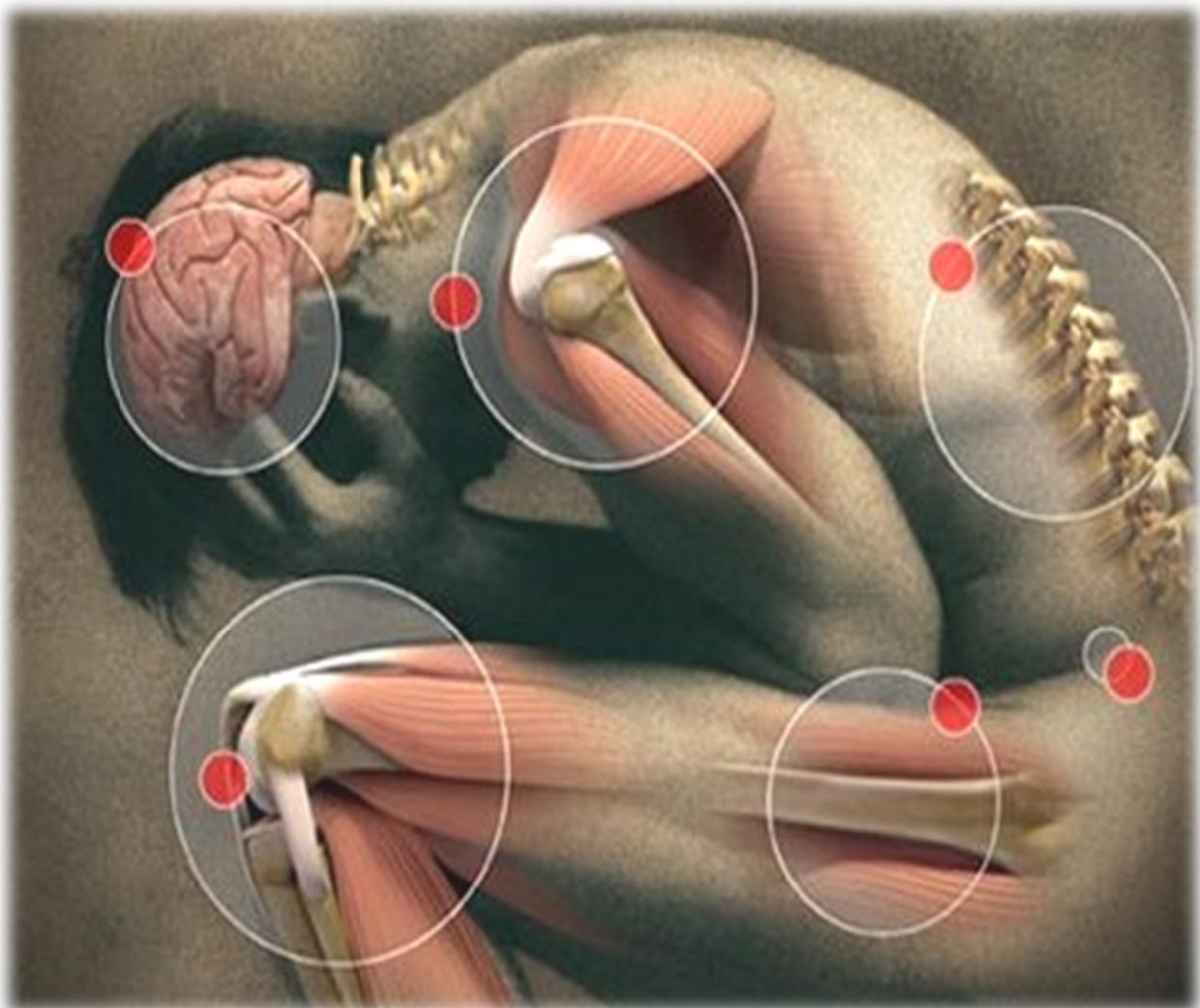


Fig. 20 Efectos de P57 en la actividad de los receptores TAS2R7 y TAS2R14 (Le Nevé et al., 2010).

APARTADO V: EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD



EFECTOS SECUNDARIOS

Se han descrito bastantes efectos adversos en relación con la ingesta de extractos de *Hoodia gordonii*. En el único estudio realizado en humanos (Blom et al., 2011) se administró durante 15 días un extracto purificado de *Hoodia gordonii* a 49 mujeres de entre 28 y 50 años de edad, con un porcentaje de grasa corporal comprendido entre el 25 y el 45%. La dosis se administró en forma de un yogurt bebible que contenía 1110 mg del extracto. Aunque en este estudio el extracto no produjo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con *Hoodia gordonii* sobre la ingesta de alimentos, el peso corporal o el porcentaje de grasa corporal, si son importantes los efectos adversos descritos.

En el grupo tratado con el extracto se informó de un incremento en la **presión arterial sistólica y diastólica** (Fig. 21), en el **intervalo PR** del ciclo cardiaco y en el **ritmo de contracción del ventrículo** en comparación con el grupo control, así como un **incremento del pulso cardiaco** durante el tiempo que duró el tratamiento. También se produjo un incremento en los valores de la **bilirrubina**, la **fosfoatasa alcalina** y del **nitrógeno ureico en sangre** al final del tratamiento, en comparación con el control.

En general, el número de efectos adversos producidos por el tratamiento fueron mayores en el grupo control que en el grupo placebo (208 frente a 69 del grupo control). Entre las más habituales (con una frecuencia superior a 5 incidencias por persona) destacan los trastornos de la sensibilidad de la piel, dolor de cabeza, mareos y vértigos, así como náuseas.

Por otro lado, Dent et al., (2012) reportaron que la ingesta de un extracto de *Hoodia gordonii* en ratones hembra gestantes a dosis comprendidas entre 0 y 50 mg/ Kg/día produjo un decremento

importante en la ganancia de peso (tabla 12), asociado también a una reducción en el peso de las crías.

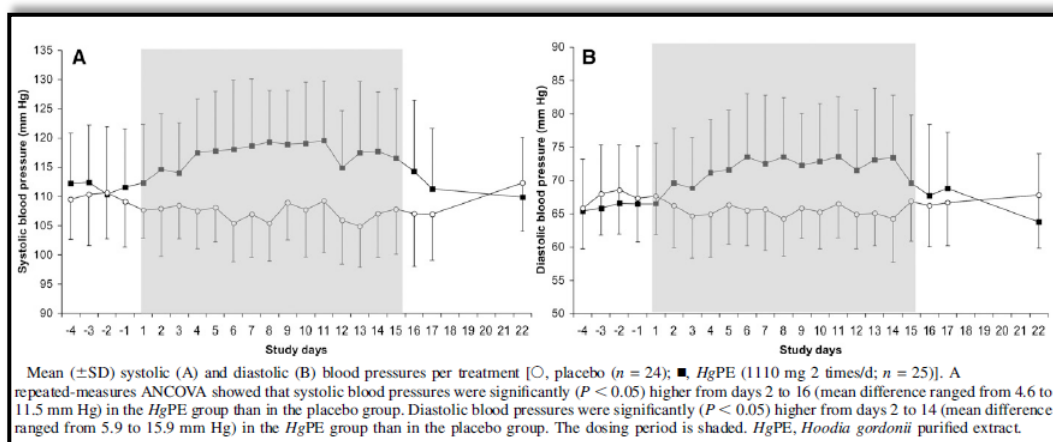


Figura 21. Efectos del extracto de *Hoodia gordonii* sobre la presión sistólica (A) y diastólica (B) (Blom et al., 2010).

Smith and Krygsman (2014) analizaron los efectos de *Hoodia gordonii* tanto en ratas Wistar normales como en obesas, dándoles dosis bajas (80 mg/Kg) y elevadas (160 mg/Kg) de extracto de la planta, así como placebos. Entre los

principales efectos adversos se encontró que las ratas normales perdieron hasta un 35% del

diámetro de las fibras musculares del gemelo, mientras que en las ratas obesas se redujo en torno a un 20% en las dosis bajas y un 30% en dosis altas (Fig. 22). Además, el extracto produjo una reducción en el tamaño de los adipocitos en ambos grupos, así como una hipertrofia del ventrículo izquierdo en todos los animales a los que se les alimentó con el extracto.

También se ha demostrado que tanto P57 como la hoodigogenina A interactúan con la enzima CYP3A4, la cual es la responsable del metabolismo de casi 50% de los medicamentos, por lo que es fácil que interaccione con muchos de estos medicamentos (Vermaak et al., 2011a).

Por otro lado, Roza et al. (2013) empleando tejido uterino (miometrio) de ratas demostraron que un extracto de *Hoodia gordonii* comercializado en forma de spray es capaz de actuar sobre los receptores β -adrenérgicos, responsables de la contracción y la relajación de algunos tejidos como el miometrio o el corazón. Por tanto, los efectos observados sobre el corazón (como en Blom et al, 2011) por extractos *Hoodia gordonii* podrían deberse a esto.

Finalmente, el estudio de Scott et al. (2012) sobre genotoxicidad de los extractos de *Hoodia gordonii* indica que la actividad genotóxica de la planta parece ser baja.

Parameter	Unit	Dose level of <i>Hoodia gordonii</i> extract (mg/kg/day)			
		0	5	15	50
Placental, fetal and maternal organ weights and incidences of runts – group mean values – from a prenatal developmental toxicity study in the mouse.					
<i>Placenta weight</i>					
Male fetuses	g	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0
Female fetuses	g	0.10 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.10 ± 0.0
All fetuses	g	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.11 ± 0.0	0.10 ± 0.0
<i>Fetal weight</i>					
Male fetuses	g	1.38 ± 0.02	1.37 ± 0.03	1.26 ± 0.02*	1.11 ± 0.05 ^d
Female fetuses	g	1.31 ± 0.03	1.31 ± 0.03	1.26 ± 0.04	1.06 ± 0.04 ^d
All fetuses	g	1.35 ± 0.03	1.33 ± 0.03	1.28 ± 0.04	1.10 ± 0.05 ^d
<i>Runts^c</i>					
Male fetuses	%	2/10	12 ^{**} /23	19 [#] /50 ^c	83 [#] /89 [#]
Female fetuses	%	6/25	4/9	13/35	61 [#] /83 [#]
All fetuses	%	4/30	8/23	16 [#] /50	72 [#] /84 [#]
<i>Maternal organ weights</i>					
Gravid uterus	g	22.4 ± 0.7	20.8 ± 0.8	18.3 ± 1.4 ^c	15.7 ± 1.2 ^d
Empty uterus	g	1.5 ± 0.04	1.4 ± 0.05	1.2 ± 0.07 ^c	1.1 ± 0.06 ^d
Ovaries	g	0.04 ± 0.0	0.04 ± 0.0	0.03 ± 0.0	0.03 ± 0.0
Carcass weight ^b	g	36.1 ± 0.3	36.7 ± 0.5	35.7 ± 0.6	31.9 ± 0.7 ^d
Net weight change day 0 ^c	g	7.5 ± 0.5	8.4 ± 0.5	6.7 ± 0.5	2.9 ± 0.6 ^d
Net weight change day 5 ^d	g	5.6 ± 0.4	6.1 ± 0.4	5.2 ± 0.4	1.4 ± 0.6 ^d

± Standard error.
^{*} Significantly different from control at $p < 0.05$.
^{**} Significantly different from control at $p < 0.01$.
[#] Significantly different from control at $p < 0.001$.
^a Runt: mean fetal control weight minus 2 × standard deviation (fetal incidence/litter incidence).
^b Carcass weight = terminal body weight minus gravid uterus weight.
^c Net weight change from day 0 = carcass weight minus body weight on gestation day 0.
^d Net weight change from day 5 = carcass weight minus body weight on gestation day 5.

Tabla 12 Efectos del extracto de *H. gordonii* en ratones en gestación (Dent et al., 2012).

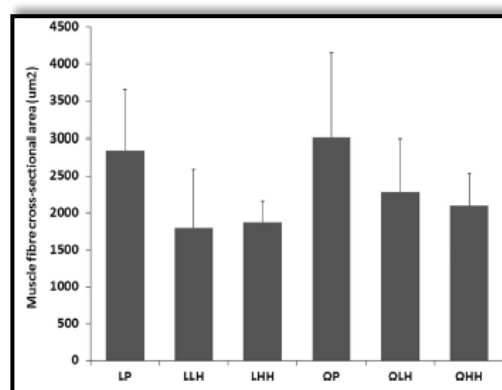


Tabla 13 Efectos del extracto de sobre las fibras del músculo gemelo en ratas delgadas y obesas (Smith y Krygsman., 2014).

APARTADO VI: CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

Hoodia gordonii es una planta del desierto sudafricano a la que se le han atribuido propiedades supresoras del apetito a raíz del uso tradicional que le ha dado la tribu Khoi-San. Aunque en la bibliografía encontramos tanto estudios que han corroborado este efecto, principalmente los de larga duración, como estudios que no han sido capaces de demostrarlo (posiblemente debido a las diversas dosis empleadas y a la duración de los experimentos), parece que hay una cierta tendencia a considerar que produce la supresión del apetito.

P57, uno de los múltiples glicósidos extraídos de esta planta, parece ser el principal responsable de la actividad. Sin embargo, los estudios sobre su farmacocinética revelan que es la hoodigogenina A, su aglicona, la que es absorbida por el epitelio intestinal, por lo que en principio debería ser esta molécula la causante de la reducción en la ingesta de alimentos. Aun así, los diversos estudios realizados parecen demostrar que P57 no es el único glucósido de esta planta con capacidad de suprimir el apetito, sino que necesita la acción conjunta con los diversos compuestos del extracto para poder llevar a cabo sus efectos de un modo mucho más eficaz que la forma purificada.

Aunque se ha demostrado que P57 es capaz de incrementar el ATP de las neuronas del hipotálamo, incrementando la energía de las mismas y, posiblemente, induciendo la supresión del apetito por esta vía, debido a que solamente la aglicona de P57 es la que es absorbida por las células del intestino y a los efectos que parece tener sobre las hormonas (aumentando las hormonas anorexígenas y reduciendo las orexígenas), parece mucho más probable que la supresión del apetito se produzca por mediación de las principales hormonas supresoras del apetito (CCK, leptina e insulina).

Por último, los graves efectos adversos descritos en relación con los extractos de la planta entre los que se incluyen alteraciones en el ciclo y el ritmo cardiaco, hipertrofia del ventrículo izquierdo, pérdida de fibras musculares y reducción del tamaño de los adipocitos, entre otros, unidos a las dudas existentes sobre el efecto real de *Hoodia gordonii* sobre la ingesta de alimentos, parecen ser un potencial riesgo para la salud que se podría evitar fácilmente retirando del mercado todos estos productos y promoviendo los beneficios del ejercicio y de una dieta equilibrada sobre nuestro organismo. Es inevitable pensar que se necesitan más estudios para poder recomendar el uso de esta planta en el tratamiento de la obesidad.

APARTADO VII: BIBLIOGRAFÍA



LISTADO DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blom W.A., Abrahamse S.L., Bradford R., Duchateau G.S., Theis W., Orsi A., Ward C.L., Mela D.J., (2011). Effects of 15-d repeated consumption of Hoodia gordonii purified extract on safety, ad libitum energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 94(5),1171-81.
- Burdakov D., Luckman S.M., Verkhatsky A., (2005). Glucose-sensing neurons of the hypothalamus. *Philosophical Transactions of The Royal Society B* 360(1464), 2227-2235.
- Dent M.P., Wolterbeek A.P., Russell P.J., Bradford R., (2012). Safety profile of Hoodia gordonii extract: mouse prenatal developmental toxicity study. *Food and Chemical Toxicology* 50(1) 20-25.
- Fernández Sotorrio C. (2005). Hoodia, ¿este cactus es tan milagroso como quieren hacernos creer? *Medicina Naturista* (8), 427-432.
- Glasl S. (2009). Hoodia: A Herb Used in South African Traditional Medicine – A Potential Cure for Overweight? Pharmacognostic Review of History, Composition, Health-Related Claims, Scientific Evidence and Intellectual Property Rights. *Ganzheits Medizin* 21(6), 300–306.
- González J.A., Reimann F., Burdakov D., (2009). Dissociation between sensing and metabolism of glucose in sugar sensing neurones. *The Journal of Physiology* 587(Pt 1),41-48.
- González-Jiménez E. y Río-Valle J.S., (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutrición hospitalaria* 27(6), 1850-1859.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2011). *Tratado de fisiología médica, 12ª ed.* Barcelona: Elsevier.
- Jain S., Singh S.N. (2013). Metabolic effect of short term administration of Hoodia gordonii, an herbal appetite suppressant. *South African Journal of Botany*, 86, 51-55.
- Jain S., Singh S.N. (2014). Metabolic response of short term calorie restriction and supplementation with Hoodia gordonii. *South African Journal of Botany*, 92, 73-77.
- Le Nevé B., Foltz M., Daniel H., Gouka R., (2010).The steroid glycoside H.g.-12 from Hoodia gordonii activates the human bitter receptor TAS2R14 and induces CCK release from HuTu-80 cells. *The American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 299(6), 1368-1375.
- Lee R.A., Balick M.J. (2007). Indigenous use of Hoodia gordonii and appetite suppression. *Explore (NY)* 3(4), 404-406.
- MacLean D.B. y Luo L.G., (2004). Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. *Brain Research* 1020(1-2), 1-11.
- Madgula V.L., Ashfaq M.K., Wang Y.H., Avula B., Khan I.A., Walker L.A., Khan S.I., (2010a). Bioavailability, pharmacokinetics, and tissue distribution of the oxypregnane steroidal glycoside P57AS3 (P57) from Hoodia gordonii in mouse model. *Planta Medica* 76(14), 1582-1586.
- Madgula V.L., Avula B., Pawar R.S., Shukla Y.J., Khan I.A., Walker L.A., Khan S.I., (2010b). Characterization of in vitro pharmacokinetic properties of hoodigogenin A from Hoodia gordonii. *Planta Medica* 76(1), 62-69.

- Miki T. y Seino S., (2005). Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 38(6), 917-925.
- Nota descriptiva N° 311 (2015). Obesidad y sobrepeso. *Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Roza O., Lovász N., Zupkó I., Hohmann J., Csupor D., (2013). Sympathomimetic activity of a Hoodia gordonii product: a possible mechanism of cardiovascular side effects. *Biomedical Research international* 2013(171059), 6 pages.
- Scott A.D., Orsi A., Ward C., Bradford R., (2012). Genotoxicity testing of a Hoodia gordonii extract. *Food and Chemical Toxicology* 50(1), 34-40.
- Smith C., Krygsman A., (2014). Hoodia gordonii extract targets both adipose and muscle tissue to achieve weight loss in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 155(2),1284-1290.
- Sobrino Crespo C., Perianes Cachero A., Puebla Jiménez L., Barrios V., Arilla Ferreiro E., (2014). Peptides and food intake. *Frontiers in endocrinology* 24, 5-58.
- Van Heerden, F.R., (2008). Hoodia gordonii: A natural appetite suppressant. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 434-437.
- Van Heerden, F.R., Marthinus Horak R, Maharaj VJ, Vlegaar R, Senabe JV, Gunning PJ., (2007). An appetite suppressant from Hoodia species. *Phytochemistry*, 68(20), 2545-2553.
- Vermaak I., Hamman J.H., Viljoen A.M., (2011a). Hoodia gordonii: an up-to-date review of a commercially important anti-obesity plant. *Planta Medica* 77(11), 1149-1160.
- Vermaak I., Viljoen A.M., Chen W., Hamman J.H., (2011b). In vitro transport of the steroidal glycoside P57 from Hoodia gordonii across excised porcine intestinal and buccal tissue. *Phytomedicine* 18(8-9), 783-787.
- Zhang S., Ma Y., Li J., Ma J., Yu B., Xie X., (2014). Molecular matchmaking between the popular weight-loss herb Hoodia gordonii and GPR119, a potential drug target for metabolic disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*

