

***Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae): evaluación nutricional y clínica en modelos animales y correspondencia con investigaciones en humanos**

Moringa oleifera Lam. (Moringaceae): nutritional and clinical evaluation in animal models and correspondence with human research

Yira A. Vásquez Giler^{1*} Olimpia V. Carrillo Farnés²

Alexis Vidal Novoa³ Dadier Marrero⁴

Resumen

Moringa oleifera es una especie vegetal que pertenece a la familia Moringaceae. Durante cientos de años, poblaciones de diferentes países han considerado que posee propiedades medicinales y nutritivas. Recientemente se le ha prestado atención en países tropicales y subtropicales de Europa del Este, América Latina, el Caribe y Asia, y se ha ganado un lugar en la industria de suplementos, ingredientes funcionales y en la fortificación de alimentos. El objetivo de este trabajo fue relacionar los hallazgos bioquímicos y fisiológicos determinados en modelos experimentales animales y los que se han logrado demostrar en humanos en los mismos aspectos, mediante el empleo de *M. oleifera*; con un llamado de atención a aquellas similitudes y diferencias entre el modelo animal y el prototipo humano. Los efectos beneficiosos de *M. oleifera* vinculados al tratamiento de la diabetes mellitus, dislipidemias y anemia se han asociado en gran medida al contenido y variedad de sustancias antioxidantes que posee y que complementan su valor en nutrientes. Esta revisión enfatiza en la necesidad de desarrollar experimentos controlados en humanos para estudiar el papel de los principios activos de *M. oleifera* en nutrición y clínica para establecer las formas idóneas de suministrar la planta y dosis óptimas que permitan lograr los efectos deseados, de manera que resulte aceptable al paladar y sea una solución sostenible en el tratamiento de estas enfermedades.

Palabras clave: *Moringa oleifera*, modelos experimentales, antioxidantes, diabetes mellitus, dislipidemias, anemia.

Abstract

Moringa oleifera is a plant species that belongs to the Moringaceae family. For hundreds of years, populations of different countries have considered that it has medicinal and nutritional properties. It has recently received attention in tropical and subtropical countries in Eastern Europe, Latin America, the Caribbean, and Asia, and has earned a place in the supplement, functional ingredient, and food fortification industry. The objective of this work was to relate the biochemical and physiological findings determined in experimental animal models and those that have been demonstrated in humans in the same aspects, through the use of *M. oleifera*; with a call for attention to those similarities and differences between the animal model and the human prototype. The beneficial effects of *M. oleifera* linked to the treatment of diabetes mellitus, dyslipidemias and anemia have been largely associated with the content and variety of antioxidant substances that it possesses and that complement its value in nutrients. This review emphasizes the need to develop controlled experiments in humans to study the role of the active principles of *M. oleifera* in nutrition and clinic to establish the ideal ways to supply the plant and optimal doses that allow to achieve the desired effects, so that is acceptable to the palate and is a sustainable solution in the treatment of these diseases.

Keywords: *Moringa oleifera*, experimental models, antioxidants, diabetes mellitus, dyslipidemias, anemia.

*Dirección para correspondencia: yiravasquez_1@yahoo.com

Artículo recibido el 04-01-2021 Artículo aceptado el 12-04-2021 Artículo publicado el 15-05-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Manabí, Ecuador, Doctora en Ciencias de los Alimentos (PhD), yiravasquez_1@yahoo.com, +593 958942195

² Departamento de Bioquímica, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba, <https://orcid.org/0000-0002-4650-9123>

³ Departamento de Bioquímica, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba

⁴ Universidad Técnica de Manabí, Especialista en Medicina General Integral, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública, Portoviejo, Ecuador, dadier.marrero@utm.edu.ec, <http://orcid.org/0000-0003-2000-1679>

Introducción

El modelo experimental animal permite estudiar los procesos metabólicos y biológicos tanto normales como patológicos; en muchas ocasiones estos procesos se inducen en el modelo seleccionado. Lo más importante en el uso de los modelos animales es que el fenómeno que se desea estudiar sea lo más parecido al fenómeno que ocurre en el humano o en otra especie animal de mayor tamaño o interés económico. Los modelos animales han permitido dilucidar muchos aspectos del metabolismo humano y encontrar soluciones a problemas biológicos y biomédicos¹.

El progreso que se ha alcanzado mediante el uso de modelos animales es incuestionable; un ejemplo de esto es que cerca del 90 % de las investigaciones de los Premios Nobel en Fisiología y Medicina, utilizaron animales en sus experimentos y descubrimientos².

Entre las características más importantes que debe poseer un modelo experimental animal están: que el curso de la enfermedad pueda desarrollarse en un tiempo relativamente más corto que en el humano, lo que permitirá trasladar los resultados más rápidamente a la clínica; que el modelo sea fácil de mantener, de trabajar con él, estar disponible en una cantidad adecuada y ser relativamente económico³.

Existen algunas especies animales en las que se han estudiado con profundidad las coincidencias con el prototipo humano. Entre las principales se encuentran, la rata albina, el ratón albino, los monos Rhesus, conejos, conejillos de Indias y cerdos en miniatura.

Las ratas se han utilizado durante más de treinta años para estudiar y extrapolar aspectos relacionados con nutrición, síntomas de deficiencia de nutrientes, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, metabolismo lipídico y toxicidad de diferentes productos naturales o sintetizados con fines terapéuticos⁴.

La rata como modelo experimental ha sido muy utilizada en estudios de nutrición para el prototipo humano. Sin embargo, este modelo presenta limitaciones relacionadas con la ingestión de alimentos, las proporciones corporales, la morfología del intestino, velocidad de recambio de la mucosa intestinal y la microbiota intestinal.

Las dificultades prácticas y éticas que implican las investigaciones con humanos, los inconvenientes para lograr la adhesión al tratamiento y otros factores han limitado en gran medida la información confiable sobre el papel de *Moringa oleifera* en intervenciones nutricionales, que requieren largos períodos de tiempo de ejecución, disciplina y monitoreo periódico.

El objetivo de este trabajo fue, relacionar los hallazgos bioquímicos y fisiológicos encontrados mediante el empleo de *M. oleifera*, en modelos experimentales animales y los que se han logrado demostrar en humanos en los mismos aspectos, con un llamado de atención a aquellas similitudes y diferencias encontradas entre el modelo y el prototipo humano.

Para este análisis se seleccionaron tres problemas de salud de alto impacto a escala mundial, en los que la especie vegetal *M. oleifera*, ha demostrado efectos beneficiosos tanto en animales de experimentación como en humanos. Estos son: diabetes mellitus, dislipidemias y anemia, los cuales tienen en común, que en su enfoque, tratamiento y prevención hay que considerar factores nutricionales, metabólicos y estilo de vida.

Evaluación del valor nutricional de *M. oleifera* mediante modelos experimentales animales

M. oleifera es una especie vegetal que pertenece a la familia Moringaceae. Durante muchos años poblaciones de diferentes países, fundamentalmente de la India, Pakistán, Bangladesh y Afganistán lo han considerado un árbol con propiedades medicinales y nutritivas. Recientemente se le ha prestado atención en países tropicales y subtropicales de Europa del Este, América Latina, el Caribe y Asia⁵.

Todas las partes de esta planta se utilizan para diversos fines. Las hojas, flores, frutos y raíces son apreciados por su valor nutritivo y pueden ser usados tanto en la alimentación humana como animal⁶. Aunque todas las partes de la planta se han estudiado, las más utilizadas han sido las hojas por la variedad de nutrientes y principios activos no nutrientes que poseen. De acuerdo a la base de datos

MEDLINE/PubMed (13/octubre/2020) presenta un total de 500 trabajos de moringa, de ellos 440 de hojas (88 %), 47 de flores (9,4 %) y 13 de tallos (2,6 %). Por tal motivo en este trabajo la comparación se basará principalmente en la utilización de las hojas.

La composición química de las diferentes partes de *M. oleifera* varía según las características ecológicas del lugar donde se cultiva, tipo de suelo, condiciones climáticas, técnicas empleadas en el cultivo y el historial genético de la planta⁷.

El interés en *M. oleifera* por su composición en nutrientes se ha ido complementando con el interés creciente en su composición en “no nutrientes”, compuestos antioxidantes que han demostrado sus efectos beneficiosos en múltiples enfermedades, por lo que algunos autores la han catalogado como alimento funcional⁸⁻¹⁰.

Las investigaciones que han brindado más luz sobre los efectos terapéuticos, farmacológicos o beneficiosos en cuanto a mecanismos de acción de *M. oleifera*, se han logrado mediante el empleo de animales de experimentación. Los modelos más estudiados han sido la rata y el ratón para reproducir la obesidad y las patologías asociadas. Sin embargo, los roedores son diferentes a los humanos en muchos aspectos fisiológicos¹¹.

Existen evidencias de que *M. oleifera* posee propiedades hipotensoras, hipoglicémicas, anticancerígenas, antiobesidad, andiabéticas, antianémicas y reguladoras del metabolismo lipídico; así como, alto valor nutricional^{12,13}. Sin embargo, los experimentos realizados en humanos no han sido suficientes para dilucidar los efectos a nivel molecular ni la relación dosis respuesta para cada efecto esperado⁷.

Vergara et al.⁴ destacaron los principales resultados con *M. oleifera* en diferentes modelos animales y concluyeron que, en muchos de estos hallazgos son necesarios ensayos clínicos en humanos para confirmar los efectos de la moringa en las enfermedades crónicas.

En los últimos años se han publicado revisiones bibliográficas en las que se comparan los efectos de *M. oleifera* en animales de experimentación con los encontrados en humanos. Todos los autores han coincidido en que hasta el momento se dispone de información suficiente para fundamentar el papel de esta planta en animales de experimentación, más que en humanos, sobre todo a nivel molecular y en la identificación de los compuestos activos que pueden relacionarse con dichos efectos^{10,14-16}.

Los estudios en humanos han sido escasos comparados con los de los modelos animales, con metodologías muy diferentes, sobre todo en cuanto a las dosis y formas de inclusión y en algunos casos los resultados no coinciden con los encontrados en animales de experimentación.

Capacidad antioxidante de *M. oleifera*

Se ha comprobado que las hojas de *M. oleifera* contienen compuestos que protegen contra los daños ocasionados por los radicales libres. Entre estos compuestos se han identificado y cuantificado vitaminas antioxidantes como la A, E y C^{12,17,18} y polifenoles, como flavonoides (mirecítina, quercetina y kaempferol) y ácidos fenólicos.

Mediante una aproximación metabolómica y extracciones con tres sistemas de solventes, se lograron identificar 291 compuestos del perfil polifenólico de las hojas de *M. oleifera*, principalmente flavonoides y ácidos fenólicos: 39 antocianinas, 66 flavonas, 47 flavonoles, 15 lignanos, 7 alquilfenoles, entre otros¹⁹.

Pollini et al.²⁰ compararon diferentes condiciones y parámetros de extracción de las hojas de *M. oleifera* para evaluar la recuperación de compuestos bioactivos y la capacidad antioxidante. Los flavonoles, las formas glicosídicas de la quercetina y el kaempferol, fueron los principales compuestos detectados. Los autores concluyeron que las hojas de *M. oleifera* son fuentes potenciales naturales de compuestos bioactivos muy prometedoras para el desarrollo de suplementos alimenticios promotores de salud.

La quercetina es un antioxidante potente al que se le han encontrado propiedades hipolipidémicas, hipotensoras y antidiabéticas en ratas obesas Zucker con síndrome metabólico. Asimismo, se demostró una reducción en la hiperlipidemia y la aterosclerosis de conejos alimentados con dietas altas²¹.

Los ácidos fenólicos son un subgrupo de los compuestos fenólicos que se encuentran presentes en las plantas, poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas y anticancerígenas²². El ácido gálico es el que se encuentra en mayor abundancia en las hojas secas.

El ácido clorogénico es uno de los compuestos polifenólicos más abundantes en la dieta humana, pertenece a un grupo de metabolitos fenólicos secundarios producidos por algunas especies de plantas. Este ácido posee muchas propiedades que ejercen acciones importantes como antibacteriales, antioxidantes y anticarcinogénicas. Recientemente se ha demostrado su papel en el metabolismo de los lípidos y la glucosa²³.

El ácido clorogénico inhibe la glucosa-6 fosfato translocasa y reduce la gluconeogénesis. Disminuye la glucosa sanguínea postprandial en ratas Zucker obesas y la respuesta glicémica en roedores. Tiene también propiedades antilipidémicas y reduce el colesterol plasmático total y los triglicéridos en ratas Zucker obesas y en ratones que consumieron una dieta alta en grasa²⁴.

Xu et al.²⁵ comprobaron la correlación positiva que existe entre el contenido de flavonoides de tres órganos diferentes de *M. oleifera* con sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias y que las hojas de la planta son las que tienen un mayor potencial lo que según los autores resulta prometedor para el desarrollo de suplementos dietéticos beneficiosos para la salud.

***M. oleifera* en el tratamiento de la diabetes mellitus**

La homeostasis de la glucosa en el organismo de los mamíferos es un proceso complejo en el que intervienen factores hormonales, disponibilidad de nutrientes, contribución de los tejidos al gasto energético y al metabolismo de la glucosa, entre otros. El equilibrio puede afectarse por condiciones patológicas como la diabetes mellitus, la obesidad y el síndrome metabólico o en individuos normales sometidos a situaciones extremas como los deportes extremos (maratón, montañismo y otros) o en el ayuno prolongado en condiciones de desnutrición.

La prevalencia global de diabetes se incrementa a una velocidad alarmante en el mundo, con más de 400 millones de personas afectadas por esta enfermedad y se calcula que en el año 2030, la diabetes se encontrará entre las siete primeras causas de muerte²⁶.

La diabetes mellitus tipo 1 es el resultado de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, mientras que la diabetes mellitus tipo 2, que es la forma más común de esta enfermedad, se presenta con hiperglicemia e hiperinsulinemia debidas a la pérdida de sensibilidad a la insulina y los mecanismos compensatorios de secreción de esta hormona. La diabetes tipo 2 se considera una enfermedad heterogénea que es el resultado de factores ambientales y genéticos que conducen a la desregulación del balance energético y de la homeostasis de la glucosa²⁷.

El desarrollo de la diabetes mellitus puede encontrarse influenciado por varios factores genéticos, medioambientales y la edad, pero la influencia relativa de estos factores y sus efectos combinatorios, todavía no se encuentra claramente dilucidada.

Las hormonas insulina, leptina y grelina son las responsables de la regulación de los niveles de glucosa y del almacenamiento de grasa, así como del metabolismo energético en los humanos²⁸.

Para el control de la glicemia en individuos con diabetes y en estados prediabéticos, se utilizan en la actualidad diferentes medicamentos y hormonas, evitando así las complicaciones de esta enfermedad que pueden conducir hasta la muerte. El uso de plantas medicinales se ha estimulado, debido a que tienen menos efectos secundarios, precios más bajos y pueden ser cultivadas en las propias comunidades. Las hojas de *M. oleifera* tienen la posibilidad de ser utilizada como un agente para controlar la glicemia en individuos diabéticos y prediabéticos¹⁵.

M. oleifera es una de las plantas medicinales que se ha utilizado tradicionalmente en el control de la diabetes. En animales de experimentación se han probado ampliamente los extractos acuosos y solventes orgánicos de las hojas en primer lugar y de las semillas en menor proporción; los resultados mostraron efectos hipoglicémicos tanto en condiciones agudas como en experimentos a largo plazo, así como, en la prevención de otros cambios metabólicos asociados a un estado hiperglicémico^{14,29}.

Olayaki et al.³⁰ investigaron los efectos de la administración oral de un extracto metanólico de *M. oleifera* sobre la tolerancia a la glucosa, la síntesis de glucógeno y el metabolismo lipídico en ratas a las que se les indujo la diabetes con alloxan. Dos grupos recibieron 300 mg/kg de peso corporal y otro grupo 600 mg/kg durante 6 semanas. La administración del extracto de moringa mejoró la tolerancia a la glucosa, aumentó los niveles de insulina, redujo la concentración de triglicéridos, colesterol y LDL-c; mientras que aumentó las HDL-c. Tanto la actividad de la glucosa sintasa como el contenido de glucógeno fue más alto en las ratas que fueron tratadas con *M. oleifera*, al compararlas con las que recibieron metformina. Es decir que, los resultados de esta investigación indicaron que el efecto hipoglicemiante de *M. oleifera* está mediado por la estimulación de la liberación de la insulina que facilita la utilización de glucosa por hígado y músculo, y la síntesis de glucógeno.

M. oleifera contiene una variedad de metabolitos secundarios, fundamentalmente polifenoles y algunos isotiocianatos que solo se han encontrado en estas plantas. Varias evidencias científicas indican que los isotiocianatos de la moringa son sus principales componentes activos en los procesos de reducción de la inflamación. Waterman et al.³¹ realizaron una valiosa y muy amplia investigación con ratones - C57BL/6L a los que se les suministró una dieta muy alta en grasa con 5 % de concentrado de moringa lo que representaba 66 mg/kg/d de isotiocianatos de moringa. La dieta suplementada mejoró la tolerancia a la glucosa, la señalización de la insulina y no desarrollaron la enfermedad de hígado graso. También redujeron la insulina en plasma, la leptina y resistina, el colesterol y la expresión de la glucosa-6-fosfatasa. Los autores consideran que los isotiocianatos de la moringa son los principales bioactivos responsables de los efectos anti-obesidad y anti-diabetes y que ejercen sus efectos al inhibir los pasos limitantes de la gluconeogénesis hepática, lo que trae como resultado un incremento de la señalización de insulina y la sensibilidad a la insulina.

El-Saif et al.³² realizaron un estudio en ratas con diabetes inducida por alloxan en el que emplearon un extracto acuoso de hojas de *M. oleifera*. Sus resultados aportan claridad al efecto de esta planta ya que el extracto normalizó los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol y malondialdehído y normalizó la expresión del mRNA de la enzima piruvato carboxilasa en tejidos hepáticos. Asimismo, normalizó la expresión del RNAm de la ácido graso sintasa en el hígado de las ratas diabéticas. Algo muy importante es que restauró los daños a la estructura histológica del hígado y del páncreas dañadas por el alloxan.

Existen pocos estudios en los que se hayan utilizado los conejos como modelos experimentales para el estudio del efecto hipoglicemiante y anti-hiperglicemiante de las hojas de *M. oleifera*. Se han demostrado esos efectos en conejos normales y con inducción de diabetes mediante el uso de alloxan y atribuyeron sus efectos a la presencia de terpenoides. El porcentaje máximo de disminución de la glucosa sanguínea lo encontraron con 200 mg/kg de extracto acuoso de hojas de *M. oleifera*³³.

En las investigaciones con *M. oleifera* en humanos en los primeros estadios de diabetes mellitus tipo 2, se encontró que el suministro durante 3 meses de 20 g de *M. oleifera* dos veces al día, adicionada a una dieta básica tradicional en la región, en individuos obesos con diabetes tipo 2 disminuyó la glucosa en ayunas, la hemoglobina glicosilada y mejoró el perfil lipídico en sangre. Los autores sugieren que los componentes antioxidantes de *M. oleifera* juegan un papel importante en estos resultados, aunque son necesarias más investigaciones para dilucidar los mecanismos de acción³⁴.

Fombang & Saa¹⁰ al comparar resultados en ratas y en humanos, encontraron que el suministro de polvo de hojas de *M. oleifera* en ratas tuvo un patrón dosis respuesta. El efecto antihiperglicémico se produjo 90 minutos después de la carga de glucosa, mientras que en humanos la disminución de la glucosa no tuvo diferencias significativas entre la dosis alta (19 %) y la baja (17 %). El patrón de

disminución fue más elevado con la dosis de 17 %. Los autores sugieren que la dosis más baja tuvo efecto al inhibir la absorción intestinal y la más alta el efecto estuvo relacionado con la circulación sanguínea de la glucosa. En humanos el efecto antihiperglucémico se produjo a los 30 minutos después de la carga.

Leone et al.⁷ estudiaron los efectos de la respuesta postprandial de la glucosa, al suministrar 20 g de polvo de hojas de *M. oleifera* como suplemento a una dieta tradicional en un campo saharahui de refugiados diabéticos. El incremento de la glucosa postprandial fue inferior a la de los sujetos utilizados como control que no ingirieron el suplemento de moringa. Sin embargo, la dieta tuvo una baja aceptabilidad. La actividad de la α -amilasa estudiada in vitro mostró un efecto inhibitorio del polvo de las hojas de *M. oleifera*, por lo que los autores consideran que la disminución de la glucosa postprandial pudo deberse a este efecto sobre la digestión de los carbohidratos. Los resultados coinciden con los de Ndong et al.³⁵ en un estudio con ratas que demostraron la reducción postprandial de la glucosa con una dosis de *M. oleifera* suministrada junto con la comida.

En la revisión publicada por Nova et al.¹⁴, se muestran ocho ensayos clínicos en humanos en los que se realiza control de la glucosa en sangre con diferentes diseños experimentales. Es todavía difícil llegar a un consenso sobre la indicación de la *M. oleifera* como terapia coadyuvante en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus. Se requieren más estudios en individuos diabéticos y prediabéticos con un mayor número de muestras. En cuanto a los resultados con animales de experimentación se observó la normalización de la expresión genética de enzimas participantes en el metabolismo de la glucosa. La disminución de la velocidad de vaciamiento estomacal también puede influir en el control de la glicemia en el estado postprandial.

Según Kowalski & Bruce³⁶, los ratones poseen un metabolismo basal, aproximadamente 7,5 veces superior al de los humanos y tienen niveles de glucosa sanguínea superiores a los humanos. El porcentaje de contribución a la producción endógena de glucosa en la gluconeogénesis es de 40 a 50 en los humanos mientras que en las ratas es de 50 y en los ratones de 80; en el caso de la glucogenólisis es de 50 a 60 en los humanos, 50 en las ratas y 20 en los ratones. Por otra parte, en humanos el papel de las células β del páncreas es crucial en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, los roedores tienen una gran habilidad para mantener la capacidad de secretar altos niveles de insulina y no desarrollan diabetes tipo 2. Los autores concluyeron que es necesario enfatizar que, aunque los roedores pueden ser un buen modelo para estudiar las bases de las enfermedades en humanos, existen claras diferencias entre especies en cuanto a la regulación metabólica.

***M. oleifera* en el tratamiento de las dislipidemias**

Los trastornos en el metabolismo lipídico incluyen los asociados a la digestión y absorción de lípidos, el transporte hacia los diferentes tejidos, el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo, el transporte reverso del colesterol y las grasas como fuente de energía. Estos trastornos pueden conducir a la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, hígado graso no alcohólico, obesidad y síndrome metabólico y otras enfermedades menos frecuentes con un origen genético.

Bergen & Mersmann³⁷ publicaron un valioso artículo en el que llamaban la atención sobre las diferencias en el metabolismo lipídico de los humanos y las especies animales que se habían utilizado como modelos experimentales. En el caso de los roedores existen semejanzas en el hecho de que son monogástricos al igual que el hombre y en que, el hígado es el principal sitio de lipogénesis y síntesis de novo de ácidos grasos, mientras que en el transporte mediado por lipoproteínas existen diferencias importantes entre el modelo y el prototipo. Adicionalmente, a las diferencias fisiológicas, existen importantes diferencias metabólicas entre modelos animales y humanos. Estudios recientes han demostrado la relevancia de la actividad de las carboxilesterasas en los trastornos metabólicos humanos relacionadas con el metabolismo lipídico. Dado que el ratón expresa tres veces el número de carboxilesterasas en comparación con el ser humano, entonces al interpretar y traducir los

resultados de la investigación preclínica de ratones a humanos, se deben considerar las diferencias de esta enzima entre ambas especies³⁸.

M. oleifera se ha utilizado en intervenciones en humanos y en el tratamiento de algunas dislipidemias, así como en la obesidad. Los compuestos fenólicos como los flavonoides juegan papeles importantes en la regulación lipídica. Estudios en humanos han evidenciado la propiedad anti dislipidémica de las hojas de *M. oleifera*, la disminución de los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol y el aumento de los niveles HDL-c; a través de la inhibición de la actividad de la enzima colesterol esterasa pancreática, de este modo se reduce y retrasa la absorción del colesterol. Las hojas de moringa también contienen fitosteroles como el β -sitosterol; éste compuesto reduce la absorción intestinal del colesterol de la dieta y aumenta su excreción fecal³⁹.

Tollo et al.³⁴ observaron efectos regulatorios en el perfil lipídico de individuos diabéticos que ingirieron un suplemento de 20 g de polvo de hojas de *M. oleifera* dos veces al día, mezclada con alimentos regionales, que se manifestó en un aumento de los niveles de HDL-c, disminución constante y significativa, a los dos meses de tratamiento, de triglicéridos, colesterol total y LDL en suero. Los autores atribuyeron los resultados al contenido de sustancias antioxidantes y fitosteroles de las hojas de la planta, aunque en el experimento no los determinaron.

Vásquez-Giler et al.⁴⁰ realizaron una intervención nutricional educativa con adolescentes de una zona rural de Ecuador. A los adolescentes se les suministró una infusión de hojas de *M. oleifera* durante seis meses y entre los principales impactos de la intervención se encontró la mejoría del patrón lipídico en sangre que se manifestó en una disminución del colesterol y los triglicéridos y un aumento de la HDL-c. Los autores no midieron la capacidad antioxidante de la infusión, pero especulan sobre el posible impacto de estos compuestos en los resultados obtenidos.

Por el contrario, Seriki et al.⁴¹ estudiaron el efecto del polvo de hojas secas de *M. oleifera* durante 14 días en hombres supuestamente sanos, divididos en dos grupos un grupo recibió 0,03 g/kg de peso corporal y el otro 0,07 g/kg de peso corporal con un alimento que mejorara el sabor. Los resultados obtenidos indicaron que en esas condiciones experimentales no hubo diferencias significativas en el perfil lipídico (HDL-c, LDL, colesterol total y triglicéridos). Los autores consideraron que los efectos beneficiosos de *M. oleifera* registrados en modelos animales no deben ser necesariamente extrapolables a humanos.

Los conejillos de Indias presentan varias similitudes con los humanos en el metabolismo de las lipoproteínas y el colesterol por lo que se considera un modelo más real para estudiar la aterosclerosis inducida por la dieta. Los ratones y las ratas no son ideales para estudiar la aterosclerosis inducida por la dieta debido a su tolerancia innata a las dietas altas en colesterol y las diferencias considerables en el perfil de lipoproteínas del plasma⁴². Esta consideración es válida para otros estudios relacionados con dislipidemias en humanos.

Uno de los trabajos más interesantes dirigido a evaluar el efecto de las hojas de *M. oleifera* en la acumulación de lípidos en el hígado de conejillos de Indias es el publicado por Almatrafi et al.⁴³. Los investigadores indujeron esteatosis hepática con una dieta alta en colesterol con tratamientos con 10 y 15 % de *M. oleifera*. A las seis semanas de tratamiento el estudio demostró que evita la esteatosis hepática al afectar la expresión de genes relacionados con la síntesis de lípidos hepáticos, lo que resulta en menores concentraciones de colesterol y triglicéridos y una reducción de la inflamación en el hígado⁴³.

El tratamiento de ratas Wistar con *M. oleifera* logró una reducción significativa del colesterol total, triglicéridos, LDL y VLDL y elevación de HDL-c al compararlas con un grupo control. En este trabajo también se comprobó una disminución de la esteatosis hepática y la inflamación⁴⁴.

En una investigación realizada con ratas Wistar machos adultas, se estudió el efecto protector de extractos etanólicos de las hojas de *M. oleifera* contra la obesidad inducida por dietas altas en grasa, el estrés oxidativo y la disrupción de hormonas, comparadas con simvastatina y sus combinaciones. El tratamiento con 300 mg de extracto de *M. oleifera* durante seis semanas, mejoró el nivel de glucosa en sangre, las fracciones lipídicas y las hormonas metabólicas, lo que indicó un efecto anti-

obesogénico, así como disminuyó la resistencia a la insulina, normalizó el estrés oxidativo y antioxidante en el hígado y mejoró las enzimas hepáticas. El efecto de la moringa fue similar al de la simvastatina y la combinación de ambos agentes resultó mejor que los tratamientos individuales⁴⁵.

Los marcadores de estrés oxidativo se incrementan en los individuos obesos. El incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno en el tejido adiposo, se ha relacionado con la sobrerregulación de la NADPH oxidasa y la disminución en la regulación de enzimas antioxidantes⁴⁶, por lo que el contenido en compuestos antioxidantes de *M. oleifera* puede jugar un papel importante en el tratamiento de la obesidad.

Halaby et al.⁴⁷ mediante un modelo experimental de ratas estudiaron el efecto del polvo de hojas de *M. oleifera* en la situación nutricional, la respuesta al estrés oxidativo y la actividad hepatoprotectora en la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Sus resultados demostraron que las dietas fortificadas con 3 % de hojas o de raíces de moringa redujeron el colesterol y los triacilglicéridos sanguíneos, mejoraron el perfil de lipoproteínas y redujeron el daño hepático y renal, al compararlas con las ratas que ingirieron una dieta diseñada para producir hígado graso no alcohólico.

Metwally et al.⁴⁸ realizaron una investigación en ratas hembras obesas con el objetivo de dilucidar los potentes efectos anti-obesidad encontrados por otros investigadores para los extractos etanólicos de las hojas de *M. oleifera*. Demostraron que los extractos tenían efecto directo sobre la masa grasa visceral, afectaban la expresión de genes de leptina, resistina y adiponectina, por lo que lograron mejorar el peso corporal, la dislipidemia aterogénica y la resistencia a la insulina. Los autores concluyeron que *M. oleifera* podría introducirse como una fitoterapia potente para mejorar la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la diabetes mellitus tipo 2, sin efectos adversos en cuanto a toxicidad hepática.

Adisakwattana & Chanathong⁴⁹ estudiaron in vitro el efecto inhibitorio del extracto acuoso de hojas de *M. oleifera* sobre la actividad de las enzimas α -glucosidasa, α -amilasa pancreática, lipasa pancreática y colesterol esterasa. También en el estudio se determinó la capacidad secuestradora de los ácidos biliares y la inhibición de la micelización del colesterol. Los resultados demostraron un efecto inhibitorio de la sacarasa intestinal, maltasa intestinal, ligera inhibición de la α -amilasa pancreática y la colesterol esterasa y la capacidad secuestradora de los ácidos biliares. No se encontró inhibición de la actividad de la lipasa pancreática, pero sí de la formación de micelas de colesterol. Los autores consideraron que los compuestos fenólicos, flavonoides y taninos cuantificados en el extracto jugaron un papel importante en estos resultados. Aunque esta investigación no se realizó en humanos, ni en animales de experimentación, brinda una luz sobre el papel del extracto para explicar algunos de los resultados encontrados en humanos y en animales de experimentación en cuanto a su papel en la hipoglicemia y las hiperlipidemias y su relación con el contenido de antioxidantes.

***M. oleifera* en el tratamiento de las anemias**

La anemia afecta en todo el mundo a alrededor de 162 millones de personas, lo que corresponde al 24,8 % de la población. Es un serio problema global de salud que afecta principalmente a niños en edad preescolar y mujeres en estado de gestación. La Organización Mundial de la Salud calcula que el 47,4 % de los niños menores de 5 años de edad y el 41,8 % de las mujeres en estado de gestación en el mundo están anémicos. La anemia por deficiencia de hierro presenta una alta prevalencia mundial sobre todo en personas con un bajo nivel socioeconómico. Se requieren medidas adicionales para alcanzar la meta, establecida por la Asamblea Mundial de la Salud, de reducir un 50 % la anemia en las mujeres en edad fecunda para 2025⁵⁰.

La deficiencia de micronutrientes es uno de los grandes desafíos que enfrenta el mundo actualmente. La prevalencia de anemia por déficit de hierro afecta a niños y mujeres en edad reproductiva, alcanza cifras alarmantes en los países en vías de desarrollo y la solución más

promisoria en estos países es la búsqueda de recursos que estén disponibles en la localidad, entre estos los cultivos locales de plantas ricas en micronutrientes.

La homeostasis del hierro en el organismo humano está finamente regulada por la hormona hepcidina, un péptido producido en los hepatocitos. La expresión de la hepcidina se incrementa por la carga de hierro y se atenúa por la anemia y la hipoxia. La absorción de hierro en el intestino está controlada por esta hormona. La hepcidina también se eleva durante las infecciones y la inflamación y produce una disminución en los niveles de hierro, por lo que contribuye al desarrollo de anemia⁵¹.

Entre los beneficios para la salud más divulgados de las hojas de *M. oleifera* se encuentra el aumento de los valores sanguíneos de hemoglobina y ferritina. Las hojas de esta planta han resultado efectivas en el tratamiento y la prevención de las anemias en niñas y mujeres gestantes y son recomendadas como sustituto de las tabletas de hierro que en muchas ocasiones provocan trastornos digestivos^{12,52}.

Las hojas secas contienen aproximadamente 20 mg de hierro/100 g de producto. No obstante, existen variaciones en la cantidad de hierro informada por diferentes autores, que abarcan un rango de 0,85 a 318 mg/100 g de producto⁵³. En varios estudios se ha señalado que el contenido de hierro de sus hojas puede compensar la deficiencia de este mineral al modular la expresión de genes vinculados a la utilización de este⁵⁴.

Los folatos juegan un papel muy importante en la síntesis de nucleótidos en la metilación del DNA y en la reducción y oxidación de las unidades de un carbono que se requieren en el metabolismo de individuos normales. Las hojas de *M. oleifera* son una buena fuente de folatos altamente biodisponibles en los animales. Se ha calculado que la biodisponibilidad relativa de los folatos comparado con la respuesta del ácido fólico sintético en modelos de ratas ha sido de 81,9 %, este valor es superior al encontrado en otros vegetales⁵⁵.

La investigación realizada por Siani et al.⁵⁶ logró una explicación plausible al hecho de que *M. oleifera* lograra mejorar los parámetros sanguíneos en ratas deficientes de hierro, con más eficacia que el citrato férrico. Los autores demostraron en un sistema de agotamiento de hierro y posterior repleción en los animales, mediante el empleo de *M. oleifera*, cambios en la expresión de genes en el hígado (de 0,5 a 100 veces) de hepcidina, transferrina, receptor de transferrina, ceruloplasmina y ferritina. Estos resultados les permitieron sugerir a los cambios en la expresión relativa del mRNA de la hepcidina hepática, como un marcador molecular sensible a la deficiencia de hierro.

La mayoría de los estudios sobre la eficacia de *M. oleifera* para evaluar mejorías en el estado nutricional de humanos malnutridos, se han realizado en niños muy pequeños. Una intervención nutricional con alimentos tradicionales complementados con moringa en niños nigerianos mejoró los niveles séricos de ferritina y retinol⁵⁷.

Serafico et al.⁵⁸ realizaron una intervención con niños de una escuela pública y el mismo estatus socioeconómico, divididos en dos grupos. Un primer grupo que actuó como control, ingirió diferentes tipos de *snacks* y el segundo ingirió los mismos *snacks* a los que se le añadieron 3 g de polvo de hojas de moringa durante 120 días. Los niveles de ácido fólico se incrementaron en los niños que ingirieron 3 g de *M. oleifera* por día. Sin embargo, la dosis de 3 g no fue suficiente para lograr cambios en otros parámetros bioquímicos y en el IMC.

Martínez-Marciales et al.⁸ realizaron un estudio prospectivo con 32 niños escolares de Cúcuta, Colombia a los que suministraron jugos de frutas enriquecidos con polvo de hojas de *M. oleifera* (10 g de moringa/250 mL del jugo de frutas) de lunes a viernes, durante 67 días. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de todos los parámetros evaluados una vez terminado el período de la intervención. Un aumento de 1,3 veces en los niveles de hemoglobina y ferritina y en el volumen de los glóbulos rojos. El hierro resultó 1,1 veces más alto. Los autores reconocen algunos problemas en el diseño experimental, pero, no obstante, consideran que la estrategia utilizada resulta prometedora y accesible, fácil de incorporar la moringa, a la dieta de familias de niños que sufren anemia.

Suzana et al.⁵⁹ informaron un incremento de 0,79 g de hemoglobina en mujeres anémicas de Indonesia que recibieron durante tres semanas 700 mg de extracto acuoso de hojas secas de moringa. Mientras que Adegbite et al.⁶⁰ reportaron un incremento de 0,21 g de hemoglobina, después de suministrar por 14 días una dosis de 0,038 g/kg de polvo de hojas de esta planta a 20 estudiantes de una universidad de Nigeria.

La principal ventaja de *M. oleifera* es el conjunto de todos los minerales con fitoquímicos, vitaminas y hormonas en sus hojas secas⁶¹. El polvo de hojas secas, además de contener hierro, que es uno de los nutrientes más importantes en la hematopoyesis, contiene riboflavina y ácido ascórbico que son necesarios para la conversión de ion férrico a ferroso y la movilización de ferritina. En las hojas también se encuentran componentes antioxidantes como alcaloides saponinas y flavonoides con propiedades hematopoyéticas⁶².

Vásquez-Giler et al.⁴⁰ realizaron una intervención nutricional con infusión de polvo de hojas secas de *M. oleifera* en adolescentes de Cerro Guayabal, Ecuador, donde observaron una disminución significativa de los casos de anemia, se produjo un aumento en los valores promedio de hemoglobina y disminución del número de adolescentes que presentaban valores de riesgo de ferritina.

La mayoría de los conocimientos sobre la homeostasis del hierro se han desarrollado en ratones, así como el almacenamiento y la utilización del mineral. Fiorito et al.⁶³ consideraron que el comportamiento en cuanto a la homeostasis del hierro es similar al de los humanos en trastornos tales como la hemocromatosis y la anemia. Existen diferencias en la absorción del hierro entre la rata y el humano, ya que la primera es más dependiente de los niveles de hierro que del almacenamiento o el recambio de este mineral⁶⁴. Los mecanismos de absorción de hierro inorgánico se estudiaron en ratones, tanto la reducción del catión en el intestino como la internalización por el enterocito por la vía del transportador DMT1. Sin embargo, Fillebeen et al.⁶⁵ a partir de sus experimentos de absorción de hierro en ratones, concluyeron que este no es un modelo apropiado para los estudios de transporte del grupo hemo en humanos y especularon que los procesos evolutivos desarrollaron mecanismos más eficientes para la absorción de hierro en humanos que en ratones.

Zhang et al.⁶⁶ compararon a la rata y al ratón como modelo experimental para el estudio de la eritropoyesis en estado estacionario y bajo estrés, para su extrapolación a humanos y concluyeron que la rata es un modelo más adecuado para estudiar la eritropoyesis en humanos.

Madukwe et al.⁵³ estudiaron la efectividad de las hojas de *M. oleifera* secas en el tratamiento de la anemia en 12 ratas adultas alojadas de forma individual en jaulas anticoprofágicas, a las que se les indujo anemia con ciclofosfamida. La suplementación a 5 % del nivel proteico de la dieta dio mejores resultados que la del 10 %, tanto en la ganancia en peso de los animales como en la concentración de hemoglobina. Los autores atribuyeron el resultado al alto contenido de proteínas del polvo de hojas secas de moringa y al aporte de hierro, vitaminas A y C, y sugirieron que las hojas secas de *M. oleifera*, al ser ricas en nutrientes esenciales pueden ser utilizadas en la suplementación de individuos y comunidades, especialmente en grupos vulnerables.

En la Tabla 1 se presentan, a modo de resumen, los principales hallazgos a nivel molecular del tratamiento antidiabético, antidislipidémico y antianémico con polvo de hojas de *M. oleifera* mediante el empleo de modelos experimentales animales. Estos hallazgos permiten fundamentar las observaciones y estudios preclínicos realizados en humanos.

Tabla 1. Principales efectos de extractos de hojas de *Moringa oleifera* que fundamentan su eficacia en el tratamiento de la diabetes, dislipidemias y anemia en modelos experimentales animales

Efecto antidiabético	Efecto antidislipidémico	Efecto antianémico
Disminución de la absorción de glucosa	Inhibición de la actividad de la colesterol esterasa pancreática	Incremento de la absorción de folato
Disminución de la glicemia	Inhibición de la formación de micelas de colesterol	Incremento de la concentración de Hb, ferritina y folato en sangre
Atenuación de la respuesta glicémica postprandial	Modulación de la expresión de genes relacionados con la síntesis de lípidos hepáticos.	Variaciones en la expresión génica de enzimas y mensajeros (hepcidina, transferrina, receptor de transferrina y ferritina)
Inhibición de la actividad de la α -glucosidasa	Disminución de los niveles de metabolitos lipídicos (colesterol, triglicéridos y LDL-c) Aumento de HDL-c	
Inhibición de la actividad α -amilasa pancreática	Disminución de la concentración de malondialdehído	
Disminución de la gluconeogénesis	Reducción de la peroxidación lipídica provocada por dietas altas en grasa	
Aumento de la síntesis de glucógeno hepático	Restablece la actividad de enzimas antioxidantes	
Inhibición de las actividades de α -amilasa	Disminución de la síntesis y la sensibilidad a la leptina	
Aumento de la secreción y sensibilidad a la insulina	Aumento de la síntesis de adiponectina	
Protección a las células β contra el daño oxidativo	Disminución de la masa grasa	
Restauración de daños a la estructura histológica producidos por el alloxan	Disminución de la actividad ALT	
Incremento de la captación de glucosa por el hígado y músculo esquelético		
Modulación de la microbiota intestinal		
Variaciones en la expresión génica de enzimas y mensajeros		

Toxicidad de *M. oleifera*

La seguridad de las distintas partes de la planta de *M. oleifera* ha sido evaluada por varios investigadores por el interés que despierta la planta para el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades y por su calidad nutricional.

Adedapo et al.⁶⁷ evaluaron la toxicidad aguda y sub-aguda en ratas Wistar machos de 85 a 100 g de peso corporal en dosis de 400 a 2000 mg/kg de extracto acuoso de *M. oleifera* y para la toxicidad aguda y de 400; 800 y 1600 mg/kg durante 21 días para la toxicidad por dosis repetidas. Los autores

concluyeron que no se presentaron lesiones significativas en los órganos estudiados y que esta planta es relativamente segura para ser utilizada en nutrición y en medicina.

Awodele et al.⁶⁸ realizaron una evaluación toxicológica del extracto acuoso de hojas de *M. oleifera* en ratones machos albinos. La toxicidad aguda se estudió mediante administración oral del extracto acuoso hasta 6400 mg/kg e intraperitoneal hasta 2000 mg/kg. El estudio subcrónico fue desarrollado mediante la administración oral diaria del extracto a niveles de 250; 500 y 1500 mg/kg durante 60 días. La DL₅₀ fue de 1585 mg/kg que se puede considerar como escasa toxicidad. El extracto no produjo cambios significativos en la calidad espermática y los parámetros hematológicos y bioquímicos. No se encontraron diferencias significativas en la ganancia de peso de los animales tratados con respecto al control, pero sí una reducción dosis dependiente en el consumo de alimentos de los animales. Los resultados indicaron que *M. oleifera* es relativamente segura cuando se administra de forma oral. Los contenidos de componentes anti-nutricionales como taninos, lectinas e inhibidores de proteasas son insignificantes en las hojas de *M. oleifera*⁶⁹.

Stohs & Hartman⁷⁰ publicaron una amplia revisión acerca de la toxicidad de *M. oleifera*. No se reportan efectos adversos en un estudio en humanos realizado con polvo de hojas con una dosis única de 50 g, ni tampoco en otro estudio en humanos con una dosis de 8 g/d durante 40 días. Según Asiedu-Gyekye et al.⁷¹ el consumo máximo de 70 g/d es seguro para evitar toxicidad acumulativa de los elementos esenciales que contiene. No obstante, debido a que las plantas absorben metales pesados de suelo, plaguicidas, fertilizantes y otros productos, por ese motivo resultaría conveniente establecer normativas con respecto a la pureza del producto⁷².

Conclusiones

M. oleifera ha sido empleada con éxito en el tratamiento de varias enfermedades carenciales y crónicas no trasmisibles, sobre todo en países en vías de desarrollo. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se ha profundizado en las bases moleculares de su acción en humanos. El empleo de modelos experimentales animales, fundamentalmente la rata, el ratón, el conejillo de Indias y el conejo, han permitido comprobar propiedades farmacológicas e identificar mecanismos de acción de *M. oleifera*. No obstante, en los modelos animales no siempre los procesos de absorción, transporte y metabolismo son equivalentes a los del prototipo humano. Los efectos beneficiosos de *M. oleifera* vinculados a la diabetes mellitus, las dislipidemias, y al tratamiento y prevención de las anemias, se han asociado en gran medida al contenido y variedad de sustancias antioxidantes que posee, aunque no se excluye su valor en nutrientes. Es necesario desarrollar experimentos controlados en humanos en los que se estudie el papel de los principios activos de la *M. oleifera* en nutrición y clínica, se logren establecer las cantidades óptimas para lograr los efectos deseados y las mejores formas de suministrar la planta de manera que resulte aceptable al paladar y sea una solución sostenible en el tratamiento de estas enfermedades.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Greek R, Menache A. Systematic reviews of animal models: methodology versus epistemology. Int J Med Sci [Internet]. 2013;10(3): 206-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.5529>
2. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. An Acad Bras Ciênc [Internet]. 2019;91(Suppl. 1):e20170238. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>

3. Okechukwu IB. Introductory Chapter: Animal Models for Human Diseases, a Major Contributor to Modern Medicine. En: Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy. IntechOpen, Londres. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.70745>
4. Vergara-Jiménez M, Almatrafi MM, Fernández ML. Bioactive components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2017;6(4):e91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox6040091>
5. Alegbeye OO. How functional Is *Moringa oleifera*? A Review of its nutritive, medicinal, and socioeconomic potential. Food Nutr Bull [Internet]. 2018;39(1):149-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284305/>
6. Alegbeye OO. How functional Is *Moringa oleifera*? A Review of its nutritive, medicinal, and socioeconomic potential. Food Nutr Bull [Internet]. 2018;39(1):149-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0379572117749814>
7. Martín C, Martín G, García A, Fernández T, Hernández E, Puls J. Potential applications of *Moringa oleifera*. A critical review. Pastos y Forrajes [Internet]. 2013;36(2):137-149. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pyf/v36n2/pyf01213.pdf>
8. Leone A, Fiorillo G, Criscuoli F, Ravasenghi S, Santagostini L, Fico G, Spadafranca A, Battezzati A, Schiraldi A, Pozzi F, Di Lello S, Filippini S, Bertoli S. Nutritional characterization and phenolic profiling of *Moringa oleifera* leaves grown in Chad, Sahrawi refugee camps, and Haiti. Int J Mol Sci [Internet]. 2015;16(8):18923-37. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms160818923>
9. Martínez-Marciales KP, Soto JA, Sierra J, Olivieri JG, Galeano JC, Gomez LJ. Effect of the addition of *Moringa oleifera* to fruit drinks on clinical parameters associated with iron deficiency anaemia in schoolchildren. Arch Latinoam Nutr [Internet]. 2019;69(1):2-11. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_alan/article/download/17160/144814483578
10. Sahay S, Yadav U, Srinivasamurthy S. Potential of *Moringa oleifera* as a functional food ingredient: a review. Int J Food Sci Nutr [Internet]. 2017;2(5):31-37. Disponible en: <http://www.foodsciencejournal.com/download/201/2-5-11-369.pdf>
11. Fombang EN, Saa RW. Antihyperglycemic Activity of *Moringa oleifera* Lam Leaf Functional Tea in Rat Models and Human Subjects. Food Nutr Sci [Internet]. 2016;7(11):1021-32. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/fns.2016.711099>
12. Even PC, Virtue S, Morton NM, Fromentin G, Semple RK. Editorial: are rodent models fit for investigation of human obesity and related diseases? Front Nutr [Internet]. 2017;4:e58. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00058>
13. Gopalakrishnan L, Doriya K, Kumar DS. *Moringa oleifera*: a review on nutritive importance and its medical application. Food Science and Human Wellness [Internet]. 2016;5(2):49-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2016.04.001>
14. El Sohaimy SA, Hamad GM, Mohamed SE, Amar MH, Al-Hindi RR. Biochemical and functional properties of *Moringa oleifera* leaves and their potential as a functional food. GARJAS [Internet]. 2015;4(4):188-199. Disponible en: <http://garj.org/full-articles/biochemical-and-functional-properties-of-moringa-oleifera-leaves-and-their-potential-as-a-functional-food.pdf?view=download>
15. Nova E, Redondo-Useros N, Martínez-García RM, Gómez-Martínez S, Diaz Prieto LE, Marcos A. Potential of *Moringa oleifera* to improve glucose control for the prevention of diabetes and related metabolic alterations: a systematic review of animal and human studies. Nutrients [Internet]. 2020;12(7):2050. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12072050>
16. Ahmad J, Khan I, Blundell R. *Moringa oleifera* and glycemic control: a review of current evidence and possible mechanisms. Phytother Res [Internet]. 2019;33(11):2841-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.6473>
17. Vargas-Sánchez K, Garay-Jaramillo E, González-Reyes RE. Effects of *Moringa oleifera* on glycaemia and insulin levels: a review of animal and human studies. Nutrients [Internet]. 2019;11(12):e2907. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11122907>

18. Fejér J, Kron I, Pellizzeri V, Pl'uchtová M, Eliašová A, Campone L, Gervasi T, Bartolomeo G, Cicero N, Babejová A, Konečná M, Sedlák V, Poráčová J, Grul'ová D. First report on evaluation of basic nutritional and antioxidant properties of *Moringa oleifera* Lam. from caribbean island of Saint Lucia. *Plants* (Basel) [Internet]. 2019;8(12): 537-52. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/plants8120537>
19. Ahmed KS, Banik R, Hossain MH, Jahan IZ. Vitamin C (L-ascorbic Acid) content in different parts of *Moringa oleifera* grown in Bangladesh. *Am Chem Sci J* [Internet]. 2015;11(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.9734/ACSJ/2016/21119>
20. Rocchetti G, Pamplona J, Blasic F, Cossignanic L, Hilsdorf R, Zengin G, Montesano D, Cocconcelli PS, Lucini L. Phenolic profiling and in vitro bioactivity of *Moringa oleifera* leaves as affected by different extraction solvents. *Food Res Int* [Internet]. 2020;127:e108712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108712>
21. Pollini L, Triaganiello C, Lanni F, Blasi F, Manes J, Cossignani L. Impact of ultrasound extraction parameters on the antioxidant properties of *Moringa oleifera* leaves. *Antioxidants* (Basel) [Internet]. 2020;9(4):e277. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox9040277>
22. Kamada C, da Silva EL, Ohnishi-Kameyama M, Moon J-H, Terao J. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic Res* [Internet]. 2005;39(2):185-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10715760400019638>
23. Singh Y, Prasad K. *Moringa oleifera* leaf as functional food powder: characterization and uses. *Int J Agricultural Sci Food Technology* [Internet]. 2013;4(4):317-24. Disponible en: https://www.ripublication.com/ijafst_spl/ijafst4n4spl_07.pdf
24. Meng S, Cao J, Feng Q, Peng J, Hu Y. Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: review. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013:e801457. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2013/801457>
25. Tunnicliffe JM, Eller LK, Reimer RA, Hittel DS, Shearer J. Chlorogenic acid differentially affects postprandial glucose and glucose-dependent insulinotropic polypeptide response in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2011;36(5):650-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1139/h11-072>
26. Xu Y-B, Chen G-L, Guo M-Q. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the crude extracts of *Moringa oleifera* from Kenya and their correlations with flavonoids. *Antioxidants* [Internet]. 2019;8(8):e296. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox8080296>
27. OMS. Global Report on Diabetes. [Internet]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?utm_medium=em ail&utm_source=transaction 2016 [consultada 2020.10.16].
28. Dranse HJ, Zaved TM, Hamr SC, Bauer PV, Abraham MA, Rasmussen BA, Lam TKT. Physiological and therapeutic regulation of glucose homeostasis by upper small intestinal PepT1-mediated protein sensing. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):1118. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03490-8>
29. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res* [Internet]. 2003;11(9):1124-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.153>
30. Villarruel-López A, López-de la Mora DA, Vásquez-Paulino OD, Puebla-Mora AG, Torres-Vitela MR, Guerrero-Quiroz LA, Nuño K. Effect of *Moringa oleifera* consumption on diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018;18(1):e127. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2180-2>
31. Olayaki LA, Irekpita JE, Yakubu MT, Ojo OO. Methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2015;26(6):585-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2014-0129>
32. Waterman C, Rojas-Silva P, Tumer TB, Kuhn P, Richard AJ, Wicks S, Stephens JM, Wang Z, Mynatt R, Cefalu W, Raskin I. Isothiocyanate-rich *Moringa oleifera* extract reduces weight gain, insulin

- resistance and hepatic gluconeogenesis in mice. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2015;59(6):1013-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400679>
33. El-Latif AA, El Bialy BES, Mahboub HD, Eldaim MAA. *Moringa oleifera* leaf extract ameliorates alloxan-induced diabetes in rats by regeneration of β cells and reduction of pyruvate carboxylase expression. *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014;92(5):413-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0081>
34. Manohar VS, Jayasree T, Kiran K, Mohana L, Dixit R, Chandrasekhar N. Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effect of freshly prepared aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves in normal and diabetic rabbits. *J Chem Pharm Res* [Internet]. 2012;4(1):249-53. Disponible en: <https://www.jocpr.com/articles/evaluation-of-hypoglycemic-and-antihyperglycemic-effect-of-freshly-preparedaqueous-extract-of-moringa-oleifera-leaves-in.pdf>
35. Tollo B, Chougourou DC, Todohoué CM. Anti-hyperglycaemic and lipid profile regulatory properties of *Moringa oleifera* in subjects at early stages of type 2 diabetes mellitus. *EMJ Diabet* [Internet]. 2016;4(1):99-105. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2016/10/Anti-Hyperglycaemic-and-Lipid-Profile-Regulatory-Properties-of-Moringa-Oleifera-in-Subjects-at-Early-Stages-of-Type-2-Diabetes-Mellitus.pdf>
36. Ndong M, Uehara M, Katsumata S-I, Suzuki K. Effects of oral administration of *Moringa oleifera* Lam on glucose tolerance in goto-kakizaki and wistar rats. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2007;40(3):229-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3164/jcfn.40.229>
37. Kowalski GM, Bruce CR. The regulation of glucose metabolism: implications and considerations for the assessment of glucose homeostasis in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;307(10):e859-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00165.2014>
38. Bergen WG, Mersmann HJ. Comparative aspects of lipid metabolism: impact on contemporary research and use of animal models. *J Nutr* [Internet]. 2005;135(11):2499-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/10.1093/jn/135.11.2499>
39. Lian J, Nelson R, Lehner R. Carboxylesterases in lipid metabolism: from mouse to human. *Protein Cell* [Internet]. 2018;9(2):178-195. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0437-z>
40. Mbikay M. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012;3:e24. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00024>
41. Vásquez YA, Rodríguez A, Carrillo OV. Infusión de *Moringa oleifera* (Moringaceae) como suplemento para adolescentes de Cerro Guayabal, Ecuador. *Rev Jard Bot Nac Univ Habana* [Internet]. 2019;40:33-45. Disponible en: <http://www.rjbn.uh.cu/index.php/RJBN/article/download/442/pdf>
42. Seriki SA, Omolaso B, Adegbite OA, Audu AI. Effect of *Moringa oleifera* on lipid profile, blood pressure and body mass index in human. *Eur J Pharm Med Res* [Internet]. 2015;2(7):94-9. Disponible en: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejpmr/article_issue/1448876613.pdf
43. Leite JO, DeOgburn R, Ratliff J, Su R, Smyth JA, Volek JS, McGrane MM, Dardik A, Fernandez ML. Low-carbohydrate diets reduce lipid accumulation and arterial inflammation in guinea pigs fed a high-cholesterol diet. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010;209(2):442-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.005>
44. Almatrafi MM, Vergara-Jiménez M, Murillo AG, Norris GH, Blesso CN, Fernández ML. *Moringa* leaves prevent hepatic lipid accumulation and inflammation in guinea pigs by reducing the expression of genes involved in lipid metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 18(7):1330. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18071330>
45. Asgari-Kafrani A, Fazilati M, Nazem H. Hepatoprotective and antioxidant activity of aerial parts of *Moringa oleifera* in prevention of non-alcoholic fatty liver disease in Wistar rats. *S Afr J Bot* [Internet]. 2020;129:82-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.014>
46. Othman AI, Amer MA, Basos AS, El-Missiry MA. *Moringa oleifera* leaf extract ameliorated high-fat diet-induced obesity, oxidative stress and disrupted metabolic hormones. *Clin Phytosci* [Internet]. 2019;5:e48. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40816-019-0140-0>

47. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 2004;114(12):1752-861. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
48. Halaby MS, El-Din MM, Emara NE. Influence of *Moringa oleifera* on non-alcoholic fatty liver in adult albino rats. *Middle East J Appl Sci* [Internet]. 2015;5(4):902-12. Disponible en: <http://www.curreweb.com/mejas/mejas/2015/902-912.pdf>
49. Metwally FM, Rashad HM, Ahmed HH, Mahmoud AA, Abdol ER, Abdalla AM. Molecular mechanisms of the anti-obesity potential effect of *Moringa oleifera* in the experimental model. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2017;7(3):214-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.007>
50. Adisakwattana S, Chanathong B. Alpha-glucosidase inhibitory activity and lipid-lowering mechanisms of *Moringa oleifera* leaf extract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2011;15(7):803-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21780550/>
1. OMS. Base de datos mundial sobre la anemia. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/es/> 2008 [consultada 2020.10.16].
51. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2006;26:323-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303>
52. Devilly PD, Farissa F. Effect of *Moringa oleifera* cookies in anemia adolescent. En: The 4th International Conference on Health Science 2017 “The Optimization of Adolescent Health in The Era of SDGs”. Proceeding book [Internet]. 2017;167-70. Disponible en: <http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/321/1/Naskah%20P.05.%20Devillya%20PD%20PROCEEDING%20%20%20%20%20%20BOOK%202017.pdf>
53. Madukwe EU, Ugwuoke AL, Ezeugwu JO. Effectiveness of dry *Moringa oleifera* leaf powder in treatment of anaemia. *Int J Med Sci* [Internet]. 2013;5(5):226-8. Disponible en: <https://doi.org/10.5897/IJMMS2013.0884>
54. Oyeyinka AT, Oyeyinka SA. *Moringa oleifera* as a food fortificant: recent trends and prospects. *J Saudi Soc Agric Sci* [Internet]. 2018;17(2):127-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2016.02.002>
55. Saini RK, Manoj P, Shetty NP, Srinivisan K, Giridhar P. Relative bioavailability of folate from the traditional food plant *Moringa oleifera* L. as evaluated in a rat model. *J Food Sci Technol* [Internet]. 2015;53(1):511-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1828-x>
56. Saini RK, Manoj P, Shetty NP, Srinivisan K, Giridhar P. Dietary iron supplements and *Moringa oleifera* leaves influence de liver hepcidin messenger RNA expression and biochemical indices of iron status in rats. *Nutr Res* [Internet]. 2014;34(7):630-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.003>
57. Nnam, NM. *Moringa oleifera* leaf improves iron status of infants 6-12 months in Nigeria. *Int J Food Saf Nutr Public Health* [Internet]. 2009;2(2):158-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1504/IJFSNPH.2009.029281>
58. Serafico ME, Perlas LA, Magsadia CR, Desnacido JA, Viajar RV, Rongavilla EO, Azana GP, Trinidad TP. Efficacy of Malunggay (*Moringa oleifera*) leaves in improving the iron and vitamins A and B status of Filipino schoolchildren. *ActaHortic* [Internet]. 2017;1158:293-301. Disponible en: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2017.1158.33>
59. Suzana D, Suyatna FD, Azizahwati, Andrajati R, Sari SP, Mun'im A. Effect of *Moringa oleifera* Leaves Extract Against Hematology and Blood Biochemical Value of Patients with Iron Deficiency Anemia. *J Young Pharm* [Internet]. 2017;9(1)Suppl:s79-s84 A. Disponible en: <https://www.jyoungpharm.org/sites/default/files/10.5530jyp.2017.1s.20.pdf>
60. Adegbite OA, Omoloso B, Seriki SA, Shatima C. Effects of *Moringa oleifera* Leaves on Hematological Indices in Humans. *Ann Hematol Oncol* [Internet]. 2016;3(8):1-7. Disponible en:

<https://austinpublishinggroup.com/hematology/download.php?file=fulltext/hematology-v3-id1107.pdf>

61. Fahey JW. *Moringa oleifera*: A review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties Part 1. *Trees for Life Journal* [Internet], 2005;1:5. Disponible en: http://www.tfljournal.org/images/articles/20051201124931586_3.pdf
62. Murimi MW, Moyeda-Carabaza AF, Nguyen B, Saha S, Amin R, Njike V. Factors that contribute to effective nutrition education interventions in children: a systematic review. *Nutr. Rev* [Internet]. 2018;76(8):553-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy020>
63. Fiorito V, Geninatti S, Silengo L, Altruda F, Aime S, Tolosano E. Assessment of iron absorption in mice by ICP-MS measurements of (57) Fe levels. *Eur J Nutr* [Internet]. 2012;51(7):783-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0256-6>
64. García Y, Diaz-Castro J. Advantages and disadvantages of the animal models v. in vitro studies in iron metabolism: a review. *Animal* [Internet]. 2013;7(10):1651-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1751731113001134>
65. Fillebeen C, Gkouvatsos K, Fragoso G, Calvé A, Garcia-Santos D, Buffler M, Becker C, Schümann K, Ponka P, Santos MM, Pantopoulos K. Mice are poor heme absorbers and do not require intestinal Hmox1 for dietary heme iron assimilation. *Haematologica* [Internet]. 2015;100(9):e334-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.126870>
66. Zhang J, Liu Y, Han X, Mei Y, Yang J, Zhang ZJ, Lu X, Ji P. Rats provide a superior model of human stress erythropoiesis. *Exp Hem* [Internet]. 2019;78:21-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.09.021>
67. Adedapo AA, Mogbojuri OM, Emikpe BO. Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. *J Med Plant Res* [Internet]. 2009;3(8):586-91. Disponible en: https://academicjournals.org/article/article1380372167_Adedapo%20et%20al.pdf
68. Awodele O, Oreagba IA, Odoma S, Texeira JA, Osunkalu VO. Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae). *J. Ethnopharmacol* [Internet]. 2012;139(2):330-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.10.008>
69. Moyo B, Masika PJ, Hugo A, Muchenje V. Nutritional characterization of *Moringa (Moringa oleifera* Lam.) leaves. *Afr J Biotechnol* [Internet]. 2011;10(60):12925-33. Disponible en: <https://doi.org/10.5897/AJB10.1599>
70. Stohs SJ, Hartman MJ. Review of the Safety and Efficacy of *Moringa oleifera*. *Phytother Res* [Internet]. 2015;29(6):796-804. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.5325>
71. Asiedu-Gyekye IJ, Frimpong-Manso S, Awortwe C, Antwi DA, Nyarko AK. Micro and macroelemental composition and safety evaluation of the nutraceutical *Moringa oleifera* leaves. *J Toxicol* [Internet]. 2014;(e786979):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/786979>
72. Chhikara N, Kaur A, Mann S, Garg MK, Sofi SA, Panghal A. Bioactive compounds, associated health benefits and safety considerations of *Moringa oleifera* L.: an updated review. *Nutr Food Sci* [Internet]. 2021;51(2):255-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1108/NFS-03-2020-0087>