

## Monografía

# Utilidad del nopal para el control de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2

Deni Basurto Santos,<sup>1</sup> Marte Lorenzana-Jiménez,<sup>2</sup> Gil Alfonso Magos Guerrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Tominaga Nakamoto.

<sup>2</sup> Laboratorio de Fitofarmacología, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

### Introducción

En la República Mexicana la diabetes mellitus es la primera causa de mortalidad general. El tratamiento farmacológico de este síndrome metabólico es de por vida, y pretende controlar las manifestaciones clínicas y prevenir complicaciones. Desafortunadamente, para muchos pacientes no se logra y además, los fármacos utilizados son costosos y presentan efectos adversos importantes. Probablemente ante la necesidad de abatir los costos y tener mejores recursos terapéuticos, la población mexicana tanto de zonas rurales como urbanas, utiliza el nopal como tratamiento alternativo o combinado con fármacos, para la diabetes mellitus tipo 2.

El nopal pertenece a la familia de las cactáceas, que son plantas carnosas engrosadas y espinosas, y al género *Opuntia*, que se caracteriza por presentar tépalos extendidos con tallo articulado. Entre las *Opuntias* se distinguen varias especies, la *Opuntia streptacantha* es la que tiene más estudios experimentales y la que más se cultiva en zonas áridas y semiáridas del territorio nacional. Hoy en día, no es raro observar el consumo de licuados y de productos fabricados con nopal por empresas que aprovechan el “conocimiento popular”, porque para el ciudadano común, no hay duda sobre la efectividad de dicha práctica.<sup>1</sup> Sin embargo, como sucede con muchas plantas, el análisis crítico y la fundamentación científica son desconocidas.<sup>2,3</sup>

La información científica sobre esta planta ha mostrado correlación entre los usos etnomédicos y los resultados experimentales. Sin embargo, aún no se cuenta con los suficientes estudios preclínicos y clínicos que permitan fundamentar científicamente la realidad sobre las propiedades medicinales y los estudios monográficos, no resumen los datos experimentales que permitirían evaluar los riesgos y beneficios adquiridos por los que consumen esta planta. Ante esta situación, la presente investigación está dirigida a revisar la literatura científica relacionada a los efectos del nopal sobre los niveles sanguíneos de glucosa, para analizar la información publicada y determinar las evidencias científicas que avalan el uso racional del nopal en la diabetes mellitus tipo 2.

### Metodología

Se recopilaron los estudios que relacionan al nopal con la hiperglucemia y/o la diabetes mellitus tipo 2. Las fuentes de información consultadas fueron: Medline, Cochrane, Biological Abstracts, Napralert (Natural Products Alert) y Chemical Abstracts, de donde se obtuvieron las referencias primarias. De cada publicación, se analizó: el tipo de estudio, los criterios de inclusión y de exclusión, los diseños experimentales, el tipo de ensayos realizados, el número de sujetos incluidos en los estudios y cómo fueron combinados éstos, la especie de nopal empleada, las dosis, las preparaciones, los tiempos y las vías de administración de la planta, las técnicas y los criterios de medición de las variables estudiadas.

### Resultados

*Estudios preclínicos.* La investigación farmacológica del nopal como agente hipoglucemiante, se inicia en 1964 y es continuada en 1979 por el extinto Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales (IMEPLAM).<sup>4</sup> Investigadores de este instituto, encontraron que diferentes preparados de nopal crudo licuado, administrados por sonda nasogástrica a conejos con hiperglucemia inducida por pancreatectomía o por administración de aloxano, producen efecto hipoglucemiante. En esta investigación se pretende explicar que el efecto hipoglucemiante observado es por la presencia de la enzima isomerasa glucosa 6 fosfato, encontrada

previamente en la *Opuntia ficus-indica*,<sup>5,6</sup> pero no en la *Opuntia streptacantha*, especie empleada para ese estudio. Cuatro años después, Ibáñez y Meckes,<sup>7</sup> demuestran que una fracción semipurificada del jugo de tallo fresco de *O. streptacantha*, produce en conejos normoglucémicos o con hiperglucemia inducida, disminución significativa de los niveles sanguíneos de glucosa y triglicéridos. Desafortunadamente, este esfuerzo de fraccionamiento fitoquímico, no culminó con la obtención de muestras que por su mayor grado de pureza, permitieran el análisis estructural del o los componentes activos de la planta. En el mismo año Ibáñez y col,<sup>8</sup> estudian el efecto hipoglucémico de *O. streptacantha* en diferentes especies de animales y en este estudio, el nopal no modifica en animales normoglucémicos la concentración basal de la glucosa. Meckez e Ibáñez,<sup>9</sup> señalan que la actividad “hipoglucemiante” de *O. streptacantha*, permanece constante durante su ciclo anual cuando se administra licuado a conejos sanos con hiperglucemia inducida, por lo que esta especie de nopal, podría ser recolectada durante todo el año sin que se pierda la actividad hipoglucemiante. En el conejo sano, la administración oral de nopal disminuyó la curva de tolerancia a la glucosa y el pico hiperglicémico. Este efecto no fue de mayor magnitud que el producido por tolbutamida.<sup>10</sup> En otro estudio realizado en ratas con diabetes inducida con estreptozotocina, la administración simultánea de *O. fuliginosa* (1 mg/kg) p.o. con insulina durante siete días, disminuyeron la glucosa sanguínea y la hemoglobina glicosilada a valores normales. Estos valores se mantuvieron cuando se retiró la insulina y sólo se administró el extracto de nopal.<sup>11</sup>

El efecto antihiperglicémico también fue observado con *O. megacantha* (20 mg/kg) en un diseño similar, sin embargo, este efecto también fue acompañado de incremento de excreción urinaria de sodio, e incremento de urea y creatinina en el plasma, lo cual podría señalar un probable efecto tóxico.<sup>12</sup> En contraste, en la misma especie alimentada durante un mes con 6% de nopal deshidratado crudo o cocido, los niveles de glucosa no fueron diferentes con respecto al grupo control. En cambio, la alimentación al 12% de nopal crudo produjo disminución significativa de los niveles sanguíneos de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad.<sup>13</sup>

Como puede leerse, los resultados apuntan hacia un efecto reductor reproducible sobre los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad, y un variable efecto hipoglucémico obtenido con diferentes especies de nopal. Llama la atención que con excepción de la *O. fuliginosa*, se requieren grandes dosis de nopal tanto por vía oral como intravenosa para obtener el efecto hipoglucémico.

En el último y más reciente estudio preclínico indexado, encuentran que en el cerdo con diabetes inducida químicamente, la administración oral de 250 a 500 mg/kg de extracto de *O. lindheimeri* mantiene la glucosa sanguínea en niveles normales, pero no modifica la glucemia de los cerdos no diabéticos.<sup>14</sup> En este estudio, de nueva cuenta se busca comprobar la eficacia del nopal sin proporcionar datos sobre un mecanismo de acción diferente al de la fibra. Por último, en el año 2003 por primera vez en la literatura se informa sobre el aislamiento e identificación de compuestos tipo polisacáridos en *O. ficus-indica* y *O. streptacantha* con actividad hipoglucemiante.<sup>15</sup>

*Estudios clínicos.* La mayoría de las investigaciones clínicas con el nopal, fueron realizadas en el Departamento de Especialidades del Centro Médico “La Raza” IMSS. La primera investigación se efectuó en 1983,<sup>16</sup> utilizando 100 g de nopal asado administrado tanto a sujetos sanos como a obesos y a diabéticos tipo 2, la administración de nopal 20 min antes de los alimentos tres veces al día durante 10 días, produjo disminución significativa en el colesterol total, en los triglicéridos y en el peso corporal de los sujetos obesos no diabéticos y con diabetes tipo 2, y en la glucemia de sujetos diabéticos. Con estos resultados los autores proponen que los efectos observados con el nopal, se deben a su contenido en fibra. Se sabe que la fibra es una mezcla de lignina, celulosa, hemicelulosa, pectina, mucílago y gomas, capaz de disminuir la absorción gastrointestinal de varios nutrientes; y en consecuencia los niveles sanguíneos de colesterol, triglicéridos y glucosa disminuyen por falta de absorción. Aunque esta hipótesis es suficientemente viable, los autores no realizaron estudios con otros tipos de fibra. En otro estudio con hiperglucemia inducida, se muestra que la misma dosis de 100 g de nopal asado, administrada a voluntarios sanos, 20 min antes de iniciar la prueba de tolerancia oral a la glucosa, impide la elevación de la glucemia a los 120 y 180 min, y disminuye la concentración de insulina sanguínea. Para explicar este último efecto, se menciona una posible acción inhibitoria de la fibra sobre el péptido gástrico, sustancia que normalmente incrementa la sensibilidad del receptor de insulina e induce la liberación de esta hormona en los islotes de Langerhans. Desafortunadamente, ninguna de las dos hipótesis cuenta con evidencia científica, ya que nunca fueron experimentalmente estudiadas.<sup>17</sup> En cambio el mismo grupo de investigadores informa que en voluntarios sanos, no se observó la participación de las hormonas hiperglucemiantes: glucagón, cortisol y hormona de crecimiento.<sup>18</sup> En un estudio posterior se informa que el licuado fresco de nopal, cuya especie no fue identificada, administrado por vía oral a individuos sanos, no modifica la concentración basal de la glucosa o de la insulina sanguínea. En contraste, se describe una acción antihiperglucemiante en individuos sanos con hiperglucemia inducida por

vía oral pero no por vía intravenosa.<sup>19</sup> Lo que sugiere que el nopal licuado, sólo tendría efecto antihiper glucémico si se ingiere previamente a los alimentos. Es importante hacer notar, que los autores utilizan indistintamente los términos de hipoglucemia y antihiper glucemia, sin tomar en cuenta las definiciones convencionales. Aún más, en la mayor parte de los estudios realizados por el grupo de “La Raza”, no se alcanzan los niveles sanguíneos considerados dentro de la entidad clínica denominada hipoglucemia. Si bien es cierto que la palabra hipoglucemia indica disminución de la concentración de glucosa en la sangre, también es cierto que desde un punto de vista clínico, no representa lo mismo el descenso de glucosa en sujetos normoglucémicos, que en sujetos diabéticos, en éstos el efecto antihiper glucémico aparentemente prevendría las complicaciones de la diabetes.

Debido a que 100 g de nopal asado, impiden en forma lenta la elevación de la glucosa, los investigadores de “La Raza” decidieron incrementar la dosis de nopal asado a 500 g y comparar sus efectos con la actividad de 500 g de calabaza. Sorprendentemente, la fibra contenida en la calabaza asada no posee el efecto hipoglucemiante del nopal en pacientes diabéticos.<sup>20</sup>

El grupo de Frati-Munari, muestra que la disminución de la glucosa en la sangre de individuos con diabetes tipo 2, está en relación directamente proporcional a las dosis administradas de nopal asado.<sup>21</sup> Este efecto que los autores llaman “hipoglucemia aguda”, lo creen independiente del producido por la fibra a nivel del tracto gastrointestinal. Cabe mencionar que en este artículo, no se presentan los niveles de glucosa previos a la administración del nopal y que los valores iniciales de glucosa, además de tener una gran dispersión, están notoriamente por debajo de los de 200 mg/dL que normalmente presentan los diabéticos no tratados;<sup>20,22,23</sup> en contra de la posibilidad de un efecto “hipoglucemiante” extraintestinal, están los resultados obtenidos por los mismos autores, en los cuales no se observa efecto antihiper glucemiante cuando se administran 100 g de nopal a pacientes sanos con hiper glucemia inducida por vía intravenosa.<sup>19</sup> Por otra parte, no deja de ser interesante que tres horas después de la administración del nopal, persista el efecto “hipoglucemiante” e incluso, como se demuestra en un estudio posterior, en sujetos diabéticos en ayunas, la glucosa sanguínea se mantiene disminuida hasta por seis horas.<sup>22</sup> Sin embargo de nueva cuenta, se carece de los estudios experimentales pertinentes para apoyar las hipótesis postuladas por los autores.

Es interesante mencionar que en una investigación posterior, realizada nuevamente por el grupo de Frati-Munari, los extractos de nopal crudo fresco prácticamente no tienen efecto “hipoglucemiante” agudo cuando se administran en pacientes diabéticos tipo 2 en condiciones de ayuno, mientras que el nopal asado produce dicho efecto “hipoglucemiante” en el mismo tipo de pacientes<sup>24</sup> y no así en sujetos sanos normoglucémicos. A raíz de estos resultados, podría cuestionarse si los licuados de nopal fresco, que normalmente consume gran parte de la población mexicana, tienen algún efecto benéfico, máxime si los consumidores no son diabéticos. Esta pregunta, así como la interrogante si el nopal posee un mecanismo de acción “hipoglucemiante” distinto al propuesto de la fibra, con las evidencias actuales no se pueden resolver afirmativamente. Aunque Frati-Munari y sus colaboradores hayan obtenido efecto “hipoglucemiante” con 500 g de nopal en pacientes sanos con hiper glucemia inducida por vía intravenosa,<sup>25</sup> hacen falta los estudios pertinentes que eluciden algún mecanismo de acción distinto al de la fibra. Por otra parte, llama la atención que la administración por vía oral, de una dosis<sup>26</sup> o de dos dosis<sup>27</sup> de 500 g de nopal asado, no producen modificaciones de la glucosa en pacientes sanos normoglucémicos. En vista que la principal vía de administración utilizada para esta planta es la oral, diferentes preparados han sido estudiados por esta vía. En una prueba cruzada ciega, la administración de cápsulas de 335 mg cada una con nopal desecado de la especie *ficus-indica* administradas diariamente por una semana, se observó discreta disminución de la glucosa y colesterol en sangre. Los autores concluyen que esta dosificación es impráctica.<sup>28</sup>

Por último, en el estudio recientemente indexado,<sup>29</sup> la administración de 250 g de pulpa fresca de *O. robusta* por 8 semanas produjo en pacientes no diabéticos disminución del colesterol total y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y los niveles de glucosa y de insulina disminuyeron en un 11%. Para explicar estos efectos, los autores proponen un mecanismo sensibilizante del receptor a la insulina. El argumento que apoya esta hipótesis es el haber obtenido bajos niveles de insulina e importante efecto “hipoglucémico”.

En el cuadro 1 se resumen las observaciones de la investigación clínica mencionada. Obsérvese que las especies de nopal identificadas fueron la *O. streptacantha*, la *O. ficus-indica*, *O. megacantha* y *O. robusta* y el efecto “hipoglucemiante” sólo puede ser atribuible a estas especies de nopal, y no puede extrapolarse a otras.

## Discusión

Actualmente el uso popular del nopal como auxiliar en el tratamiento de la diabetes se ha incrementado, e incluso es frecuente encontrar pacientes diabéticos que han sustituido su tratamiento farmacológico, por el licuado de nopal fresco. En esta enfermedad, los pacientes muestran concentraciones de glucosa en sangre en ayunas superiores a 126 mg/dL, y para su control, se emplean como tratamiento primario los hipoglucemiantes orales, los sensibilizantes del receptor a insulina y la propia insulina. Mientras que los medicamentos inhibidores de alfa glicosidasa son utilizados como adyuvantes del tratamiento.<sup>30</sup>

La información de la presente revisión, muestra que la administración aguda de las especies de *Opuntia streptacantha*, *ficus indica*, y *megacantha* tienen efecto antihiper glucemiante en pacientes diabéticos, y la *O. robusta* disminuye la glucosa sanguínea en no diabéticos. Además, las cuatro especies muestran actividad antihipercolesteremiante y antihiperlipidémica. Debido a estos efectos, el consumo de nopal podría tener utilidad en pacientes con niveles de glucosa en ayunas igual o mayores de 126 mg/dL, sin llegar a 200 mg/dL y sin presentar todos los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, como es el caso de los obesos. Además, estos sujetos también presentan con mucha frecuencia hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, por lo que el nopal tendría doble utilidad. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana en los pacientes con diabetes tipo 1, el control estricto de la glucemia disminuye la frecuencia de complicaciones tardías y posponen el tiempo en que aparecen éstas: se acepta que la regulación de los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre, mejoran la sintomatología del paciente diabético y disminuyen el riesgo de aparición de complicaciones tardías.<sup>31</sup> En vista que el nopal posee estos efectos, su consumo parece que representa una ventaja. Sin embargo, no hay estudios que comprueben que todas las especies comúnmente utilizadas por la población, prevengan complicaciones y mejoren la calidad de vida de los usuarios. Tampoco se sabe si la dosis y las preparaciones más frecuentemente utilizadas, son las adecuadas para lograr los efectos antes mencionados, y en la actualidad no hay estudios científicos que demuestren que el efecto antihiper glucemiante del nopal, es igual o mejor que el efecto de los fármacos antidiabéticos habituales. Aunque parece comprobado que esta planta impide la elevación de la glucemia, y disminuye los niveles sanguíneos de glucosa por debajo de los valores normales, estos efectos sólo se producen bajo ciertas condiciones como el empleo de grandes dosis (100 a 500 g) de nopal asado.

Debido al contenido de fibra se postula que esta planta disminuye la absorción gastrointestinal de colesterol, lípidos y glucosa, y en consecuencia se modifican las concentraciones de estas sustancias en sangre. Si este fuera el único mecanismo de acción, entonces todas las especies de nopal compartirían dicho efecto, aún más, todas las plantas fibrosas.<sup>28</sup> Se requieren más estudios que determinen las ventajas del nopal sobre otras fibras. La cantidad de fibra dietética recomendada por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes, para disminuir la absorción de carbohidratos y lípidos en la población general y en diabéticos, es de 20 a 35 g diarios. Se sugiere determinar la eficacia de esta planta realizando una curva dosis-respuesta con dosis inferiores de 100 g de nopal.

Por el contrario, si hay metabolitos secundarios con acciones antidiabéticas diferentes al de la fibra, la actividad antihiper glucémica e hipoglucémica, sería conveniente comparar la eficacia entre varias especies de nopal. Si la fibra es el principal componente del nopal responsable del efecto antidiabético, se esperaría que la forma cruda del nopal fuera la más activa, pero la información existente señala que el nopal asado posee la actividad antihiper glucemiante más intensa. Por esta razón, se sugiere un diseño experimental que compare la fibra expuesta a diferentes temperaturas. Esto determinará si dicho efecto, es debido a sustancias activas que se producen por un cambio estructural de las sustancias originales.

Existe la hipótesis de que por un mecanismo diferente al de la fibra, el nopal tiene actividad "hipoglucemiante aguda". Si esto fuera cierto, sería conveniente que antes de realizar experimentos en seres humanos, se agote la experimentación preclínica. Además, estos estudios deberían de incluir dentro del diseño experimental, controles positivos que permitan comparar la eficacia del nopal, con la eficacia de medicamentos antidiabéticos autorizados. Si se confirma que el nopal es menos eficaz, como parece ser el caso, entonces la planta no puede indicarse en diabéticos de difícil control como tratamiento sustitutivo. Existen en la literatura estudios que correlacionan la ingesta de fibra en la dieta, con el incremento de la sensibilidad del receptor a la insulina, y que este mecanismo es útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Sin embargo, se requieren evidencias experimentales.<sup>32</sup>

El tratamiento con insulina y/o hipoglucemiantes orales, tiene como efecto adverso importante la hipoglucemia. Ya que el nopal aparentemente disminuye los niveles sanguíneos de la glucosa, sin llevar al paciente a un evento hipoglucémico serio, y sus efectos adversos manifestados por flatulencia y meteorismo no son graves, podría utilizarse como un tratamiento auxiliar que posiblemente modifique favorablemente la calidad de vida del paciente obeso y diabético tipo 2.

## Conclusiones

En los últimos años, el consumo de nopal como antidiabético, se ha visto favorecido por la publicidad dada en medios de comunicación masiva, y no por el conocimiento netamente empírico o científico.

La revisión de la literatura sobre el efecto “hipoglucémico” del nopal, indica que la *O. streptacantha* es la especie más estudiada.

Existen evidencias experimentales que apoyan la actividad antihiper glucémica de la *O. streptacantha* con dosis desde 100 g, y la actividad llamada “hipoglucemiante aguda” con dosis de 300 a 500 g. Ambos efectos han sido catalogados como antidiabéticos. La *O. streptacantha* no disminuye la concentración de glucosa sanguínea a valores iguales o menores de 50 mg/dL.

La actividad antihiper glucemiante de *O. streptacantha* obtenida con altas dosis, se debe principalmente a su contenido de fibra pues inhibe la absorción intestinal de la glucosa y de los lípidos en diabéticos tipo 2, en obesos y en sujetos sanos. Los efectos colaterales se resumen en malestar abdominal, flatulencia y aumento en el volumen y frecuencia de heces. Se requieren más estudios científicos suficientes que comparen la efectividad antihiper glucémica del nopal, con el producido por otras fibras.

En la literatura consultada, se encontraron escasas evidencias que apoyen un mecanismo antihiper glucemiante independiente al conferido a la fibra. La hipótesis de que el nopal produce “hipoglucemia aguda”, por incremento de la sensibilidad del receptor de insulina, carece de apoyo experimental. El efecto llamado “hipoglucémico agudo”, producido en sujetos con hiper glucemia inducida por vía oral, tratados con 500 g de *O. streptacantha*, no se observa en individuos sanos normoglucémicos, aunque la ingesta de esta planta sea hasta por 10 días.

En la literatura, no se encontraron estudios que apoyen el empleo de *O. streptacantha* como medicamento sustitutivo de los hipoglucemiantes orales. El nopal no debe de administrarse como monoterapia para la diabetes tipo 2, sino como parte del tratamiento integral de los enfermos.

## Referencias

1. Coronado GD, Thompson B, Tejada S, Godina R. Attitudes and beliefs among Mexican Americans about type 2 diabetes. *J Health Care Poor Underserved* 2004; 15(4): 576-88.
2. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1277-94.
3. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42(2): 217-26.
4. Ibañez-Camacho R, Roman R. Hypoglycemic effect of *Opuntia cactus*. *Arch Invest Med* 1979; 10: 223-30.
5. Satta MA, Sisini A. Glucose-6-phosphatase and fructose-1, 6-diphosphatase activity in *Opuntia ficus indica*. *Bol Soc Ital Biol Sper* 1964; 40: 1109-10.
6. Sisini A. On glucose-6-phosphate isomerase in *Opuntia ficus indica*. *Bol Soc Ital Biol Sper* 1969; 45: 794-6.
7. Ibañez-Camacho R, Meckes-Lozoya M. Effect of a semipurified product obtained from *Opuntia streptacantha* L. (a cactus) on glycemia and triglyceridemia of rabbit. *Arch Invest Med* 1983; 14(4): 437-43.
8. Ibañez-Camacho R, Meckes-Lozoya M, Mellado-Campos V. The hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* studied in different animal experimental models. *J Ethnopharmacol* 1983; (2): 175-81.
9. Meckes-Lozoya M, Ibañez-Camacho R. Hypoglycaemic activity of *Opuntia streptacantha* throughout its annual cycle. *Am J Chin Med* 1989; 17: 221-4.
10. Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcón-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol* 1995; 48: 25-32.
11. Trejo-González A et al. A purified extract from prickly pear cactus (*Opuntia fuliginosa*) controls experimentally induced diabetes in rats. *J Ethnopharmacol* 1996; 55: 27-33.
12. Bwititi P, Musabayane CT, Nhachi CF. Effects of *Opuntia megacantha* on blood glucose and kidney function in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2000; 69(3): 247-52.
13. Cardenas MML, Serna SSO, Velasco GJ. Effect of raw and cooked nopal (*Opuntia ficus indica*) ingestion on growth and profile of total cholesterol, lipoproteins, and blood glucose in rats. *Arch Latinoam Nutr* 1998; 48: 316-23.
14. Laurenz JC, Collier CC, Kuti JO. Hypoglycaemic effect of *Opuntia lindheimeri* Englem in a diabetic pig model. *Phytother Res* 2003; 17: 26-9.
15. Alarcón-Aguilar FJ et al. Hypoglycemic activity of two polysaccharides isolated from *Opuntia ficus-indica* and *Opuntia streptacantha*. *Proc West Pharmacol Soc* 2003; 46: 139-42.
16. Frati-Munari AC, Fernández-Harp JA, de la Riva H, Ariza-Andraca R, del Carmen Torres M. Effects of nopal (*Opuntia* sp.) on serum lipids, glycemia and body weight. *Arch Invest Med* 1983; 14: 117-25.
17. Frati-Munari AC, Fernández-Harp JA, Banales-Ham M, Ariza-Andraca CR. Decreased blood glucose and insulin by nopal (*Opuntia* sp.). *Arch Invest Med* 1983; 14: 269-74.
18. Fernández-Harp JA, Frati-Munari AC, Chávez NA, De la Riva PHB, Mares GG. Estudios hormonales en la acción del nopal sobre la prueba de tolerancia a la glucosa informe preliminar. *Rev Med IMSS* 1984; 22: 387-390.
19. Frati-Munari AC, Yever-Garcés A, Islas-Andrade S, Ariza-Andraca CR, Chavez-Negrete A. Studies on the mechanism of “hypoglycemic” effect of nopal (*Opuntia* sp.). *Arch Invest Med* 1987; 18: 7-12.

20. Frati-Munari AC, Gordillo BE, Altamirano P, Ariza CR. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lemaire in NIDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 63-6.
21. Frati-Munari AC, Del Valle-Martínez LM, Ariza-Andraca CR, Islas-Andrade S, Chávez-Negrete A. Hypoglycemic action of different doses of nopal (*Opuntia streptacantha* Lemaire) in patients with type II diabetes mellitus. *Arch Invest Med* 1989; 20: 197-201.
22. Frati-Munari AC, De León C, Ariza ACR, Banales HMB, López LR, Lozoya X. Influencia de un extracto deshidratado de nopal (*Opuntia streptacantha* Lem) en glucemia. *Arch Invest Med* 1989; 20: 211-216.
23. Frati-Munari AC, Rios Gil U, Ariza-Andraca CR, Islas Andrade S, Lopez Ledesma R. Duration of the hypoglycemic action of *Opuntia streptacantha* Lem. *Arch Invest Med* 1989; 20: 297-300.
24. Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante E, Rodríguez-Barcenás N, Ariza-Andraca R, Lopez-Ledesma R. Hypoglycemic action of *Opuntia streptacantha* Lemaire: study using raw extracts. *Arch Invest Med* 1989; 20: 321-5.
25. Frati-Munari AC, Licona QR, Araiza ACR, López LR, Chávez NA. Acción de *Opuntia streptacantha* en individuos sanos con hiperglucemia inducida. *Arch Invest Med* 1990; 21: 99-102.
26. Frati AC et al. Influence of nopal intake upon fasting glycemia in type II diabetics and healthy subjects. *Arch Inv Med* 1991; 22: 51-6.
27. Frati AC, Xilotl DN, Altamirano P, Ariza R, Lopez-Ledesma R. The effect of two sequential doses of *Opuntia streptacantha* upon glycemia. *Arch Inv Med* 1991; 22: 333-6.
28. Frati MAC, Vera LO, Ariza ACR. Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 1992; 128: 431-6.
29. Wolfram R, Budinsky A, Efthimiou Y, Stomatopoulos J, Oguogho A, Sinzinger H. Daily prickly pear consumption improves platelet function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 61-6.
30. Hermans MP, Buysschaert M. Pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 59-66.
31. Verges B. Diabetic dyslipidaemia: insights for optimizing patient management. *Curr Med Res Opin* 2005; 1: S29-40.
32. Ylönen K et al. Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1979-85.