

## Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2

Viviana Andrea Barragán Torres<sup>1</sup>, Laura Marcela García Prada<sup>1</sup>, Luis Miguel Mateus Dueñez<sup>1</sup>, Laura Consuelo Mateus Mateus<sup>2</sup>, Fernando Rodríguez Sanabria<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Semillero de Investigaciones en Nuevas Alternativas Terapéuticas (SINAT) (Cintrop). Universidad Industrial de Santander (UIS).

<sup>2</sup> Joven investigadora de Colciencias 2015.

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (Cintrop). Universidad Industrial de Santander (UIS). Correo electrónico: frodrig@uis.edu.co

Recibido para evaluación: 15 de noviembre de 2016.

Aceptado para publicación: 24 de agosto de 2017.

### RESUMEN

El incremento de la obesidad en la sociedad se ha hecho evidente en los últimos años. Estadísticas recientes de entidades oficiales la ubican dentro de las enfermedades más prevalentes en el mundo. La obesidad es una enfermedad crónica proinflamatoria, que cursa con un desbalance en la actividad endocrina del tejido adiposo generando un cambio en el patrón de producción de determinadas adipocitoquinas relacionadas con el incremento en la resistencia a la acción de la insulina y el consecuente aumento de la glucemia, característicos de la diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento de estos desórdenes está orientado a disminuir la glucemia y reducir el peso del individuo que los padece. Los medicamentos utilizados para tratar ambas enfermedades comúnmente tienen efectos secundarios indeseables, lo que ha hecho que los farmacólogos estén en constante búsqueda de nuevos medicamentos. El objetivo de esta publicación es hacer una revisión del estado del arte en las dos enfermedades, tomando como punto de partida el hecho de que las dos tienen en común la inflamación sistémica leve y alteración del sistema inmune que desemboca en resistencia a la acción de la insulina y, además, señalar la actividad de algunos aceites esenciales estudiados hasta el momento en ratas y ratones como posibles alternativas terapéuticas en el control de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

*Palabras clave:* obesidad, diabetes mellitus tipo 2, inflamación, adipocitoquinas, aceites esenciales.

## Summary

### Essential oils, obesity and type 2 diabetes

The increase of obesity in our society has become evident nowadays. Recent statistics from official entities place it within the most prevalent diseases in the world. Obesity is a chronic pro-inflammatory disease that causes an imbalance in endocrine activity of adipose tissue, changing the production pattern of certain adipocytokines related to insulin resistance, consequently there is an increase of glycemia characteristic in type 2 diabetes mellitus. The treatment for these disorders is aimed to lower blood sugar levels and reduce the weight of those who suffer it. The medicines used to treat both diseases usually have undesirable side effects, which have made pharmacologists be in constant search for new drugs. The aim of this publication is to review the state of the art on these two diseases, starting from the fact that both have in common mild systemic inflammation and immunological alterations that lead to resistance to insulin action, and additionally to describe the activity of some essential oils studied so far in rats and mice as possible therapeutic alternatives in controlling obesity and type 2 diabetes mellitus.

*Key words:* Obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammation, adipocytokines, essential oils.

## INTRODUCCIÓN

El aumento de población obesa se ha favorecido por un estilo de vida caracterizado por el incremento en la ingesta de carbohidratos y lípidos más allá de las necesidades del organismo, acompañado, a su vez, de una actividad física insuficiente que provoca un desequilibrio metabólico que puede, además, generar una alteración a nivel inmunológico, ya que ambos sistemas, aunque independientes, evolucionaron en estrecha relación, afectándose y regulándose mutuamente. Como consecuencia del exceso en el consumo de grasa, se puede presentar hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, generando una respuesta inmune de tipo inflamatorio. Esta relación entre ambos sistemas se hace evidente cuando hay una elevada demanda energética; por ejemplo, ante el reconocimiento de un patógeno, en donde el metabolismo se desvía rápidamente hacia la obtención de energía para luchar contra el agente causante de daño, siendo esta disponibilidad de energía la que permite la inmediata reacción por parte del sistema inmune. Por tanto, la acción del sistema metabólico junto al sistema inmune son requerimientos

esenciales y conservados a través de la evolución, desde microorganismos hasta los seres más desarrollados.

Una de las enfermedades metabólicas más comunes ligadas a la obesidad es la diabetes mellitus tipo 2, en la cual se presenta infiltración de moléculas del sistema inmune en el tejido adiposo, desencadenando la activación de macrófagos, lo cual lleva a un estado inflamatorio crónico que aumenta de manera progresiva la resistencia a la acción de la insulina [1].

El tratamiento de estos desórdenes metabólicos está orientado a controlar la glucemia y disminuir el peso corporal del individuo afectado. Sin embargo, el desarrollo de efectos secundarios a los fármacos utilizados ha incrementado el interés en la investigación en terapias alternativas de origen natural, que incluye el estudio de aceites naturales extraídos de plantas utilizadas en la medicina tradicional, cuyas propiedades benéficas son ampliamente reconocidas, a pesar de que sus mecanismos se han estudiado poco.

## OBESIDAD Y DIABETES, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La obesidad es una enfermedad crónica, la cual pone en riesgo la salud de los que la padecen; de igual manera, es una patología multifactorial prevenible que afecta a gran parte de la población. En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso. En Colombia, la encuesta nacional de situación alimentaria y nutricional (ENSIN) del 2010, encontró que el 51% de la población, entre 18 y 64 años, tiene algún grado de sobrepeso. La Asociación Colombiana de Endocrinología afirma que 3 a 5 de cada 10 personas adultas tienen sobrepeso y cerca del 15% presentan obesidad. De igual manera, se calcula que la obesidad y el sobrepeso causaron 3,4 millones de muertes en 2010 [2-4] y se estima que las muertes aumentarán más de 50% en los próximos diez años, convirtiéndola en la séptima causa de mortalidad en 2030 [5-7].

Por su parte, la diabetes se caracteriza por hiperglucemia que se desencadena cuando el organismo pierde capacidad de producir insulina o no la utiliza con eficacia. Las formas más comunes son tipo 1 y tipo 2. La de tipo 1 (DM1) representa del 3%-5% de los casos y es, por lo general, diagnosticada en niños y adolescentes. Es una enfermedad autoinmune que involucra destrucción de las células beta de Langerhans productoras de insulina, mientras que la de tipo 2 (DM2) representa el 95% de los casos y es diagnosticada comúnmente en personas mayores de 40 años en general obesos, aunque cada vez con mayor frecuencia es diagnosticada es personas más jóvenes [8].

En la DM2 se observa agotamiento del páncreas por la acumulación de ácidos grasos libres que inducen la apoptosis de las células beta y conllevan la disminución en la secreción de insulina, acompañada a menudo con resistencia periférica a esta hormona, encargada de movilizar la glucosa al interior de la célula causando hiperglucemia [9, 10]. Debido a que la resistencia a la insulina se desarrolla progresivamente, el diagnóstico se realiza una vez la enfermedad está bastante avanzada y aparecen complicaciones, como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o la insuficiencia renal [11].

Además, al tratarse de una enfermedad crónica, la diabetes representa un importante gasto para los sistemas de salud, ya que las personas con esta enfermedad necesitan acceder a los medicamentos apropiados y a una gran variedad de servicios sanitarios. Para el 2011, los gastos generados por la diabetes se calcularon en cerca de 465.000 millones de dólares, equivalente al 11% del costo sanitario total [8]. Esto, sumado a la pérdida de productividad causada por la muerte o la incapacidad para trabajar derivada de sus complicaciones, hace que esta enfermedad sea una preocupación importante de las instituciones de salud pública del mundo [2, 12].

## OBESIDAD, UNA ENFERMEDAD PROINFLAMATORIA

La obesidad es un padecimiento crónico que obedece a un desequilibrio energético producto de malos hábitos alimenticios que llevan a un exceso de tejido adiposo blanco (TAB). Cuando el umbral de almacenamiento de grasa es sobrepasado, ocurren cambios estructurales como hipertrofia (aumento de tamaño) e hiperplasia (aumento del número de los adipocitos); este incremento excesivo en la masa de TAB conlleva, además, una mayor secreción de mediadores proinflamatorios por parte de los adipocitos y macrófagos. Algunos de estos mediadores inflamatorios producidos desde el tejido adiposo pueden producir resistencia a la acción de la insulina.

El perfil inflamatorio leve pero crónico, característico de los pacientes obesos, ocurre básicamente por la falta de oxígeno en los adipocitos más lejanos a la zona de vascularización, conduciendo al desarrollo de zonas de hipoxia y necrosis en donde aumenta la secreción de adipocitoquinas causantes de inflamación, tales como factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), matriz de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9), IL-6, PAI-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TNF- $\alpha$ , IL-6 y leptina [13-15] (figura 1).

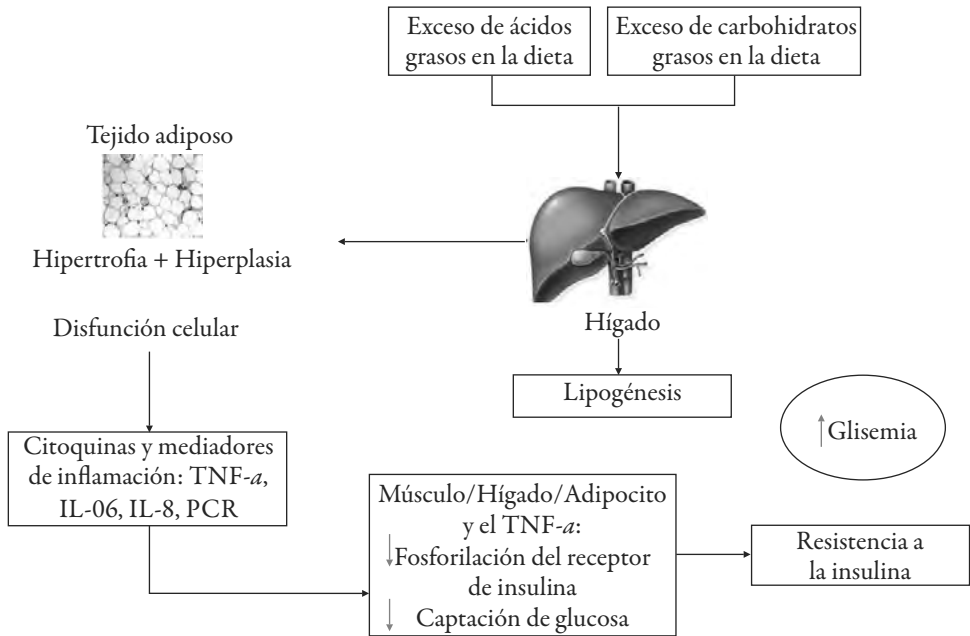


Figura 1. Secreción de adipocitoquinas en el tejido adiposo y la resistencia a la insulina. IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; QM: quilomicrones; TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptado a partir de: [M. Ramírez-Alvarado, C. Sánchez-Roitz, El factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos, *Nutrición Hospitalaria*, 27, 1751 (2012)].

Desde el punto de vista farmacológico, un fármaco antiobesidad ideal debería normalizar las alteraciones metabólicas que conducen a esta patología, y de esta manera lograr reducir los depósitos de grasa del organismo, principalmente los viscerales. Entre los medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), se encuentran la tetrahidrolipstatina (también conocida como Orlistat o Xenicat), un potente inhibidor de la lipasa pancreática que reduce la digestión intestinal de las grasas; lorcaserina, un activador selectivo del receptor 2C de serotonina o la combinación de fentermina, un fármaco de la familia de las anfetaminas, y topimarato, un monosacárido originalmente usado como antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, que actúan como reductores del apetito al incrementar la norepinefrina en el hipotálamo. El Rimonabat (también conocido como Zimulti) es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1, el sistema endocannabinoide está presente en el cerebro y tejidos periféricos, donde afecta el equilibrio energético, metabolismo de la glucosa, lípidos y peso corporal. Sin embargo, estos fármacos presentan diversos efectos secundarios que incluyen problemas gastrointestinales,

estreñimiento, boca seca, disminución de las vitaminas liposolubles, daño hepático y cardíaco, mareo, parestesias, insomnio, depresión y ansiedad, entre otros [16-19].

### **Obesidad y sistema inmune**

Las variaciones en la producción de adipocitoquinas proinflamatorias, por parte del TAB visceral, pueden influir en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa de las personas con sobrepeso; por ejemplo, la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos conducen a un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). En respuesta a este estrés oxidativo, se induce la expresión de moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión intercelular - 1 (ICAM-1) y la molécula - 1 de adhesión vascular (VCAM-1), facilitando el reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido adiposo, lo que conlleva la elevación del TNF $\alpha$  y leptina, y a la disminución de IL-10 y adiponectina [20, 21]. Asimismo, se considera que un tercio de la IL-6 circulante es producida por el TAB; debido a que el hipotálamo cuenta con receptores para la IL-6, se cree que esta interfiere con la vía de señalización de la leptina y, además, puede llegar a inhibir la lipoproteinlipasa hepática, lo que aumenta los niveles séricos de VLDL y ácidos grasos libres [22, 23].

Los altos niveles de leptina están relacionados con la estimulación de respuestas Th1, las cuales aumentan la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes; de modo que los niveles excesivos de leptina junto con otras citocinas como IL-6 o TNF $\alpha$ , podrían influir en el desarrollo de patologías mediadas por una exacerbación de la respuesta inmune como la arteriosclerosis, DM2, o síndrome metabólico [23].

## **ADIPOCITOQUINAS E INSULINO-RESISTENCIA**

Durante la obesidad, el aumento en la masa de tejido adiposo genera, asimismo, un aumento en los niveles de adipocitoquinas como leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), la angiotensina, la adiposina, la resistina y la proteína estimuladora de la acilación en plasma, siendo la adiponectina una excepción. La adiponectina que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina, presenta propiedades antiinflamatorias y cuando se disminuye en el plasma es asociada a estados de insulino-resistencia [24, 25].

La insulina actúa sobre las células sensibles a ella a través de la unión a su receptor en la superficie de la célula; una vez ocurre esta unión, el receptor se fosforila a sí mismo y a los sustratos del receptor de insulina (IRS). La inhibición de la vía de señalización del

receptor de insulina es el principal mecanismo por el cual las citoquinas proinflamatorias conducen a la insulino-resistencia [25-27].

Cuando la célula es expuesta a niveles elevados de  $\text{TNF-}\alpha$ , se inhibe la fosforilación de los residuos de serina del IRS-1, ya que esta citoquina en acción combinada con la IL-6 estimula la lipasa sensible a hormonas, lo que lleva al aumento de ácidos grasos libres (AGL) como consecuencia de la lipólisis de los triglicéridos; estos AGL, además de inhibir la fosforilación de IRS, también disminuyen la captación de glucosa por parte de los hepatocitos, estimulando la gluconeogénesis hepática. En respuesta a estos sucesos, el páncreas segrega una mayor cantidad de insulina para intentar normalizar la glucemia, lo que a largo plazo lleva a resistencia a la insulina y, por consiguiente, a diabetes mellitus tipo 2 [28, 29].

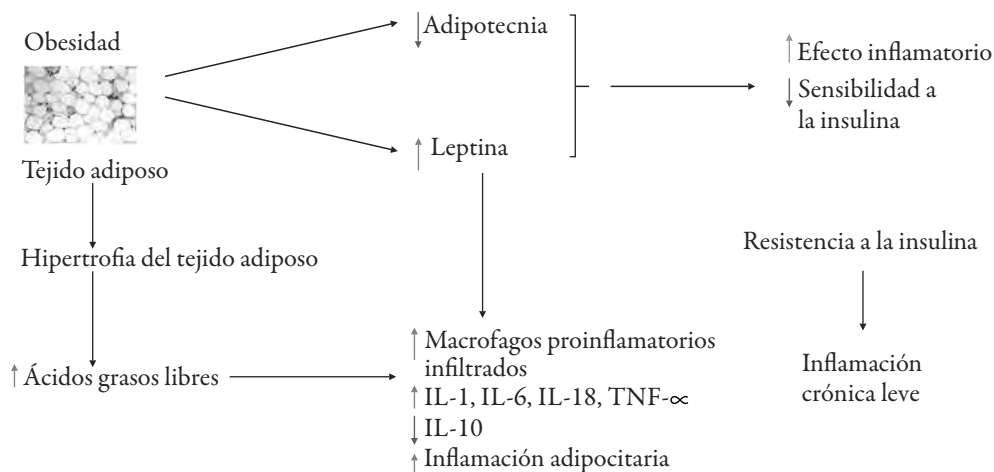


Figura 2. Obesidad y adipocitoquinas en procesos de inflamación sistémica.

## ACEITES ESENCIALES COMO COMPLEMENTO TERAPÉUTICO EN OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

La terapia para la obesidad y la DM2 se basa en la modificación del estilo de vida y, en algunos casos, el uso de hipoglucemiantes orales; en la primera, se incluye ejercicio aeróbico y limitación en el consumo de alimentos ricos en energía; en cuanto a los hipoglucemiantes orales, para que estos sean efectivos, deben mejorar la disfunción de

los islotes pancreáticos o aumentar la efectividad de la insulina sobre el hígado. Para el caso de las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina mediante el bloqueo de la bomba K-ATPasa, su consumo puede tener efectos secundarios indeseados tales como hiponatremia, reacciones dermatológicas, trastornos gastrointestinales, trastornos hematológicos (aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica, entre otros); por otra parte, las biguanidas centran su efecto en la disminución de la gluconeogénesis hepática y aumento de la glucólisis anaerobia. Sin embargo, varios de estos fármacos han sido retirados del mercado debido a sus graves efectos adversos, que incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea y anorexia) y acidosis láctica; también las tiazolidinedionas o glitazonas son fármacos hipoglucemiantes que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes. Las glitazonas producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulan la respuesta secretora, inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido graso en islotes; sin embargo, su uso es restringido en algunos países debido a los eventos adversos, principalmente con relación a la inducción de daño hepático [30, 31]. Finalmente, la terapia con los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de estas enzimas para retrasar la absorción de hidratos de carbono complejos y de esta manera disminuir el pico máximo de glucemia posprandial, tienen como principal consecuencia la mala absorción de los carbohidratos que puede llegar a causar estados de hipoglucemia.

Con la intención de encontrar nuevas moléculas para el tratamiento de la DM2 y la obesidad, que tengan menos efectos secundarios y una mayor efectividad, una gran parte de la investigación farmacéutica se ha orientado a la búsqueda de moléculas extraídas de fuentes naturales como las plantas.

El uso de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades es una práctica ancestral muy común y es la base de la conocida medicina tradicional; en la cual, la planta es generalmente consumida en forma de infusión preparada a partir de sus diferentes partes. Debido al riesgo que conllevan los tratamientos farmacológicos, estudios recientes sobre el tratamiento de DM2 se han enfocado en el uso de compuestos de las plantas con actividad hipoglucémica e hipolipidémica. Varios de ellos están implicados en las vías de señalización de la insulina, en la modulación del transporte de la glucosa y en el metabolismo de la glucosa relacionado con la activación enzimática. Además, algunas de estas moléculas poseen actividad antioxidante como el ácido cinámico, cumarinas, lignanos, diterpenos, flavonoides, monoterpenos, fenilpropanoides, taninos y triterpenos [32, 33]. Es por esto por lo que las investigaciones relacionadas con el estudio de plantas medicinales, como fuente de principios activos, se han posicionado de manera importante dentro de la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas de origen natural. Recientemente se han utilizado aceites esenciales extraídos mediante



hidrodestilación, destilación por vapor o destilación seca, a fin de obtener un producto más concentrado que pudiese exhibir mejor los efectos biológicos de estas plantas [34].

Investigaciones enfocadas en el efecto que tienen los aceites de diversas plantas sobre los niveles plasmáticos de marcadores de obesidad y diabetes se han llevado a cabo utilizando ratas y ratones como modelo animal. Entre estos se encuentra el aceite esencial de *Citrus medica*, que demostró una reducción de los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, LDL y VLDL [35]; igualmente, en un ensayo realizado en ratas diabéticas tratadas con *Hoslundiaopposita*, se determinó que a concentraciones de 110 y 220 mg/kg del aceite esencial de esta planta hubo una reducción de la glucemia en ayunas hasta llegar a valores normales [36]. Del mismo modo, este efecto hipoglucémico se observó en ratones diabéticos tratados con *Artemisia ludoviciana* en tres dosis ensayadas de 31,6, 100 y 316 mg/kg, siendo mayor el efecto con la dosis de 316 mg/kg. Además, en un análisis fotoquímico de esta, se encontraron cinco compuestos entre los cuales el eupatilin y el arglanin mostraron efectos hipoglucemiantes y antihiper-glucémicos, actuando sinérgicamente en diferentes dianas moleculares que participan en la absorción de glucosa y la secreción de insulina [37]. Este efecto sobre la secreción de la insulina también ha sido exhibido por el aceite de *Citrus medica* var. *Sarcodactylis* en ratas Wistar [35].

Por otra parte, la actividad hipoglucémica también ha sido evaluada por algunos autores, al administrar en ratones 0,0125 mg de aceite esencial de toronjil (*Melissa officinalis*) durante seis semanas, evidenciándose que este tiene efecto antihiper-glucemiante mediante activación de la glucocinasa y la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa [38]. De igual manera, la actividad antihiper-glucémica del aceite esencial de *Hoslundiaopposita* puede llegar a ser de importancia clínica en el tratamiento de la DM2, ya que exámenes histológicos revelaron una arquitectura ligeramente distorsionada de los islotes pancreáticos de células beta de las ratas diabéticas tratadas con el aceite, mientras que en las ratas no tratadas se observaron severamente degenerados [36].

Finalmente, la propiedad antioxidante que puedan exhibir algunos aceites esenciales es de gran importancia, ya que en la obesidad y la diabetes se encuentran estados de oxidación elevados asociados al desarrollo de resistencia a la insulina. Esta propiedad se ha estudiado en *Citrus sinensis* y *Lippia alba*, plantas pertenecientes a la familia de las rutáceas y verbenáceas, respectivamente; *Citrus sinensis* (naranja) también tiene actividad antibacteriana, antifúngica, antiedemagénica, antiinflamatoria y antidiabética. En 2013, Muhammad y col. evaluaron el efecto del aceite esencial de la hoja de *Citrus sinensis* en ratas con diabetes inducida por aloxano, observándose un efecto antihiper-glucémico significativo que puede ser atribuido a la presencia de monoterpenos que

pueden provocar estos efectos, ya sea imitando a la insulina, por la regeneración de las células beta muertas o al inducir la producción de insulina por parte de las células beta sobrevivientes al tratamiento con aloxano. Por otra parte, se ha encontrado que el aceite esencial de *Lippia alba*, una planta que además de poseer actividad antiulcerogénica y sedante entre otras, tiene efecto antioxidante similar a la vitamina E [39-45].

En conclusión, los estudios realizados en modelos animales apoyan la hipótesis que presenta a los aceites esenciales como posibles complementos terapéuticos en el tratamiento de desórdenes metabólicos como la obesidad y la diabetes. Los resultados obtenidos hasta el momento, evidencian la necesidad de continuar investigando los componentes de los aceites esenciales, mencionados en esta revisión, hasta identificar sus principios activos para valorar su potencia, eficacia y seguridad farmacológica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. J.M. Guzmán-Flórez, S. López-Briones, Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, *Gaceta Méd. México*, **148**, 381 (2012).
2. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, *Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010* (ENSIN), Bogotá, 2010.
3. L.S. Álvarez-Castaño, E.J. Pérez-Isaza, Situación alimentaria y nutricional en Colombia desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, *Perspect. Nutr. Hum.*, **15**, 203 (2013).
4. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Internet] (2016). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
5. A. Pérez-Rodríguez, M. Berenguer-Gouarnaluses, Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud, *Medisan*, **19**, 375 (2014).

6. M. Harris, P. Zimmet, Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, En: "International textbook of diabetes mellitus", 2<sup>nd</sup> ed., Editado por R.A. De Fronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, K. George, M.M. Alberti, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1997.
7. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases, Ginebra, 2010.
8. Federación Internacional de Diabetes, Plan mundial contra la diabetes 2011-2021. [Internet] (2011). URL: <https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf>.
9. J. Lee, D. Saprrow, P.S. Vokonas, L. Landsberg, S.T. Weiss, Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of acid uric in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study, *Am. J. Epidemiol.*, **142**, 288 (1995).
10. O.L. Pereira-Despaigne, M.S. Palay-Despaigne, A. Rodríguez-Cascaret, R.M. Neyra-Barros, La diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares, *Medisan*, **19**, 675 (2015).
11. A. Pérez-Rodríguez, M. Berenguer-Gouarnaluses, Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud, *Medisan*, **19**, 375 (2014).
12. Observatorios de la Salud para América Latina y el Caribe, Informe regional de cobertura efectiva, Bogotá, reporte No. 978-958-96648-5-8, 2010.
13. C.O. Mendivil-Anaya, I.D. Sierra-Ariza, Avances en obesidad, *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb.*, **52**, 270 (2004).
14. O. Izaola, D. de Luis, I. Sajoux, J.C. Domingo, V. Montserrat, Inflamación y obesidad (lipoinflamación), *Nutr. Hosp.*, **31**, 2352 (2015).
15. G. Blancas-Flores, J.C. Almanza-Pérez, R.I. López-Roa, F.J. Alarcón-Aguilar, R. García-Macedo, M. Cruz, La obesidad como un proceso inflamatorio, *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, **67**, 88 (2010).
16. S. Manning, A. Pucci, N. Finer, Pharmacotherapy for obesity: Novel agents and paradigms, *Therap. Adv. Chronic Dis.*, **5**, 135 (2014).
17. G.A. Bray, D.H. Ryan, Update on obesity pharmacotherapy, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1311**, 1 (2014).

18. D. Lu, R. Dopart, D.A. Kendall, Controlled downregulation of the cannabinoid CB1 receptor provides a promising approach for the treatment of obesity and obesity-derived type 2 diabetes, *Cell Stress Chaper.*, **21**, 1 (2015).
19. M.R. Boon, S. Kooijman, A.D. Van Dam, L.R. Pelgrom, J.F. Berbée, C.A. Visseren *et al.*, Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity, *FASEBJ.*, **28**, 5361 (2014).
20. J.I. León-Pedroza, L.A. González-Tapia, E. del Olmo-Gil, D. Castellanos-Rodríguez, G. Escobedo, A. González-Chávez, Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica, *Cirugía y Cirujanos*, **83**, 543 (2014).
21. H. Kaneto, N. Katakami, M. Matsuhisa, T.A. Matsuoka, Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis, *Med. Inflamm.*, **2010**, 1 (2010).
22. E. Goyenechea, M.D. Parra, J.A. Martínez-Hernández, Implicación de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, *Anal. Sist. Sanit. Navarra*, **28**, 357 (2005).
23. M. González-Hita, B.E. Bastidas-Ramírez, B. Ruiz-Madrigal, S. Godínez, A. Panduro, Funciones endocrinas de la célula adiposa, *Rev. Endocrinol. Nutr.*, **10**, 140 (2002).
24. C.K. Chakraborti, Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity, *World J. Diabetes*, **10**, 1296 (2015).
25. X. Palomer, A. Pérez, F. Blanco-Vaca, Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, *Med. Clin.*, **124**, 388 (2005).
26. K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.*, **115**, 1111 (2005).
27. M. Reyes, Características inflamatorias de la obesidad, *Rev. Chil. Nutr.*, **37**, 498 (2010).
28. E. Rodríguez-Rodríguez, J.M. Perea, A.M. López-Sobaler, R.M. Ortega, Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico, *Nutr. Hosp.*, **24**, 415 (2009).

29. A.L. Rodríguez-Porto, M. Sánchez-León, L.L. Martínez-Valdés, Síndrome metabólico, *Rev. Cubana Endocrinol.*, **13**, 37 (2002).
30. S. Hernández-Jiménez, C.A. Aguilar-Salinas, F.J. Gómez-Pérez, Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales, *Rev. Endocrinol. Nutr.*, **10**, 69 (2002).
31. S.C. Palmer, D. Mavridis, A. Nicolucci, D.W. Johnson, M. Tonelli, J.C. Craig *et al.*, Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis, *J. Am. Med. Assoc.*, **316**, 313 (2016).
32. M.J. Chung, S.Y. Cho, M.J. Bhuiyan, K.H. Kim, S.J. Lee, Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice, *Br. J. Nutr.*, **104**, 180 (2010).
33. G.S. Kim, H.J. Park, J.H. Woo, M.K. Kim, P.O. Koh, W. Min, *Citrus aurantium* flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells, *BMC Compl. Altern. Med.*, **12**, 1 (2012).
34. M. Cárdenas-Garzón, “Extracción de aceites esenciales de la flor de jazmín (*Jasminum officinale*) para la elaboración de una formulación de interés agroindustrial”, trabajo de grado, Universidad de San Buenaventura, Santiago de Cali, 2012.
35. K. Panara, K. Joshi, K. Nishteswar, A review on phytochemical and pharmacological properties of *Citrus medica* Linn, *Int. J. Pharm. Biol. Arch.*, **3**, 1292 (2012).
36. J.O. Akolade, L.A. Usman, O.E. Okereke, N.O. Muhammad, Antidiabetic potentials of essential oil extracted from the leaves of *Hoslundia opposita* Vahl, *J. Med. Food*, **10**, 1122 (2014).
37. G.D. Anaya-Eugenio, I. Rivero-Cruz, J. Rivera-Chávez, R. Mata, Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana*, *J. Ethnopharmacol.*, **155**, 416 (2014).
38. M.J. Chung, S.Y. Cho, M.J. Bhuiyan, K.H. Kim, S.J. Lee, Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice, *Br. J. Nutr.*, **104**, 180 (2010).
39. A.S. Deve, T.S. Kumar, K. Kumaresan, V.S. Rapheal, Extraction process optimization of polyphenols from Indian *Citrus sinensis* as novel antiglycative agents in the management of diabetes mellitus, *J. Diab. Metabol. Disor.*, **13**, 11 (2014).

40. F.I. Kanaze, A. Termentzi, C. Gabrieli, I. Niopas, M. Georgarakis, E. Kokkalou, The phytochemical analysis and antioxidant activity assessment of orange peel (*Citrus sinensis*) cultivated in Greece-Crete indicates a new commercial source of hesperidin, *Biomed. Chromatogr.*, **23**, 239 (2009).
41. J.R. Juárez, A.J. Castro, J.F. Jáuregui, J.V. Lizano, M. Carhuapoma, F.F. Choquesillo *et al.*, Composición química, actividad antibacteriana del aceite esencial de *Citrus sinensis* L. (naranja dulce) y formulación de una forma farmacéutica, *Cienc. Invest.*, **13**, 9 (2010).
42. M.A. Alfonso-Valiente, M. García-Mesa, G. García-Lazo, D. Sánchez-Hernández, D. Duperon del Sol, R. Lemus-Dávila, Acción antiedemagénica de los extractos de corteza del fruto de *Citrus sinensis* L. y *Citrus aurantium* L. en modelo de hiperpermeabilidad vascular en ratas, *Rev. Cubana Plant. Med.*, **13** (2008).
43. M.E. Pascual, K. Slowing, M.E. Carretero, A. Villar, Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (*Verbenaceae*), *Farmaco*, **56**, 501 (2001).
44. T.G. Vale, F.J.A. Matos, T.C.M. de Lima, G.S.B. Vianna, Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes, *J. Ethnopharmacol.*, **67**, 127 (1999).
45. E.E. Staschenko, B.E. Jaramillo, J.R. Martínez, Comparación de la composición química y de la actividad antioxidante *in vitro* de los metabolitos secundarios volátiles de plantas de la familia *Verbenaceae*, *Rev. Acad. Colomb. Cienc.*, **105**, 579 (2003).

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

V.A. Barragán-Torres, L.M. García-Prada, L.M. Mateus-Dueñez, L.C. Mateus-Mateus, F. Rodríguez-Sanabria, Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 289-302 (2017).