



## Revisión

# Terapias naturales para la reducción de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19

## *Natural therapies for the reduction of complications in patients with type 2 diabetes and COVID-19*

Gloria Gordillo Rocha

Química Farmacéutica, Docente, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Jorge Arias, Estudiante, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Dante Corahua, Estudiante de pregrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Jonathan Cuzcano, Estudiante, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Leslie Mamani, Estudiante de pregrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Xiomara Mendoza, Estudiante de pregrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Aldhair Orellana, Estudiante de pregrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Brigitte Yupanqui, Estudiante de pregrado, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

## Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/experto.php/165762](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/165762)Recepción: 27/1/2021 - Aprobación: 15/3/2021  
Primera edición, siicsalud.com: 26/7/2021Enviar correspondencia a: Gloria Clotilde Gordillo Rocha, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú  
[ggordillor@unmsm.edu.pe](mailto:ggordillor@unmsm.edu.pe)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

[www.dx.doi.org/10.21840/siic/165762](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/165762)

## Abstract

**Background:** In December 2019, a series of cases occurred in Wuhan (China), caused by a new coronavirus. On March 11, 2020, the WHO declared the COVID-19 disease, caused by SARS-CoV-2, as a pandemic. In Peru, the first person infected with SARS-CoV-2 was confirmed on March 6, 2020. The number of infected has been constantly increasing to this day. **Purpose:** It is relevant to the current pandemic, understanding the mechanism of infection of SARS-CoV-2 in diabetic patients and in this way to be able to provide natural alternatives to reduce the complications that these patients can carry out until death. **Methodology:** An information search was carried out between April 6 and August 25 of 2020 in databases and indexed journals, whose articles have been published between 2011 and 2020. **Results:** It was found regarding inhibitors of dipeptidyl peptidase (DPP-4) evaluated in *in vitro* tests, that the *Berberis aristata* species has a metabolite called "berberine", which has the highest inhibitory capacity among the mentioned species, and, concerning furine inhibition, among the *in vitro* tests, catechin has a significant inhibitory capacity; it also has DPP-4 inhibitory activity. **Conclusion:** There is a great variety of medicinal plants with inhibitory properties for DPP-4 and some for furin. These properties are beneficial in patients with type 2 diabetes, since they reduce the activity of these proteases and, consequently, the complications in SARS-CoV-2 infection

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, COVID-19, DPP-4, furine

## Resumen

**Antecedentes:** En diciembre de 2019, se registraron una serie de casos producidos por un nuevo coronavirus en Wuhan (China). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró a la COVID-19, provocada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), como una pandemia. En el Perú, la primera persona infectada por SARS-CoV-2 fue confirmada el 6 de marzo de 2020; desde entonces, la cifra de infectados ha ido en constante aumento hasta el día de hoy. **Propósito:** Es relevante, ante la actual pandemia, entender el mecanismo de infección del SARS-CoV-2 en pacientes diabéticos, para, de esta manera, poder dar alternativas naturales para disminuir las complicaciones que pueden llevar a estos pacientes hasta la muerte. **Metodología:** se realizó una búsqueda de información entre el 6 de abril y el 25 de agosto de 2020, en bases de datos y revistas indexadas, cuyos artículos han sido publicados entre 2011 y 2020. **Resultados:** Se encontró, en cuanto a los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) evaluados en ensayos *in vitro*, que la especie *Berberis aristata* posee un metabolito denominado "berberina", el cual presentó la mayor capacidad inhibitoria entre las especies analizadas. Con respecto a la inhibición de la furina, en los ensayos *in vitro*, la catequina posee una capacidad inhibitoria significativa; además de actividad inhibitoria para la DPP-4. **Conclusión:** Existe una gran variedad de plantas medicinales con propiedades inhibitorias para la DPP-4, y algunas de ellas para la furina. Estas propiedades son beneficiosas en pacientes con diabetes tipo 2, dado que reducen la actividad de estas proteasas y, por consiguiente, las complicaciones causadas por la infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, COVID-19, DPP-4, furina

## Introducción

En diciembre de 2019 se produjeron una serie de casos en Wuhan (China), producidos por un nuevo coronavi-

rus llamado 2019-nCov, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), y SARS-CoV-2 (coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave) por

el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró a la COVID-19, enfermedad causada por el SARS-CoV-2, como una pandemia.<sup>1</sup>

### Prevalencia de diabetes mellitus en Perú

De acuerdo con el boletín Estado de la población peruana 2020, publicado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), se determinó que para la población adulta mayor de 60 años con diagnóstico de diabetes mellitus (DBT), según la condición de pobreza en el Perú, el 23.1% corresponde a personas en estado de pobreza, y el 76.9% a individuos en estado no pobre.<sup>2</sup> Asimismo, en el boletín Perú: Factores de riesgo asociados a complicaciones por COVID-19, también publicado por el INEI, se mostró la prevalencia de comorbilidades asociadas con el SARS-CoV-2, entre las cuales se destacan: hipertensión arterial, diabetes y obesidad. A nivel nacional, el 37.2% de la población mayor de 15 años padece alguna de estas enfermedades, mientras que la prevalencia en personas con 80 años o más fue del 67.6%.<sup>3</sup>

### Diabetes mellitus tipo 2, dipeptidilpeptidasa-4 y furina

El control de la secreción de insulina y glucagón por las células del islote pancreático depende principalmente de la glucosa circulante, pero intervienen otros estímulos como las incretinas: péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).<sup>4</sup>

La proteasa dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) actúa cortando los dipéptidos N-terminales de varios sustratos, incluidas las citoquinas e incretinas. Sin embargo, también se expresa en una forma unida a la membrana en la superficie de varios tipos de células, y se libera mediante la ruptura proteolítica para generar la forma soluble.<sup>5</sup>

La hiperglucemia y la hipoxia son los principales desencadenantes de la sobreexpresión de la DPP-4 y de su secreción en el torrente sanguíneo, lo que probablemente contribuya a su aumento en niveles plasmáticos detectados en la diabetes tipo 2 (DBT2). Además, la DPP-4 en sí misma tiene un efecto directo sobre el sistema vascular humano, estimulando la inflamación, las respuestas proliferativas y, de esta forma, participando en los mecanismos que conducen a la activación endotelial y la disfunción.<sup>6</sup>

La furina es una proteasa unida a la membrana de tipo 1 de la familia de la subtilisina/kexina de la proteína convertasa (PCSK). Se expresa de forma ubicua en todos los tejidos de mamíferos y en las líneas celulares examinadas; sin embargo, su nivel de expresión difiere, y es alto en los tejidos endocrinos, intermedio en el hígado y el tracto gastrointestinal, y muy bajo en los tejidos musculares.<sup>6</sup>

Asimismo, es fundamental para varios patógenos que requieren la escisión por furina para su funcionamiento. Es de destacar que los virus desarrollan una alta patogenicidad una vez que se vuelven reactivos con furina, entre los que destaca la proteína de espiga (*spike*) del SARS-CoV-2. La acción de la furina en el SARS-CoV-2 permite la escisión de un sitio polibásico en S1 y S2, las dos subunidades de la espiga, lo cual tiene un papel determinante en la infectividad viral.<sup>7</sup>

Los pacientes con DBT2 presentan niveles bajos de irisina, hormona que disminuye los niveles

de furina; por lo tanto, en estos individuos los niveles de furina aumentan.<sup>8</sup>

### COVID-19 y sistema inmunitario

La diabetes se caracteriza por una inmunidad deteriorada, que conduce a mayor susceptibilidad al contagio de la COVID-19, particularmente en los individuos con un nivel elevado de glucosa en sangre. Codo *et al.* demostraron que el aumento de glucosa y la glucólisis promueven la replicación del SARS-CoV-2 y la producción de citoquinas dependientes de especies reactivas del oxígeno (ROS)/factor-1 $\alpha$  inducible a la hipoxia, lo que da como resultado la disfunción de las células T y la muerte de las células epiteliales.<sup>9</sup>

Ante esto, el objetivo general de esta investigación es realizar una búsqueda bibliográfica sobre el efecto de las terapias naturales en la disminución de las complicaciones en la infección grave por SARS-CoV-2, en pacientes de 60 años a más con DBT2, mediante la inhibición de las proteasas furina y DPP-4.

### Metodología

Para la obtención de los artículos analizados, se definieron las siguientes palabras clave a usar en la búsqueda: fisiopatología (*physiopathology*), diabetes, COVID-19, DPP-4, furina, inhibidores naturales de DPP-4 (*natural inhibitors of DPP-4*), inhibidores naturales de furina (*natural inhibitors of furin*) (estos dos últimos términos con el objetivo de buscar alternativas terapéuticas), y Perú, para obtener datos a nivel nacional.

La búsqueda de información se realizó entre el 6 de abril y el 25 de agosto de 2020, mediante las palabras clave previamente mencionadas. Se revisaron 153 artículos, publicados entre 2010 y 2020.

### Consideraciones éticas

Al ser un trabajo documental, no se requiere de un consentimiento informado; además, se deja aclarado que en este estudio no se trabajó con animales. La información obtenida de los artículos cumple con la discreción, respetando la dignidad humana de los participantes

**Tabla 1.** Metabolitos de especies vegetales con actividad inhibitoria de la DPP-4 estudiados *in silico*.

Especie vegetal estudiada	Metabolitos estudiados	$\Delta G$ (kcal/mol)	Energía de interacción	Referencia
<i>Allium sativum</i> L.	Ácido cafeico 3- glucósido	-7.436	ND	Kalhotra <i>et al.</i> , 2020 <sup>11</sup>
	Calendulósido E	-10.172	ND	
	Malonylgenistina	-7.438	ND	
<i>Momordica charantia</i>	Kuguacina B	-8.000	ND	Olalekan-Elekofehinti <i>et al.</i> , 2018 <sup>12</sup>
	Carantina	-8.400	ND	
	Kuguacina H	-7.900	ND	
<i>Withania somnifera</i>	Catequina	-6.601	ND	Kempegowda <i>et al.</i> , 2018 <sup>14</sup>
	Efedrina	-7.875	ND	
	Pseudoefedrina	-6.984	ND	
<i>Ephedra</i> sp.	Norefedrina	-8.378	ND	Ojeda <i>et al.</i> , 2017 <sup>15</sup>
	Norpseudoefedrina	-7.728	ND	
	N-metilefedrina	-6.139	ND	
		-5.585	ND	

ND, no determinado.

**Tabla 2.** Especies vegetales estudiadas con actividad inhibitoria sobre DPP-4.

Especie vegetal estudiada	Metabolitos estudiados	Conclusiones	Referencia
<i>Caesalpinia sappan</i>	Brasilina	Actividad inhibitoria DPP-4 <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ahmad, 2020 <sup>16</sup>
<i>Berberis aristata</i>	Berberina (Corteza)	Se demostró que la forma pura de berberina es un inhibidor eficaz de DPP-4	Chakrabarti et al., 2011 <sup>17</sup>
<i>Punica granatum</i> (granada)	Ácido gálico (Cáscara)	La concentración más alta de compuestos fenólicos y flavonoides en los extractos metanólicos manifestó mayor poder de extracción para la inhibición de DPP-4	Malik et al., 2019 <sup>18</sup>
	Ácido tánico (Cáscara)		
	Ácido elágico (Cáscara)		
	B ácido carboxílico (Cáscara)		
<i>Lagerstroemia loudonii</i>	Ácido oleico	Potencial inhibidor de la DPP-4	Riyanti et al., 2016 <sup>19</sup>
	Ácido arjunólico		
	Ácido asiático		
	Ácido maslínico		
	Ácido corosólico		
<i>Ficus religiosa</i> L.	Bergapteno	Potencial inhibidor de la DPP-4	
	Bergapto		
<i>Fagonia cretica</i> L.	Ácido quinóvico	El ácido quinóvico y sus derivados son inhibidores de la DPP-4 de origen natural potencialmente importantes	Saleem et al., 2014 <sup>20</sup>
	Ácido quinóvico-3-B-O-B-D-glucopiranosido		
	Ácido quinóvico-3-B-O-B-D-glucopiranosido-(28-1)-B-D-glucopiranosil éster		
	Stigmasterol		
<i>Hedera nepalensis</i> K	Lupeol	Actividad inhibitoria DPP-4	
<i>Citrus maxima</i> y <i>Citrus aurantium</i> L.	Naringina	Potente actividad inhibitoria de DPP-4	Gao et al., 2015 <sup>21</sup>
<i>Coptis chinensis francesca</i>	Berberina	Actividad inhibitoria DPP-4	
<i>Eucalyptus globulus</i>	Macro carpiano A, B, C	Actividad inhibitoria DPP-4	Kato et al., 2018 <sup>22</sup>
<i>Rosa gallica</i>	Telimagrandina I	De todos los compuestos aislados del polvo de extracto de capullo de rosa se determinó que la rugosina A y la rugosina B presentaban mayor actividad inhibitoria de DPP-4, <i>in vitro</i> .	Kato et al., 2016 <sup>23</sup>
	Rugosina B		
	Heterofilina A		
	Eugenina		
	Rugosina A		
	Rugosina B etil éster		
Rugosina A descarboxilada			

## Resultados

### Inhibidores de la DPP-4

De acuerdo con la información revisada, se encontraron diferentes especies vegetales con propiedades tradicionalmente antidiabéticas de las que, con el objetivo de entender su mecanismo de acción, se evaluó su capaci-

dad inhibitoria del receptor para DPP-4. Para ello, como parte de las investigaciones al respecto encontradas, se realizaron estudios *in silico* e *in vitro*.

**In silico.** En los estudios *in silico*, el método más aplicado fue el acoplamiento molecular (*molecular docking*), con el cual se compara la afinidad de los metabolitos por el receptor con el valor de energía libre de unión  $\Delta G$  (kcal/mol), además de la energía de interacción total (kcal/mol).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las especies vegetales estudiadas.

**In vitro.** De los artículos estudiados, la mayoría menciona la utilización de extracto hidroalcohólico (metanólico) de hojas, tallos y corteza. En la Tabla 2 se presentan las especies vegetales estudiadas con actividad inhibitoria de la DPP-4.

### Inhibidores de furina

**In silico.** En los estudios *in silico*, la metodología utilizada fue el acoplamiento molecular (*molecular docking*), en el cual se determinó la afinidad de los metabolitos por el receptor con el valor de energía libre de unión,  $\Delta G$  (kcal/mol).

En el estudio realizado por Abdirahman Elmi et al., se estudiaron 3 especies vegetales: *Acacia seyal*, *Cymbopogon commutatus* e *Indigofera caerulea*, de las cuales se extrajeron 9 metabolitos principales. Solo 5 metabolitos (véase Tabla 3) mostraron mayor afinidad por los receptores de furina que los controles de hidroxidoroquina (-4.277 kcal/mol) y remdesivir (-5.544 kcal/mol).

**Tabla 3.** Estudios *in silico* de especies vegetales con actividad inhibitoria de furina.

Especie vegetal estudiada	Metabolitos estudiados	$\Delta G$ (kcal/mol)	Referencia
<i>Acacia seyal</i> , <i>Cymbopogon commutatus</i> e <i>Indigofera caerulea</i>	$\beta$ -Sitosterol	-3.418	Elmi A et al., 2020 <sup>24</sup>
	Quercetina	-5.988	
	Catequina	-5.856	
	Lupeol	-2.777	
	Rutina	-5.745	
	Kaempferol	-5.624	
	Ácido gálico	-5.732	
	Piperitona	-3.544	
	Limoneno	-2.700	

**In vitro.** Se recopilaron estudios experimentales de especies vegetales *in vitro*, en los cuales se determinó la presencia de metabolitos con actividad inhibitoria de furina.

En el estudio realizado por S. Majumdar se aislaron tres compuestos flavonoides de la corteza y el tallo de la planta mediante métodos espectrométricos (rayos ultravioleta [UV], IR, resonancia magnética nuclear [RMN]  $H^+$ , RMN  $C^{13}$  y MS); se determinó su actividad inhibitoria de furina utilizando sustrato Boc-RVRR-MCA, mientras que en el estudio realizado por Hu Tao se determinó que al modificar el fragmento de lisina del inhibidor de tripsina de frijol mungo, este presentaba mayor actividad inhibitoria de furina, encontrándose una modificación estable con potencial de compuesto líder (plantilla M6) (véase Tabla 4).

**Tabla 4.** Estudios *in vitro* de especies vegetales con potencial inhibitorio de furina.

Especie vegetal estudiada	Metabolitos estudiados	Conclusiones	Referencia
<i>Oroxylum indicum</i>	Baicaleína	Inhibe furina	Majumdar <i>et al.</i> , 2010 <sup>25</sup>
	Oroxilina A	5-7 veces más potente que baicaleína y crisina	
	Crisina	Inhibe furina	
<i>Vigna radiata</i>	Fragmento de lisina del inhibidor de tripsina	Candidato para modificación	Tao <i>et al.</i> , 2006 <sup>26</sup>
	Sintéticos del fragmento de lisina del inhibidor de tripsina	Plantilla M6 posible compuesto líder ideal	

## Discusión

La proteína S que permite la fusión de la membrana viral con la célula huésped, depende de la escisión en las subunidades S1 y S2. De acuerdo con Angelidi *et al.*,<sup>25</sup> la relación que explica cómo los pacientes con DBT2 representan parte de la población de riesgo ante la COVID-19 hace referencia a su sistema inmunitario, dado que estos pacientes presentan alteraciones en la producción de citoquinas proinflamatorias, activación de linfocitos T y quimiotaxis de neutrófilos, lo que, en conjunto, disminuye su capacidad de respuesta ante cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2. Además, la hiperglucemia favorece su proliferación a nivel tisular. Sin embargo, esta no es la única forma de relacionar a estos pacientes con el virus, dado que también deben incluirse la participación de las proteasas DPP-4 y furina. En las personas con DBT2, los niveles de la proteasa furina se encuentran aumentados, y teniendo en cuenta que la furina va a encargarse de clivar a la proteína S del virus, se facilita su ingreso a la célula. Esto favorece la diseminación de la infección y, por tanto, la evolución de un cuadro más grave de la enfermedad.<sup>26</sup>

Li *et al.* realizaron un estudio de acoplamiento molecular de DPP-4 y enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) con la proteína principal (S) de SARS-CoV-2; los resultados obtenidos indicaron que la afinidad de la ECA2 por el SARS-CoV-2 es más fuerte que por DPP-4, por lo cual la ECA2 desempeñaría la principal función como receptor.<sup>27</sup> Inicialmente se planteó la posibilidad de inhibir el receptor de la ECA2 para bloquear la unión del SARS-CoV-2; sin embargo, esto podría ser contraproducente, ya que al inhibir la ECA2 los efectos serán similares a la unión ECA2/SARS-CoV-2 (reducción de la expresión de la ECA2), con la acumulación de angiotensina II y, en consecuencia, lesión pulmonar.<sup>28</sup> Entonces, la inhibición de la DPP-4 sería el método más adecuado para tratar el SARS-CoV-2; los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) son una forma de tratamiento aplicado en pacientes con DBT2, ya que impiden el metabolismo del GLP-1, hormona encargada de estimular la secreción de insulina en las células beta pancreáticas.<sup>29</sup> Por ello sería provechoso usarlos para reducir la mortalidad en pacientes con DBT2 con infección por SARS-CoV-2 a la vez que se trata estos individuos.<sup>30</sup>

Se encuentran una diversidad de estudios *in vitro* e *in silico* de los iDPP-4, de los cuales destacan algunos metabolitos. La charantina, componente de *Momordica charantia*, actúa como iDPP-4; la acción antidiabética de la planta es a través de la activación de TGR5, la liberación

de GLP-1, la inhibición de DPP-4 y la liberación de insulina, lo que lleva a mayor sensibilidad a esta hormona.<sup>12</sup> El extracto de metanol al 100% de raíces maduras de *Withania somnifera* contiene el compuesto catequina, que muestra actividad inhibitoria de la DPP-4.<sup>14</sup> De todos los alcaloides, los de *Ephedra* sp. son los más potentes en la inhibición de la DPP-4, y entre ellos destaca la norefedrina, con mayor potencia de inhibición.<sup>15</sup>

En estudios *in vitro* de plantas que inhiben la DPP-4, se destacan los extractos metanólico y etanólico, presentes en la corteza de cúrcuma (*Berberis aristata*). El extracto crudo de corteza había mostrado una concentración inhibitoria del 50% (CI<sub>50</sub>) de 14.4 µg/ml, es decir, buena actividad inhibitoria.<sup>17</sup> Las cáscaras de *Punica granatum* son fuente natural de compuestos antioxidantes y anticancerígenos, como el ácido eláxico, el ácido carboxílico, el ácido tánico y el ácido gálico; los extractos metanólicos manifestaron mayor poder de extracción de inhibición de la DPP-4, así como actividad antioxidante.<sup>18</sup> El extracto crudo de *Hedera nepalensis* K posee una buena actividad inhibitoria (CI<sub>50</sub>: 17.2 µg/ml), y esta actividad se retuvo en gran medida cuando se fraccionó adicionalmente en acetato de etilo (HNE; CI<sub>50</sub>: 344 µg/ml) o n-hexano (HNN; 34.2 µg/ml).<sup>20</sup>

En cuanto a los inhibidores naturales de furina, uno de los estudios *in silico* revisados muestran que la quercetina, la catequina, la rutina y el ácido gálico, al ser compuestos fenólicos, tienen mejor energía de unión, lo que significa mayor afinidad de la molécula terapéutica con la proteasa humana de furina; estos metabolitos fueron aislados de las plantas *Acacia seyal*, *Cymbopogon commutatus* e *Indigofera caerulea*.<sup>22</sup> Asimismo, en el estudio realizado por Majumdar *et al.*, de los tres metabolitos con capacidad inhibitoria estudiados en *Oroxylum indicum*, la oroxilina A resaltó por presentar una actividad entre cinco y siete veces más potente que la baicaleína y la crisina, en el estudio *in vitro* llevado a cabo, lo cual puede deberse a la mejor interacción del compuesto con el dominio catalítico de la proteasa.

Debido a que los estudios de especies vegetales con actividad inhibitoria de furina fueron escasos, a continuación sugerimos especies vegetales, como *Nasturtium officinale* L., *Apium graveolens*, *Brassica oleracea* var. *Sabellica* y *Spinacia oleracea*, que presentan en su composición quercitina (compuesto fenólico), que posee una potente actividad inhibitoria de furina, lo cual convierte a estas especies en potenciales alternativas terapéuticas que necesitan de estudios para confirmar su actividad.

## Conclusiones

La importancia de la presente investigación radica en la búsqueda de alternativas terapéuticas naturales para la reducción de complicaciones graves en pacientes con DBT2, dado que esta ha sido reconocida como comorbilidad de la COVID-19. Para ello, se estudió el planteamiento de dos dianas terapéuticas: las proteasas DPP-4 y furina. Ambas han sido poco estudiadas hasta la fecha, en conjunto y como alternativa de tratamiento, por lo que esta revisión bibliográfica significa una propuesta para implementar estudios experimentales en ambos aspectos y confirmar si, efectivamente, se obtendrán los beneficios teóricamente planteados.

En la evaluación de dichas alternativas, de los componentes inhibidores de la DPP-4 evaluados en ensayos *in vitro*, la especie *Berberis aristata* posee un metabolito denominado berberina y calendulósido E, el cual presentó la

mayor capacidad inhibitoria entre las especies mencionadas. Con respecto a la inhibición de furina, entre los ensayos *in vitro*, la catequina presenta capacidad inhibitoria significativa, además de actividad inhibitoria de la DPP-4.

Aún es necesario realizar más estudios que complementen la información encontrada, lo cual podría significar una gran contribución al tratamiento de pacientes con DBT2 y SARS-CoV-2.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. Marchiori P, Tobar S. La COVID-19 y las oportunidades de cooperación internacional en salud. *Rev Cad Saúde Pública* 36(4):1-3, 2020.
2. INEI. Estado de la población peruana 2020. Lima; 2020.
3. INEI. Perú: Factores de riesgo asociados a complicaciones por COVID-19, ENDES 2018 – 2019. Lima; 2020.
4. Quintanilla C, Zuñiga S. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 48(5):509-520, 2010.
5. Barchetta I, Ciccirelli G, Barone E, Cimini F, Ceccarelli V, Bertocchini L, et al. Greater circulating DPP4 activity is associated with impaired flow-mediated dilatation in adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29:1087-1094, 2019.
6. Fernández C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Int Med* 284:377-387, 2018.
7. Fakhry AbdelMassih A, Ye J, Kamel A, Mishriky F, Ismail H, Ragab H, et al. A multicenter consensus: A role of furin in the endothelial tropism in obese patients with COVID-19 infection. *Obesity Medicine* 19:100281, 2020.
8. de Oliveira M, de Sibio T, Solla Mathias L, Moretto Rodrigues B, Sakalem ME, Nogueira CR. Irisin modulates genes associated with severe coronavirus disease (COVID-19) outcome in human subcutaneous adipocytes cell culture. *Mol Cell Endocrinol* 515:515917, 2020.
9. Das S, Anu K, Raosaheb Birangal S, Nitin Nikam A, Pandey A, Mutalik S, Joseph A. Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. *Life Sci* 258:118202, 2020.
10. Codo A, Gastao G, Monteiro L, Nakaya H, Farias A, Moraes P. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 $\alpha$ /glycolysis-dependent axis. *Cell Metabolism* 32:1-10, 2020.
11. Kalhotra P, Chittepu V, Osorio G, Gallardo T. Phytochemicals in garlic extract inhibit therapeutic enzyme DPP-4 and induce skeletal muscle cell proliferation: A possible mechanism of action to benefit the treatment of diabetes mellitus. *Biomolecules* 10(305):1-16, 2020.
12. Olalekan O, Opeyemi E, Orimoloye M, Sam O, Olalekan A, Gbadura I, Teixeira J. Potential use of bitter melon (*Momordica charantia*) derived compounds as antidiabetics: In silico and in vivo studies. *Pathophysiology* 25:327-333, 2018.
13. Ayachi H, Merad M, Ghalem S. Study of interaction between dipeptidyl peptidase-4 and products extracted from the stevia plant by molecular modeling. *Int J Pharm Sci Rev Res* 23(1):87-90, 2013.
14. Kempegowda P, Zameer F, Kumar C, Prasad S, Kumar S. Inhibitory potency of *Withania somnifera* extracts against DPP-4: An in vitro evaluation. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 15(1):11-25, 2018.
15. Ojeda M, Ardid A, Tomás S, Gimeno A, Cereto A, Beltrán R, et al. Ephedrine as a lead compound for the development of new DPP-4 inhibitors. *Future Med Chem* 9(18):2129-2146, 2017.
16. Ahmad I, Arifianti AE, Sakti AS, Saputri FC, Mun'im A. Simultaneous natural deep eutectic solvent-based ultrasonic-assisted extraction of bioactive compounds of cinnamon bark and sappan wood as a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Molecules (Basel, Switzerland)* 25(17):E3832, 2020.
17. Chakrabarti R, Bhavtaran S, Narendra P, Varghese N, Vanchhawng L, Shihabudeen M, Thirumurgan K. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of *Berberis aristata*. *J Nat Prod* 4:158-163, 2011.
18. Malik L, Ad'hiah A, Aziz G. Phytochemical content and the potential *Punica granatum* peel extracts as radical scavengers and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Journal of Biotechnology Research Center* 13(1):5-11, 2019.
19. Riyanti S, Suganda A, Yulinah E. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of some Indonesian medicinal plants. *Asian J Pharm Clin Res* 9(2):375-377, 2016.
20. Saleem S, Jafri L, ul Haq I, Chang L, Calderwood D, Green B, Mirza B. Plants *Fagonia cretica* L. y *Hedera nepalensis* K. Koch contain natural compounds with potent dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity. *J Ethnopharmacol* 156:26-32, 2014.
21. Gao Y, Zhang Y, Zhu J, Li B, Li Z, Zhu W, et al. Recent progress in natural products as DPP-4 inhibitors. *Future Med Chem* 7(8):1079-1089, 2015.
22. Kato E, Kawakami K, Kawabata J. Macrocyclic C isolated from *Eucalyptus globulus* inhibits dipeptidyl peptidase 4 in an aggregated form. *J Enzyme Inhib Med Chem* 33(1):106-109, 2018.
23. Kato E, Uenishi Y, Inagaki Y, Kurokawa M, Kawabata J. Isolation of rugosin A, B and related compounds as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors from rose bud extract powder. *Biosci Biotechnol Biochem* 80(11):2087-2092, 2016.
24. Elmi A, Al-Jawad Sayem S, Ahmed M, Abdoul-Latif F. Natural compounds from djiboutian medicinal plants as inhibitors of COVID-19 by in silico investigations. *Int J Curr Pharm Res* 12(4):52-57, 2020.
25. Majumdar S, Mohanta BC, Chowdhury DR, Banik R, Dinda B, Basak A. Proprotein convertase inhibitory activities of flavonoids isolated from *Oroxylum indicum*. *Curr Med Chem* 17(19):2049-2058, 2010.
26. Tao H, Zhang Z, Shi J, Shao X, Cui D, Chi C. Template-assisted rational design of peptide inhibitors of furin using the lysine fragment of the mung bean trypsin inhibitor. *FEBS J* 273(17):3907-3914, 2006.
27. Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, Lu J. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience* 23(6):101160, 2020.
28. Rangel-Méndez JA, Moo-Puc RE. N-acetylcysteine as a potential treatment for novel coronavirus disease 2019. *Future Microbiol* 20221, 2020.
29. Figueredo A, Reyes F, Pérez M, Batista Y, Peña Y. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med* 55(3):239-256, 2016.
30. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 12(9):649-658, 2020.