

OS 6.000 ANOS DE HISTÓRIA MEDICINAL DO ALOE VERA

THE 6,000 YEARS OF MEDICAL ALOE VERA HISTORY

RUBISON OLIVO¹, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{2*}

1. Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor em Ciência de Alimentos (USP) e Pós-Doutorado, como Professor-Convitado pela *Guelph State University* (Canadá); 2. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Unin-*gá*, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC).

Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 06/03/2016. Aceito para publicação em 09/05/2016

RESUMO

Planta medicinal, com propriedades benéficas reconhecidas há milênios, o aloe vera – utilizado, inclusive, pelos egípcios como elixir da longevidade – apresenta inúmeras funções que contribuem para a manutenção da saúde. Além de sua ação bactericida e anti-inflamatória, oferecida pela presença de bioflavonoides, conta com diversas vitaminas, minerais e aminoácidos essenciais disponíveis tanto em suas folhas quanto em seu característico parênquima gelatinoso. Porém, é o polissacarídeo *acemannan* – um potente imunostimulador – um dos componentes mais pesquisados do aloe vera, devido à sua ação antiparasitária, antiviral, antibacteriana e antifúngica. Todas essas substâncias contribuem para seus múltiplos efeitos, com destaque para os antitumorais, antiglicêmico, imunológicos, entre outros. Mesmo diante de tantos benefícios, o aloe vera também possui ativos fenólicos que comprometem sua segurança toxicológica, quando não manipulado devidamente. Os avanços científicos e tecnológicos, no entanto, hoje possibilitam a elaboração de produtos totalmente seguros, capazes de auxiliar milhares de pessoas.

PALAVRAS-CHAVE: Aloe vera, antioxidante natural, *acemannan*

ABSTRACT

Medicinal plant with beneficial properties recognized for millenniums, aloe vera - used, even by the Egyptians as an elixir of longevity - has many functions that contribute to the maintenance of health. In addition to its antibacterial and anti-inflammatory action, offered by the presence of bioflavonoids, it has various vitamins, minerals and essential amino acids available both in the leaves and in its characteristic gelatinous parenchyma. However, it is the *acemannan* polysaccharide - a potent immunostimulatory - one of the most researched of aloe vera components due to its antiparasitic action, antiviral, antibacterial and antifungal. All of these substances contribute to its many effects, especially antitumor, antiglycemic, immunological, among others. Even when faced with so many benefits, aloe vera also has phenolic assets that compromise their toxicological safety when not properly handled. The scientific and technological advances, however, now allow the development of fully safe products are able to help thousands of people.

KEYWORDS: Aloe vera, natural antioxidant, *acemannan*.

1. INTRODUÇÃO

Popularmente conhecido como babosa, o aloe vera é uma planta que concentra inúmeras propriedades medicinais. Sua família corresponde a mais de 400 espécies, somando mais de 200 diferentes substâncias biologicamente ativas disponíveis tanto nas folhas quanto em seu característico gel.

No entanto, é a variedade *aloe vera barbadensis* – pertencente à mesma família da cebola, do alho e asparago – que gera um particular (e milenar) interesse medicinal. Na época dos faraós, por exemplo, o aloe vera era denominado pelos egípcios como a “planta imortal”.

Dados de 4200 a.C., escritos cuneiformes encontrados na Babilônia já descreviam os efeitos medicinais da planta. Os faraós, por sua vez, acrescentavam seu gel às bebidas com a crença de que a mistura prolongaria suas vidas.

Hipócrates, considerado o pai da Medicina, descrevia os benefícios gerados pela planta nos casos de úlceras e distúrbios gastrointestinais. Em seus estudos, Galeno também destacava as propriedades medicinais do aloe vera. Essas e outras citações constam no excelente livro do Dr. Hademar Bankhofer, publicado em 2013.

Antes de relatar as vantagens oferecidas pelo aloe vera é interessante ressaltar a importância das informações contidas neste artigo, uma vez que todos os produtos derivados da planta são isentos de patenteabilidade. Como não geram lucro à indústria farmacêutica, seus benefícios são pouco divulgados.

Porém, basta digitar o termo “aloe vera” no Google para encontrar aproximadamente 20 milhões de citações. Ao realizar a mesma busca no Google Acadêmico, que só inclui trabalhos publicados em revistas indexadas, é possível identificar 52.500 citações científicas. Isso mostra claramente o interesse tanto popular quanto científico pelas propriedades medicinais da planta.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão literária. Todo mate-

rial pesquisado envolve não apenas as melhores fontes de consulta – artigos científicos e livros publicados sobre o tema – contendo referências com mais de 10 anos de publicação até as mais atuais. Trata-se, portanto, de uma abordagem evolutiva, que oferece um entendimento abrangente sobre o assunto em questão. Para atingir esse resultado, foram utilizados os termos ALOE VERA e MEDICINA ou MEDICINE, contabilizando um total de 48 artigos para a produção de todo conteúdo.

3. DESENVOLVIMENTO

Entre seus inúmeros componentes, o aloe vera contém bioflavonoides (ligninas, saponáceas, taninos, antraquinonas), com ação bactericida e anti-inflamatória¹. Além disso, possui uma substância denominada *acemannan* – um potente modulador do sistema imune, tendo ação antiparasitária, antiviral, antibacteriana e antifúngica – tema que será abordado adiante.

Vitaminas, como A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, E, minerais – Cr, Fe, K, Cu, Mg, Mn, Zn – e aminoácidos essenciais, a exemplo de leucina, valina, isoleucina, lisina, fenilalanina, treonina, metionina e triptofano, são encontrados no aloe vera, que também é composto por aminoácidos não essenciais e várias enzimas, segundo dados de uma revisão sistemática publicada por Radha e Laxmipriya², em 2015.

O artigo ainda revela que a administração apropriada do *aloe vera barbadensis* apresenta, entre seus principais efeitos medicinais desejáveis, propriedades cicatrizantes, limpeza e regularização intestinal, antioxidante, anti-inflamatória, antiartrítica, antirreumatoide, antidiabética, normalização do colesterol, anticonstipação e terapia de outras desordens gastrointestinais, promoção de crescimento ósseo e dental, estimulação do sistema imune e ações antibióticas, fungicidas, antivirais e inibição do receptor estrogênico alfa (fazendo seu uso útil no tratamento e prevenção de cânceres estrogênio-dependentes).

Essas propriedades, por sinal, são resultado de inúmeros estudos e análises promovidos e documentados desde o Egito Antigo (aproximadamente em 4.000 a.C.), pela cultura Rigveda da Índia (1.750-500 a.C.), pela dinastia Tang da China (618-907) e, curiosamente, também citadas no Velho e Novo Testamento da Bíblia. Trata-se, portanto, de uma das mais antigas plantas medicinais. Está presente na Farmacopeia de Londres (*London Pharmacopoeia*) desde 1.650, e em pelo menos 21 preparações oficiais³.

Para entender o que torna o aloe vera tão especial é preciso conhecer seus principais componentes. Para isso, é necessário, primeiramente, dividir sua folha em duas partes, sendo a externa constituída pela casca e sua camada logo abaixo, denominada látex, e a interna conhecida como parênquima e caracterizada por um gel trans-

lúcido.

O parênquima gelatinoso encontrado no interior da folha, considerado comestível, é formado, principalmente, por água (98,5%). Sua base sólida conta com polissacarídeos funcionais de alto peso molecular (55%), outros carboidratos (17%), minerais (16%), glicoproteínas e proteínas (7%), lipídeos (4%) e compostos fenólicos (1%).

Também contém várias vitaminas, incluindo as de ação antioxidante (A, C e E), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), colina, ácido fólico⁴ e aminoácidos, especialmente arginina, asparagina, serina, ácido aspártico e ácido glutâmico. Porém, é o *acemannan*, um polissacarídeo acetilado reconhecido como principal constituinte bioativo do aloe vera⁵, o componente de maior aspecto funcional e medicinal.

Molécula complexa, de cadeia longa e com grande peso molecular, o *acemannan* tem diversas ramificações acetiladas de carboidratos funcionais, principalmente com manose^{5,6,7}. Segundo Thart et al.⁸, o polissacarídeo é composto por manose (83,7%-92,1%), glucomannan (3,2%-3,9%), galactose (3,8%-3,9%) e arabinose (0,9%-3,6%).

Outros autores apresentam diferentes respostas para essa questão, apoiados em condições biológicas, sazonalidade, forma de plantio, técnicas de manejo, período da colheita e processos tecnológicos de obtenção dos produtos finais³. Outros polissacarídeos funcionais são reportados em menor quantidade, como mannans, glucomannans, galactoglucomannans⁹, pectinas e galactans¹⁰.

Na parte mais externa, sob a casca, há uma alta concentração de compostos fenólicos (ou derivados hidroxiantracênicos), que variam entre 15% a 40% de sua composição, sendo essa uma distinta característica do aloe vera natural não processado (*in natura*).

Conhecidas como antronas e seus glicosídeos (aloína a e b ou também denominados de *barbaloin*), antraquinonas (*aloe-emodin*) e aloesin cromonas, essas substâncias são responsáveis pela defesa natural da planta, expelindo, logo após o corte da folha, um líquido de cor amarelo ou amarelo-esverdeado.

São elas que conferem o sabor amargo e o efeito laxativo do aloe vera³. Sua ingestão excessiva e por longo tempo pode causar espasmos e dores abdominais, hepatites, distúrbios eletrolíticos, acidose metabólica, albuminúria e hematuria¹².

Esses efeitos indesejáveis são atribuídos exclusivamente aos compostos fenólicos e, principalmente, às aloínas A e B, presentes em maior quantidade. São elas, portanto, as substâncias consideradas mais importantes, recebendo total atenção sob os aspectos dos controles analíticos e de segurança toxicológica^{3,11,12,13}.

Estudos toxicológicos recentes¹⁴ destacam a preocupação existente em torno das aloínas, potencialmente

cancerígenas. Devido a esse fato, criou-se o falso mito de que o aloe vera é completamente tóxico. No entanto, deixa-se de retratar que tais análises foram realizadas com extratos obtidos da planta inteira (casca e gel), incluindo altas concentrações dos compostos fenólicos indesejáveis presentes na parte externa³.

Está claro, portanto, cientificamente que o eventual potencial toxicológico do aloe vera depende da parte da planta utilizada e/ou do método de extração e elaboração do produto final^{3,15}. Processos tecnológicos industriais modernos permitem a elaboração de produtos seguros, sem a presença em quantidade comprometedora das aloínas¹³. Esclarecido este assunto, é possível apresentar algumas funcionalidades dos componentes do aloe vera, validadas em referências científicas.

Efeito na cura de feridas e queimaduras

Muitos estudos mostram que o tratamento com o extrato do aloe vera oferece rápida cicatrização de feridas, com significativa diminuição da área afetada e aumento da síntese de colágeno^{16,17,18}. Essa propriedade é atribuída à manose-6-fosfato presente em seu gel¹⁸.

Os polissacarídeos funcionais do aloe vera promovem a proliferação de fibroblastos e a produção de ácido hialurônico e hidroxiprolina, que têm um importante papel no remodelamento da matriz extracelular durante a cicatrização das feridas¹⁹.

Estudos clínicos realizados em humanos comprovaram a eficácia do aloe vera no tratamento de queimaduras superficiais e profundas (2º grau). Em comparação ao creme de sulfadiazina de prata (1%), o aloe vera demonstrou uma cicatrização mais rápida nos pacientes tratados²⁰.

Estudos em ratos, por sua vez, mostraram que os polissacarídeos isolados da planta induzem a formação da matriz melatopeptidase (MMP-3) e a expressão genética da proteína TIMP2 (inibidor 2 da melatopeptidase) durante a reparação das feridas da pele²¹. Seu efeito também foi eficaz na cicatrização da úlcera gástrica induzida em ratos²².

Efeito antioxidante e anti-inflamatório

O aloe vera apresenta alto potencial antioxidante^{23,24}, superior aos antioxidantes clássicos, como BHT e α -tocoferol²⁵. Atua, inclusive, na inibição da hiperinflamação que ocorre na septicemia, reduzindo os processos inflamatórios, injúria de órgãos e a morte do indivíduo.

Em uma pesquisa realizada como esse propósito, ratos com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (septicemia induzida) receberam uma dose intravenosa, na cavidade peritoneal, de 50mg/kg de aloe vera liofilizado, dissolvido em solução salina (fosfato-tamponada pH 7,4). O resultado revelou um nível significativo de proteção com inibição da inflamação e com taxa de sobrevivência de 95%, sugerindo que o aloe vera pode ser

usado como um potente e eficaz agente anticéptico e no tratamento clínico de pacientes com septicemia²⁶.

A planta também induz o aumento da superóxido dismutase²⁷ – enzima necessária para a defesa efetiva contra radicais livres. Portanto, inibe os processos oxidativos²⁸ (estresse oxidativo), amenizando os efeitos da “corrosão biológica” provocada pelos radicais livres, contribuindo para o antienvhecimento.

Extratos de aloe vera têm atividade hematopoiética e perfil anti-inflamatório^{28,29}, com ação benéfica na inibição dos processos inflamatórios das doenças intestinais³⁰. Em estudos realizados em ratos e animais modelos verificou-se a cicatrização da úlcera gástrica³¹ e a redução do tamanho dos pólipos intestinais³², respectivamente.

De acordo com a recente revisão realizada por Radha e Laxmipriya², o aloe vera pode ser considerado um excelente anti-inflamatório, já que inibe diretamente a via metabólica da ciclooxigenase e reduz a produção da prostaglandina E2, que apresentam um papel importante nos processos inflamatórios.

Ação imunológica e efeito antitumor

Evidências indicam que o polissacarídeo *acemannan* age como imunoestimulador³³ ou imunomodulador³⁴, principalmente na ativação de monócitos e macrófagos e no aumento da liberação de citosinas, incluindo interleucina, interferon e o fator de necrose tumoral, observados em ensaios *in vitro* e *in vivo*²⁹.

O *acemannan* mostrou-se um excelente imunomodulador com completa cura ou redução da carga tumoral de sarcomas em ratos^{35,36} e proteção contra o câncer de pulmão, com evidências científicas que sugerem a segurança do aloe vera, com raras reações alérgicas, sem documentar reações adversas com medicamentos³⁶.

Yu et al.²⁷, por sua vez, constataram que o tratamento de úlcera oral recorrente em ratos e os indivíduos tratados com aloe vera resultou no aumento das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM. Além de documentarem a ação anti-inflamatória da planta, Radha e Laxmipriya² também registraram, em sua recente revisão, os efeitos imunomodulatórios do aloe vera de forma incontestável.

Efeito hipoglicêmico (antidiabético)

Nos últimos 30 anos, trabalhos têm mostrado que produtos feitos à base de aloe vera apresentam efeitos terapêuticos benéficos em indivíduos diabéticos, principalmente para os casos de diabetes tipo II.

Esse efeito hipoglicêmico foi primeiramente descrito por Agarwal³⁷, que avaliou a administração de aloe vera em 3.167 pacientes diabéticos, duas vezes ao dia, durante cinco anos. Sua conclusão foi que a glicemia e o colesterol total diminuíram acentuadamente.

Desde então, o efeito antiglicêmico do aloe vera tem sido comprovado em muitas pesquisas realizadas com pacientes diabéticos^{38,39,40,41,42} e animais de laboratório.

rio^{43,44,45,46}. Em ensaios aleatórios controlados, por exemplo, o aloe vera reduziu o peso corporal, a massa gorda corpórea e a resistência à insulina em pacientes obesos pré-diabéticos e em diabéticos não tratados⁴¹.

Dados de testes clínicos suportam sua efetividade na diminuição do LDL, aumento do HDL, na redução da glicemia em pessoas diabéticas e no tratamento do herpes genital e da psoríase³⁶. Essas pesquisas confirmam que o aloe vera pode ser uma alternativa eficaz no tratamento da doença, ajudando a evitar complicações associadas, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia e aterosclerose³³.

Aplicações na odontologia

Em diversos países o aloe vera já é utilizado em produtos de higiene bucal e outras aplicações odontológicas. Vários trabalhos científicos documentam que extratos do seu gel estimulam a proliferação de muitos tipos de células².

O *acemannan*, por sua vez, tem papel significativo no processo de cicatrização gengival em tratamentos por via oral, com a indução da proliferação de fibroblastos, estimulação de fatores de crescimento da queratina (KGF-1), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e na síntese do colágeno tipo I⁴⁷.

Também contribui para aumento da atividade da fosfatase alcalina em células dos ligamentos periodontais¹⁹ e na formação e mineralização das células do estroma ósseo, sugerindo seu eventual uso como um biomaterial natural para a regeneração óssea⁴⁸.

Precaução

Independentemente da situação, é recomendado que produtos que contenham aloe vera não sejam ingeridos por gestantes, lactantes e indivíduos que sofrem de dores abdominais, apendicite e obstrução intestinal³⁶.

4. CONCLUSÃO

O uso do aloe vera é milenar e seus benefícios funcionais são numerosos. Apesar disso, existem precauções sobre sua segurança toxicológica devido à presença de compostos fenólicos na casca da planta. Contudo, atualmente a ciência e a tecnologia permitem elaborar produtos seguros, capazes de gerar benefícios com tratamentos alternativos e mais econômicos à comunidade em geral.

REFERÊNCIAS

- [01] Bankhofer H. Aloe vera – Die Pflanze für Gesundheit, Vitalität und Wohlbefinden. 2013.
- [02] Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of Biological Properties and Clinical Effectiveness of Aloe Vera: A systematic review. J Tradit Complement Med. 2015; 5(1):21-26.
- [03] AHP – American Herbal Pharmacopoeia. Aloe vera leaf, Standards of identity, analysis, and quality control, Editor Roy Upton RH Dayuado, American Herbal Pharmacopoeia. 2012; 52p.
- [04] Lawless J, Allen J. Aloe vera – natural wonder care. Hammersmith: Harper Collins Publishers. 2000; 5-12.
- [05] Femenia A, *et al.* Compositional features of polysaccharides from Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) plant tissues. Carbohydrate Polymers. 1999; 39:109-17.
- [06] Reynolds TA, Dweck AC. Aloe vera leaf gel: a review update. Journal of Ethnopharmacology. 1999; 68:3-37.
- [07] Lee JK, *et al.* Acemannan purified from aloe vera induces phenotypic and functional maturation in immature dendritic cells. International Immunopharmacology. 2001; 1(7):1275-84.
- [08] Thart LA, *et al.* An anticomplementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf parenchyma gel of Aloe vera. Planta Medica. 1989; 55:509-12.
- [09] Ni Y, *et al.* Isolation and characterization of structural components of Aloe vera leaf pulp. International Immunopharmacology. 2004; 4:1745-55.
- [10] Rodríguez-González VM, *et al.* Effects of pasteurization on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall polymers from Aloe barbadensis Miller. Carbohydrate Polymer. 2011; 86:1675-83.
- [11] Bozzi A, *et al.* Quality and authenticity of commercial aloe vera gel powders. Food Chemistry. 2007; 103:22-30.
- [12] WHO – World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. Geneva: World Health Organization. 1999; 289p.
- [13] IASC - International Aloe Science Council. IASC certification program, policies and operational procedures, Rev. 3/12/2012.
- [14] CIR - Cosmetic Ingredient Review. Final report on the safety assessment of Aloe andongensis extract, Aloe andongensis leaf juice, Aloe arborescens leaf extract, Aloe arborescens leaf juice, Aloe arborescens leaf protoplasts, Aloe barbadensis flower extract, Aloe barbadensis leaf, Aloe barbadensis leaf extract, Aloe barbadensis leaf juice, Aloe barbadensis leaf polysaccharides, Aloe barbadensis leaf water, Aloe ferox leaf extract, Aloe ferox leaf juice, and Aloe ferox leaf juice extract. International Journal of Toxicology. 2007; 26:1-50.
- [15] Sehgal I. An in vitro and in vivo toxicologic evaluation of a stabilized aloe vera gel supplemented drink in mice. Food and Chemical Toxicology. 2013; 55:363-70.
- [16] Liu LY, *et al.* Influence of Aloe polysaccharide on proliferation and hyaluronic acid and hydroxyproline secretion of human fibroblasts in vitro. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2010; 8(3):256-62.
- [17] Tarameshloo M, *et al.* Aloe vera gel and thyroid hormone cream may improve wound healing in Wistar rats. Anatomy & Cell Biology. 2012; 45:170-77.
- [18] Subramanian S, *et al.* Wound healing potential of Aloe Vera leaf gel studied in experimental rats. Asian Journal Biochemistry. 2006; 1:178-85.
- [19] Chantarawarati P, *et al.* Acemannan sponges stimulate alveolar bone, cementum and periodontal ligament re-

- neration in a canine class II furcation defect model. *Journal of Periodontal Research*. 2013; 49:164-78.
- [20] Shahzad MN, Ahmed N. Effectiveness of Aloe vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2013; 63:225-30.
- [21] Tabandeh MR, *et al.* Polysaccharides of Aloe vera induce MMP-3 and TIMP-2 gene expression during the skin wound repair of rat. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014; 65:424-30.
- [22] Eamlamnam K, *et al.* Effects of Aloe vera and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(13):2034-9.
- [23] Jain N, *et al.* Aloe vera gel alleviates cardiotoxicity in streptozocin-induced diabetes in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010; 62:115-23.
- [24] Vega-Gálvez A, *et al.* Effect of high hydrostatic pressure on functional properties and quality characteristics of aloe vera gel (*Aloe barbadensis* Miller). *Food Chemistry*. 2011; 129:1060-5.
- [25] Hu Y, *et al.* Evaluation of antioxidant potential of aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) extracts. *Journal of Agricultural Food Chemistry*. 2003; 51(26):7788-99.
- [26] Yun N, *et al.* Proctective effect of Aloe vera on polymicrobial sepsis in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47:1341-48.
- [27] Yu ZH, *et al.* Effect of Aloe vera polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models. *Carbohydrate Polymers*. 2009; 75:307-11.
- [28] Werawatganon D, *et al.* Aloe vera attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(48):18330-37.
- [29] Talmadge J, *et al.* Fractionation of Aloe vera L. inner gel, purification and molecular profiling of activity. *International Immunopharmacology*. 2004; 4:1757-73.
- [30] Langmead L, *et al.* Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 19(5):521-7.
- [31] Eamlamnam K, *et al.* Effects of Aloe vera and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(13):2034-9.
- [32] Chen W, *et al.* Intestinal drug transport enhancement by Aloe vera. *Planta Medica*. 2009; 75:587-95.
- [33] Das S, *et al.* Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from Aloe vera leaf gel. *Internacional Journal of Biological Macromolecules*. 2011; 48:38-43.
- [34] Budai MM, *et al.* Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Molecular Immunology*. 2013; 56:471-79.
- [35] Peng SY, *et al.* Decreased mortality of norman murine sarcoma in mice treated with the immune modulator acemannan. *Molecular Biotherapy*. 1991; 3:79-87.
- [36] Ahlawat KS, Khatkar BS. Processing, food applications and safety of aloe vera products: a review. *Journal Food Science Technology*. 2011; 48(5):525-33.
- [37] Agarwal OP. Prevention of atheromatous heart disease. *Angiology*. 1985; 36:485-92.
- [38] Ghannam N, *et al.* The antidiabetic activity of aloes: preliminary clinical and experimental observation. *Hormone Research*. 1986; 24:183-6.
- [39] Bunyapraphatsara N, *et al.* Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice. II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomedicine*. 1996; 3:245-48.
- [40] Yongchaiyudha S, *et al.* Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice. I. Clinical trial in new cases of diabetes mellitus. *Phytomedicine*. 1996; 3:241-3.
- [41] Devaraj S, *et al.* A pilot randomized placebo controlled trial of 2 Aloe vera supplements in patients with pre-diabetes/metabolic syndrome. *Planta Medica*. 2008; 74:SL77.
- [42] Huseini HF, *et al.* Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Medica*. 2012; 78:311-16.
- [43] Beppu H, *et al.* Hypoglycemic and antidiabetic effects in mice of Aloe arborescens Miller var. natalensis Berger. *Phytotherapy Research*. 1993; 7:S37-S42.
- [44] Tanaka M, *et al.* Identification of five phytosterols from Aloe vera gel as anti-diabetic compounds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006; 29:1418-22.
- [45] Beppu H, *et al.* Antidiabetic effects of dietary administration of Aloe arborescens Miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: investigation on hypoglycemic action and systemic absorption dynamics of aloe components. *Journal Ethnopharmacology*. 2006; 102:468-77.
- [46] Shin E, *et al.* Dietary Aloe improves insulin sensitivity via the suppression of obesity-induced inflammation in obese mice. *Immune Network*. 2011; 11:59-67.
- [47] Jettanacheawchankit S, *et al.* Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing. *Journal of Pharmacology Sciences*. 2009; 109(4):525-31.
- [48] Boonyagul S, *et al.* Effect of acemannan, an extracted polysaccharide from Aloe vera, on BMSCs proliferation, differentiation, extracellular matrix synthesis, mineralization, and bone formation in a tooth extraction model. *Odontology*. 2014; 102(2):310-17.