



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**“ESTUDIO FITOQUÍMICO Y FARMACOLÓGICO DE LAS PLANTAS
MEDICINALES SOBRE LA DIABETES MELLITUS: REVISIÓN
SISTÉMICA ACTUALIZADA,
2013-2023”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTORES:

Bach. GOMEZ HINOSTROZA, ALICIA

<https://orcid.org/0009-0000-2568-0119>

Bach. QUISPE PILLACA, BUENAVENTURA MERY

<https://orcid.org/0009-0003-8420-7040>

ASESOR:

Dr. ACARO CHUQUICAÑA, FIDEL ERNESTO

<https://orcid.org/0000-0003-1257-299X>

LIMA-PERÚ

2024

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Gomez Hinostroza, Alicia , con DNI **43260794**, en mi condición de autora de la tesis ESTUDIO FITOQUIMICO Y FARMACOLOGICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES SOBRE LA DIABETES MELLITUS: REVISION SISTEMATICA ACTUALIZADA 2013 – 2023, presentada para optar el Título Profesional de “Químico Farmacéutico”, **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, **DECLARO BAJO JURAMENTO**¹ que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud de 12 % y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento | a los 03 días del mes de noviembre del año 2022.



Gomez Hinostroza, Alicia
43260794



Acaro Chuquicaña, Fidel Ernesto
07459338

¹ Se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8º, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174-2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Quispe Pillaca, Buenaventura Mery, con DNI 21549438, en mi condición de autora de la tesis "ESTUDIO FITOQUÍMICO Y FARMACOLÓGICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES SOBRE LA DIABETES MELLITUS: REVISIÓN SISTÉMICA ACTUALIZADA, 2013-

2023", trabajo académico presentada para optar el Título Profesional de "Químico Farmacéutico", **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, **DECLARO BAJO JURAMENTO**¹ que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud de 12 % y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento al 29 octubre de 2024.

Quispe Pillaca Buenaventura Mery
DNI: 21549438

Acaro Chuquicaña, Fidel Ernesto
DNI: 07459338

¹ se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8°, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174- 2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

SIMILTUD TURNITIN TESIS FINAL Alicia-Mery Revision Sistematica- 240424 Abril 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

INDICE DE SIMILITUD **12%** FUENTES DE INTERNET **12%** PUBLICACIONES **1%** TRABAJOS DEL ESTUDIANTE **1%**

FUENTES PRIMARIAS

1 repositorio.uma.edu.pe Fuente de Internet	8%
2 repositorio.usil.edu.pe Fuente de Internet	1%
3 doczz.es Fuente de Internet	1%
4 ww1.docero.mx Fuente de Internet	1%
5 repositorio.unal.edu.co Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Activo

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres, quienes han sido mi mayor inspiración, apoyo incondicional y fuente inagotable de sabiduría. Gracias por su constante aliento, por creer en mí incluso cuando dudaba de mis propias capacidades, y por ser mi faro en los momentos de oscuridad.

Este logro no solo es mío, sino también de ustedes, que han sido pilares fundamentales en mi camino académico y personal. Su amor, sacrificio y ejemplo han sido la fuerza que me ha impulsado a alcanzar mis metas.

Alicia

Con profundo cariño y gratitud, dedico esta tesis a mis queridos padres, pilares de mi vida y fuente interminable de amor y apoyo. Su constante aliento, sabiduría y sacrificio han sido la luz que ha iluminado mi camino académico. Cada logro alcanzado en este trabajo es también un reflejo de su dedicación y valores inculcados en mí.

Gracias por ser mi inspiración, por creer en mis sueños y por brindarme la fortaleza necesaria para superar los desafíos. Esta tesis es un tributo a su amor incondicional y a la guía invaluable que me han brindado a lo largo de mi formación.

Buenaventura Mery

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a la Universidad María Auxiliadora por brindarnos la oportunidad de crecer académicamente y al compromiso de esta institución, la cual hemos logrado adquirir los conocimientos y habilidades necesarios para enfrentar los desafíos del mundo profesional con confianza y determinación.

Dedicamos estas líneas al Profesional de la Salud que ha sido nuestro guía y apoyo incondicional a lo largo de este arduo camino académico. Al Dr. Fidel Ernesto Acaro Chuquicaña, quien con su sabiduría, paciencia y compromiso ha sido fundamental en la culminación de este proyecto. Gracias Maestro por creer en nosotras, por desafiarnos a superar nuestros límites y su influencia positiva perdurará en nuestra carrera profesional y en nuestra vida personal.

A nuestros docentes y guías, les dedicamos esta tesis con profundo agradecimiento. Vuestra dedicación, sabiduría y apoyo han sido fundamentales en nuestra formación. Cada enseñanza, cada corrección, cada palabra de aliento ha sido un faro en nuestra travesía hacia el conocimiento.

A termino, nuestro agradecimiento al grupo de estadísticos en salud, cuya dedicación y conocimiento han sido fundamentales en los resultados de esta tesis. Su labor ha sido invaluable en el análisis y comprensión de los datos, permitiendo que este trabajo alcance su máximo potencial y ha enriquecido significativamente la investigación.

Alicia

Buenaventura Mery

ÍNDICE GENERAL

	Páginas
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	6
II.1. Enfoque y diseño de la investigación	6
II.2. Población, muestra y muestreo	6
II.3. Variables de la investigación	7
II.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	8
II.5. Plan metodológico para la recolección de datos	9
II.6. Procesamiento del análisis estadístico	10
II.7. Aspectos éticos	10
III. RESULTADOS	11
IV. DISCUSIÓN	60
IV.1. Discusión de los resultados	60
IV.2. Conclusiones	67
IV.3. Recomendaciones	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXOS	84
	vii

ÍNDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Bases de datos de revistas electrónicas	12
Tabla 2. Países incluidos en la revisión sistemática	13
Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a los fitoquímicos de las plantas medicinales antidiabéticas	15
Tabla 4. Tipos de diseños farmacológicos	38
Tabla 5. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de las plantas medicinales antidiabéticas	39

ÍNDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda bibliográfica y los resultados de los artículos preferidos para la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA)	11
Figura 2. Porcentajes de las bases de datos electrónicas	12
Figura 3. Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática	13
Figura 4. Saponinas esteroidales de <i>Vernonia gratiosa</i> Hance	26
Figura 5. Diterpenoides furanolabdano, triterpenos y esteroides de <i>Graptophyllum pictum</i> (Linn.) Griffith	27
Figura 6. Derivados terpenoides de <i>Lepionurus sylvestris</i> Blume	28
Figura 7. Estructuras químicas de los flavonoides identificados en las especies <i>Helichrysum cymosum</i> y <i>Helichrysum pandurifolium</i>	29
Figura 8. Identificación de la lactona triterpénica: ficusonolido proveniente de <i>Ficus foveolata</i>	30
Figura 9. Piranocumarinas, identificada como excavatina A, nordentatina y binorpocitrina, aislados de <i>Clausena excavata</i>	31
Figura 10. Lignanós y acetofenonas de <i>Melicope patulinervia</i>	32
Figura 11. Lactonas diterpénicas de <i>Oryza sativa</i>	33

Figura 12. Lactonas sesquiterpénicas de Birsonina A y Birsonina B	34
Figura 13. Alcaloides identificados en las semillas de <i>Nigella glandulifera</i>	35
Figura 14. Saponinas triterpénicas de las hojas frescas y secas de <i>Gymnema sylvestre</i>	36
Figura 15. Alcaloides de las hojas frescas y secas de <i>Catharanthus roseus</i>	37
Figura 16. Porcentajes de los tipos de diseños farmacológicos	38
Figura 17. Diferentes mecanismos de acción de los efectos antidiabéticos de <i>Artemisia judaica</i>	54
Figura 18. Modos de acción de los extractos acuosos de frutos y semillas de <i>Balanites aegyptiaca</i> .	55
Figura 18. Efectos de <i>Helichrysum petiolare</i> sobre las actividades de α - amilasa y α -glucosidasa en un sujeto humano	56
Figura 19. Mecanismo de acción del extracto de la hoja de <i>Smallanthus sonchifolius</i> como agente antidiabético y antioxidante	57
Figura 20. Interacciones ligando entre (a) Rutina frente a α -amilasa pancreática humana; (b) Kaempferol-3-rutinósido frente a α -amilasa pancreática humana	58
Figura 21. Acoplamiento molecular de la α -amilasa con ligandos	59

ÍNDICE DE ANEXOS

	Páginas
ANEXO A: Operacionalización de variables	85
ANEXO B: Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos	86

RESUMEN

Objetivo: Revisar sistemáticamente la literatura científica existente sobre las evidencias fitoquímicas y farmacológicas de las plantas medicinales sobre la diabetes mellitus: revisión sistémica actualizada, 2013-2023. **Materiales y métodos:** El presente estudio utiliza una estrategia sistemática. Se empleó la técnica de búsqueda en cinco bases de datos (Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Scopus). Se utilizó un procedimiento de revisión sistemática registrado en PRISMA para recopilar datos de 72 publicaciones. Los datos numéricos se resumieron como porcentajes y frecuencias, y se presentaron en forma de gráficos y tablas. **Resultados:** Desde el punto de vista fitoquímico, se revelaron metabolitos activos procedentes de extractos de plantas, entre ellos alcaloides, flavonoides y terpenos, que podrían modular múltiples vías hiperglicémicas. El 58% de las investigaciones farmacológicas experimentales se realizaron *in vivo*, el 21% *in vitro* y el 21% *in silico*. Los experimentos confirmaron los efectos hipoglucémicos en el tratamiento de la diabetes mellitus. **Conclusiones:** Se ha encontrado y descrito un gran número de compuestos bioactivos con una amplia gama de propiedades antidiabéticas, y la mayor parte de la investigación farmacológica se llevó a cabo *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. **Palabras claves:** Antidiabética, diabetes mellitus, hipoglucémico, plantas medicinales, revisión sistémica (Descriptor: DeCS/MeSH).

ABSTRACT

Objective: To systematically review the existing scientific literature on the phytochemical and pharmacological evidence of medicinal plants in diabetes mellitus: updated systemic review, 2013-2023. **Materials and methods:** The present study uses a systematic approach. The search technique was used in five databases (Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect and Scopus). A systematic review procedure registered in PRISMA was used to collect data from 72 publications. Numerical data were summarised as percentages and frequencies and presented in the form of graphs and tables. **Results:** From a phytochemical point of view, active metabolites of plant extracts, including alkaloids, flavonoids and terpenes, were revealed that could modulate multiple hyperglycaemic pathways. Fifty-eight percent of the experimental pharmacological investigations were conducted *in vivo*, 21% *in vitro* and 21% *in silico*. The experiments confirmed hypoglycaemic effects in the treatment of diabetes mellitus. **Conclusions:** A large number of bioactive compounds with a wide range of anti-diabetic properties have been found and described, and most of the pharmacological research was carried out *in vivo*, *in vitro* and *in silico*.

Key words: *Antidiabetic, diabetes mellitus, hypoglycemic, medicinal plants, systematic review (Descriptor: DeCS/MeSH).*

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todas las regiones del mundo. Se distingue por la incapacidad del organismo para regular eficazmente los niveles de glucosa en sangre. Esta afección puede ser incapacitante y tener importantes consecuencias para el bienestar a largo plazo, como trastornos cardiovasculares, daños renales y deficiencias visuales. La diabetes se clasifica en varios tipos, siendo los más prevalentes el tipo 1 y el tipo 2. A medida que aumenta su incidencia, resulta cada vez más crucial comprender y tratar adecuadamente esta enfermedad¹.

La Organización Mundial de la Salud ha realizado amplios estudios sobre la diabetes en todo el mundo. Según sus investigaciones, más de 400 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes en la actualidad. Se calcula que esta cifra superará los 600 millones en 2045 si no se toman las medidas adecuadas. Además, la diabetes es responsable de aproximadamente 4 millones de muertes al año².

En el continente asiático, las naciones de China e India presentan una prevalencia significativa de diabetes, que afecta aproximadamente al 12-14% y al 10-13% de sus respectivas poblaciones³. En Oceanía, concretamente en Australia y Nueva Zelanda, la prevalencia de diabetes es del 10%⁴. Si nos centramos en el continente africano, cabe destacar que Sudáfrica presenta una tasa de incidencia de la diabetes que ronda el 12% entre la población adulta⁵. Si ampliamos nuestra mirada a Europa, encontramos distintos niveles de prevalencia de la diabetes en las diferentes naciones. Países notables como Alemania, Francia, Italia, España y el Reino Unido presentan tasas que oscilan entre el 7% y el 9% entre la población adulta⁶. Los países a través de las agencias gubernamentales, los proveedores de atención de salud y las organizaciones comunitarias son cruciales a la hora de aplicar medidas sostenibles para hacer frente a la creciente epidemia de diabetes y reducir sus efectos perjudiciales sobre la salud y la calidad de vida de la población. En Norteamérica, la prevalencia de la diabetes se estima en torno al 12-14% de la población adulta en Estados Unidos, mientras que en Canadá se sitúa en torno al

9-10%⁷. En Centroamérica, México destaca por su elevada incidencia de la diabetes, que afecta aproximadamente al 15% de la población, mientras que Costa Rica muestra una prevalencia de la diabetes en torno al 8-10%. Si nos adentramos en Sudamérica, Brasil presenta una tasa de prevalencia de la diabetes que oscila entre el 9 y el 11% de su población, y Argentina presenta una tasa de prevalencia similar, de aproximadamente el 10%⁸. Estos hallazgos ponen de relieve la necesidad imperiosa de estrategias integrales y eficaces dirigidas a la prevención, la detección precoz y la gestión de la diabetes, especialmente entre la población de edad avanzada, para mitigar el impacto adverso de la enfermedad en los resultados de salud pública y el bienestar general.

Según la Encuesta Nacional de Salud Familiar (ENDES) 2019, se ha aproximado que alrededor del 7.6% de la población peruana padece de diabetes, con especial incidencia en la población adulta y de mediana edad⁹. Es más, revela que la prevalencia de diabetes entre las personas mayores de 60 años es del 21.3%, lo que subraya la importancia de abordar la diabetes en este grupo de edad específico. Un estudio realizado por la Asociación Peruana de Diabetes (APD) sugiere que la diabetes tipo 2 representa la forma más prevalente de la enfermedad en el país, constituyendo aproximadamente el 90-95% de los casos diagnosticados. Además, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) ha documentado que la diabetes se encuentra entre las principales causas de mortalidad en Perú, contribuyendo significativamente a la carga global de enfermedad y muerte prematura¹⁰. Las estadísticas subrayan la urgente necesidad de intervenciones específicas e iniciativas de salud pública para combatir la creciente prevalencia de la diabetes y sus complicaciones de salud asociadas en la población peruana.

La diabetes mellitus es el resultado de múltiples influencias, derivadas de un modo de vida poco saludable marcado por una dieta desequilibrada y cargada de calorías y la escasez de ejercicio. Esto incluye el sobrepeso y la obesidad, que amplifican notablemente la resistencia a la insulina y el riesgo de contraer diabetes de tipo 2. Además, los componentes genéticos contribuyen de forma significativa, ya que determinados genes pueden aumentar la vulnerabilidad a esta enfermedad¹¹. Es imperativo abordar la diabetes de manera integral para aliviar su impacto en la población y mejorar los resultados de salud pública en Perú.

De otro lado, la diabetes mellitus está vinculada a diversos resultados que repercuten en la salud y el bienestar de la población peruana. Las consecuencias asociadas a esta afección abarcan enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y problemas oculares como la retinopatía diabética, la neuropatía diabética y la enfermedad del pie diabético. Estas complicaciones pueden mermar considerablemente la calidad de vida de las personas y suponer una carga financiera tanto para la población como para el sistema sanitario en su conjunto¹². La carga de las complicaciones relacionadas con la diabetes no sólo afecta a las personas, sino que también ejerce presión sobre el sistema sanitario, lo que indica la urgencia de priorizar las estrategias de prevención y gestión de esta enfermedad en Perú.

Dados los problemas que plantean los medicamentos hipoglucemiantes, sobre todo sus efectos negativos que complican la situación de las personas diabéticas, existe la posibilidad de reevaluar las opciones de tratamiento utilizando plantas conocidas por su capacidad para simplificar el tratamiento de la diabetes. Esto nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los compuestos bioactivos de las plantas medicinales con actividad antidiabética?

Las plantas medicinales se han utilizado desde la antigüedad para tratar diversas enfermedades, como la diabetes. En el caso de la diabetes, estas plantas son conocidas por sus propiedades terapéuticas, que pueden ayudar a controlar los niveles de azúcar en sangre y mejorar el bienestar de las personas diabéticas. Estas plantas contienen compuestos bioactivos como fitoquímicos y antioxidantes, que han demostrado tener efectos positivos sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Entre las plantas medicinales más estudiadas para la diabetes están la canela, el fenogreco, el ginseng y la hoja de olivo^{13,14}.

En un contexto internacional, Omale et al. (2023) realizaron un análisis exhaustivo de más de 50 plantas antidiabéticas en el Reino Unido, desde estudios celulares hasta ensayos clínicos. Su enfoque cualitativo y no experimental reveló que la administración de dosis de (0.5 g/kg) y (1 g/kg) a 26 pacientes diabéticos de tipo 2 produjo una reducción de los niveles de glucosa en sangre de 140 mg/dL a 120

mg/dL. Los investigadores sugirieron que es esencial seguir explorando esta área de investigación para descubrir nuevos tratamientos contra la diabetes¹⁵.

Kifle et al. (2022) realizaron en Etiopía un análisis sistemático de las actividades antidiabéticas de las plantas medicinales, tanto in vivo como in vitro. La metodología fue cualitativa más que experimental, y los resultados indicaron una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre en ratones de 381.2 ± 24.1 mg/dL a 230.2 ± 23.1 mg/dL cuando se administraron dosis de 300 y 500 mg/kg, comparables a los efectos del fármaco de referencia glibenclamida. Los investigadores sugirieron que se realizaran más estudios para validar el uso potencial de estas plantas medicinales como agentes antidiabéticos¹⁶.

Salleh et al. (2021) realizaron una revisión sistemática de los estudios de ensayos clínicos en humanos sobre plantas medicinales para el tratamiento de la diabetes en Malasia. El método empleado fue cualitativo y no experimental. Los resultados indicaron un impacto positivo en el tratamiento de la diabetes, con una notable reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas de 125 mg/dL a 95 mg/dL en dosis de 200 mg/kg. Los investigadores concluyeron que las plantas poseen propiedades antidiabéticas, y subrayaron la necesidad de realizar más ensayos y de normalizar los métodos en los estudios clínicos con humanos¹⁷.

En el contexto nacional, Vargas et al., (2023), realizaron una revisión sistemática de las plantas medicinales de la Amazonía peruana en Iquitos. El estudio se centró en el tratamiento de la diabetes y utilizó un método observacional. Los resultados revelaron que los habitantes de la Amazonia utilizaban 77 plantas medicinales para el tratamiento de la diabetes y que el 46.75% de ellas tenían efectos reductores de la glucemia. Los investigadores dedujeron que ciertos productos vegetales tienen el potencial de influir en los niveles de glucosa en sangre¹⁸.

En Trujillo, una revisión sistemática de artículos sobre plantas con actividad antidiabética de especies del género Justicia fue realizada por Cosavalente (2021). El método empleado fue cualitativo, con un diseño no experimental. Los resultados revelaron 6 especies de Justicia que demostraron un efecto hipoglucemiante significativo de 329.0 ± 26.24 mg/dL a 159.0 ± 25.05 mg/dL a una dosis de 400 mg/kg en comparación con el grupo control. El investigador concluye que está justificado

seguir investigando el uso de extractos metanólicos y etanólicos a diferentes dosis, dada su eficacia observada en estudios anteriores¹⁹.

Palomino (2020) realizó en Lima una revisión sistemática centrada en los efectos de las hojas de *Moringa oleifera* sobre los niveles de glucosa en ratas diabéticas inducidas. El estudio utilizó un método observacional en lugar de un enfoque experimental. Los resultados indicaron que la administración de *Moringa oleifera* en dosis que oscilaban entre 100 y 1500 mg/kg dio lugar a una disminución de los niveles de glucosa en sangre de ratas diabéticas. La reducción más significativa de la glucemia, del 53.44%, se observó con una dosis de 1000 mg/kg. A partir de estos resultados, el investigador concluyó que las hojas de *Moringa oleifera* presentan propiedades hipoglucemiantes en entornos experimentales²⁰.

En ausencia de pruebas sustanciales, los profesionales de la salud que cuestionan la eficacia de los remedios a base de plantas encuentran valor en la realización de una revisión sistemática exhaustiva. Esta incertidumbre suele deberse a la falta de confianza, a la competencia autopercebida y a la preocupación por los posibles riesgos. No obstante, puede afirmarse que existe un creciente interés científico por investigar las plantas medicinales como posibles terapias alternativas o complementarias para la diabetes mellitus. Este interés surge debido a las limitaciones y efectos adversos asociados a las intervenciones farmacológicas existentes. Dado el carácter fragmentario de la información sobre numerosas plantas medicinales, resulta crucial llevar a cabo una recopilación y síntesis sistemáticas de los datos.

La justificación práctica desde hallazgos de esta revisión sistémica sobre plantas medicinales antidiabéticas es esencial para identificar tratamientos efectivos para la diabetes, centrándose particularmente en la medicina herbaria y los desafíos asociados con su manejo, como recursos y servicios de atención médica limitados en ciertas regiones. Al explorar remedios naturales como las plantas medicinales, han mostrado resultados prometedores en el control de la diabetes con menos efectos adversos en comparación con los fármacos sintéticos.

La justificación metodológica de la investigación fue desarrollada teniendo presente el método de aplicación en las revisiones sistémicas, las orientaciones de

recolección y clasificación de la información, necesaria para la culminación exitosa del mismo. En general, una justificación metodológica en una revisión sistemática facilitara establecer la credibilidad, validez y solidez del proceso de revisión, asegurando que los hallazgos se basen en una metodología sólida y sistemática.

El objetivo principal es revisar sistemáticamente la literatura científica existente sobre las evidencias fitoquímicas y farmacológicas de las plantas medicinales sobre la diabetes mellitus: revisión sistémica actualizada, 2013-2023.

II. MATERIALES Y METODOS

II.1. Enfoque y diseño de la investigación

El enfoque de las revisiones sistemáticas es realizar una síntesis completa e imparcial de varios estudios relevantes utilizando métodos sistemáticos y explícitos para minimizar sesgos y proporcionar resultados fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones. Estas revisiones se consideran un tipo especial de artículo científico que resume el estado actual de la investigación sobre un tema específico de manera rigurosa y reproducible²¹.

De diseño no experimental y descriptivo, porque la revisión sistémica recopila información de estudios empíricos, su enfoque se basa en la aplicación de métodos sistemáticos y explícitos para analizar y sintetizar esta información de manera rigurosa y objetiva. A diferencia de una revisión narrativa que puede ser más subjetiva, la revisión sistemática sigue un protocolo claramente delineado y replicable, lo que asegura la calidad, consistencia y transparencia del proceso de revisión²².

La metodología de las revisiones sistemáticas se basa en un proceso riguroso y estructurado para recopilar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia disponible sobre un tema específico. Se seleccionan los artículos relevantes y se tabulan los datos en un formulario de recolección. Es fundamental evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos para garantizar la validez de las conclusiones²³.

II.2. Población, muestra y muestreo

La población total se identificó 127 títulos. Después de excluir duplicaciones, separar los criterios de elegibilidad y artículos no relacionados al tema, la muestra final se incluyeron 72 trabajos publicados con respecto a la fitoquímica y farmacología de las diversas especies vegetales sobre la diabetes mellitus.

Esta revisión sistemática fue diseñada y realizada de acuerdo con las pautas proporcionadas de la herramienta PICO (del castellano, Población, Intervención, Comparación, Resultados). Suelen utilizar el marco PICO para

especificar las poblaciones, las intervenciones, los comparadores y los resultados que se utilizarán para determinar si los estudios son elegibles para la revisión²⁴. Es probable que se necesiten criterios más específicos para definir qué grupos de estudios contribuirán a cada análisis dentro de una revisión. El PICO para cada síntesis puede considerarse una operacionalización de los objetivos de la revisión.

Se empleó una estrategia de búsqueda bibliográfica de investigación sistemática basada en la web. Se presenta la evidencia en forma descriptiva, en presencia del respectivo análisis estadístico y ausencia de metaanálisis.

A continuación, los criterios de inclusión y exclusión:

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales experimentales puros y preclínicos	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Evidencias fitoquímicas y farmacológicas	Otras investigaciones no relacionado al tema de estudio
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades e instituciones de salud	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	Plantas medicinales con actividad antidiabética	Plantas medicinales sin actividad antidiabética
Periodo temporal	De enero del 2013 hasta diciembre del 2023	Estudios publicados antes de diciembre 2012
Idioma de publicación	Inglés, español y portugués	Idiomas distintos a los mencionados

Bases de datos	Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Scopus	Cualquier otra base de datos no correlacionada con la temática
----------------	--	--

II.3. Variables de la investigación

Dentro de la revisión descriptiva se contempla las principales variables que son: fitoquímica y farmacología.

a. Definición conceptual:

- *Farmacología:*

La farmacología estudia cómo los fármacos interactúan con los sistemas biológicos e influyen en procesos como la señalización celular, la proliferación y las respuestas inmunitarias. La farmacología combina los conocimientos de la genética, la bioquímica y la fisiología para comprender mejor las dianas de los fármacos y los mecanismos de señalización biológica, lo que permite mejorar los tratamientos de afecciones médicas³¹.

- *Fitoquímica:*

La fitoquímica es una disciplina de la química que estudia los compuestos del carbono, con especial énfasis en los procesos químicos implicados en la vida vegetal y los compuestos químicos generados por las plantas. Incluye la investigación de los fitoquímicos (sustancias derivadas de las plantas), sus estructuras, funciones en la vida humana y vegetal, y biosíntesis. Este campo es fundamental para comprender la química de las plantas, su fisiología y las actividades ecológicas de los fitoquímicos³².

b. Definición operacional:

Se realizó una evaluación exhaustiva de la literatura científica que documenta la fitoquímica y la farmacología de las plantas medicinales con propiedades antidiabéticas en las siguientes bases de datos: Google Scholar, PubMed, Scielo, ScienceDirect y Scopus, con artículos publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2023.

II.4 Técnica e instrumentos de recolección de datos

La técnica que se utilizó durante la recolección de datos fue la revisión crítica de artículos científicos, de manera similar se realizó de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el modelo adaptado y modificado de Khotimah et al. (2024). En cuanto al instrumento se toma en cuenta el algoritmo de búsqueda de información (véase anexo B). La recolección de datos de las revisiones sistemáticas, para garantizar resultados fiables y de alta calidad se realizó siguiendo los criterios descritos en la declaración de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Meta-análisis (PRISMA, por sus iniciales en inglés).

II.5. Plan metodológico para la recolección de datos

La revisión abordó el siguiente proceso:

1. Planteamiento de la pregunta de revisión: Se plantea las preguntas específicas de acuerdo con cada variable definida.
2. Criterios de inclusión y exclusión: A partir de cada variable se establece los siguientes criterios de inclusión y exclusión según el análisis PICO (Problema, Intervención, Comparación y Outcomes o resultados):

a. *Búsqueda de la literatura*

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica publicada en los últimos diez años consultando las bases de datos enumeradas en los criterios de inclusión. Además, los autores buscaron en varias bases de datos utilizando palabras clave para obtener finalmente una vasta bibliografía, que incluía artículos de investigación, artículos de revisión, capítulos de libros y libros.

Para evaluar los hallazgos sobre la evidencia preclínica en diferentes países sobre el uso de plantas medicinales que han mostrado algún tipo de efectos antidiabéticos en estudios *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, se realizó y completó una extensa búsqueda bibliográfica utilizando múltiples bases de datos (Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Scopus) que cubre todas las revistas publicadas desde el 2013 al 2023. Los términos de búsqueda

utilizados fueron "plantas medicinales", "actividad hipoglucemiante", "actividad anti hiperglucemiante", "efecto antidiabético", "potencial antidiabético", "efecto hipoglucemiante", "diabetes en Perú", "efecto anti hiperglucemiante", "efecto reductor de la glucemia" y "actividad antidiabética".

b. Evaluación de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información

Una vez seleccionados los estudios se procedió de la siguiente manera:

- (i) Se extraen los datos necesarios para resumir los estudios incluidos
- (ii) Se evalúa los sesgos de cada estudio pudiendo identificar la calidad de la evidencia disponible.
- (iii) Se construye las tablas y redacta el texto que sintetizan la evidencia.

c. Interpretación de los resultados

Entre otras situaciones, se discuten los resultados encontrados, lo que suele identificarse, los casos extraordinarios y las características destacadas que deben resaltarse en un estudio. Las conclusiones se relacionan con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones que no estén suficientemente respaldadas por los datos disponibles.

II.6. Procesamiento del análisis estadístico

En la revisión sistemática sin metanálisis, el análisis estadístico consistió en un resumen descriptivo de los trabajos incluidos una síntesis cuantitativa. Este estilo de revisión sistemática se concentró en organizar, resumir y evaluar críticamente los hallazgos de los estudios individuales en lugar de combinar estadísticamente sus resultados. En este contexto, el análisis estadístico implicaba presentar la información de la investigación, como el tamaño de las muestras, el diseño de los estudios, los resultados y las principales conclusiones, de forma organizada y metódica, utilizando tablas y figuras de los estudios seleccionados y expresadas en porcentajes.

II.7. Aspectos éticos

Vergnes et al. (2023) afirma que abordar los problemas éticos en las revisiones sistemáticas podría aumentar la comprensión de las limitaciones éticas, motivar a los investigadores a realizar investigaciones éticas y, tal vez, conducir a resultados más fiables. Es fundamental la incorporación de las cuestiones éticas en las revisiones sistemáticas es esencial para preservar la integridad de la investigación y mantener las normas éticas en la investigación científica.

Las autoras se aseguraron de que todas las publicaciones seleccionadas cumplieran los requisitos de autoría para evitar la autoría declarada en la que los representantes de la industria escriben en nombre de otros, declararon los conflictos de intereses, evitaron la publicación duplicada y respetaron los derechos de propiedad intelectual para evitar el plagio. Siguiendo estos criterios éticos, las autoras pudieron contribuir al desarrollo de la ciencia de forma responsable y ética, preservando al mismo tiempo la integridad del trabajo y de la comunidad investigadora en su conjunto.

III. RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados del tema: “*Estudio fitoquímico y farmacológico de las plantas medicinales sobre la diabetes mellitus: revisión sistémica actualizada, 2013-2023*”.

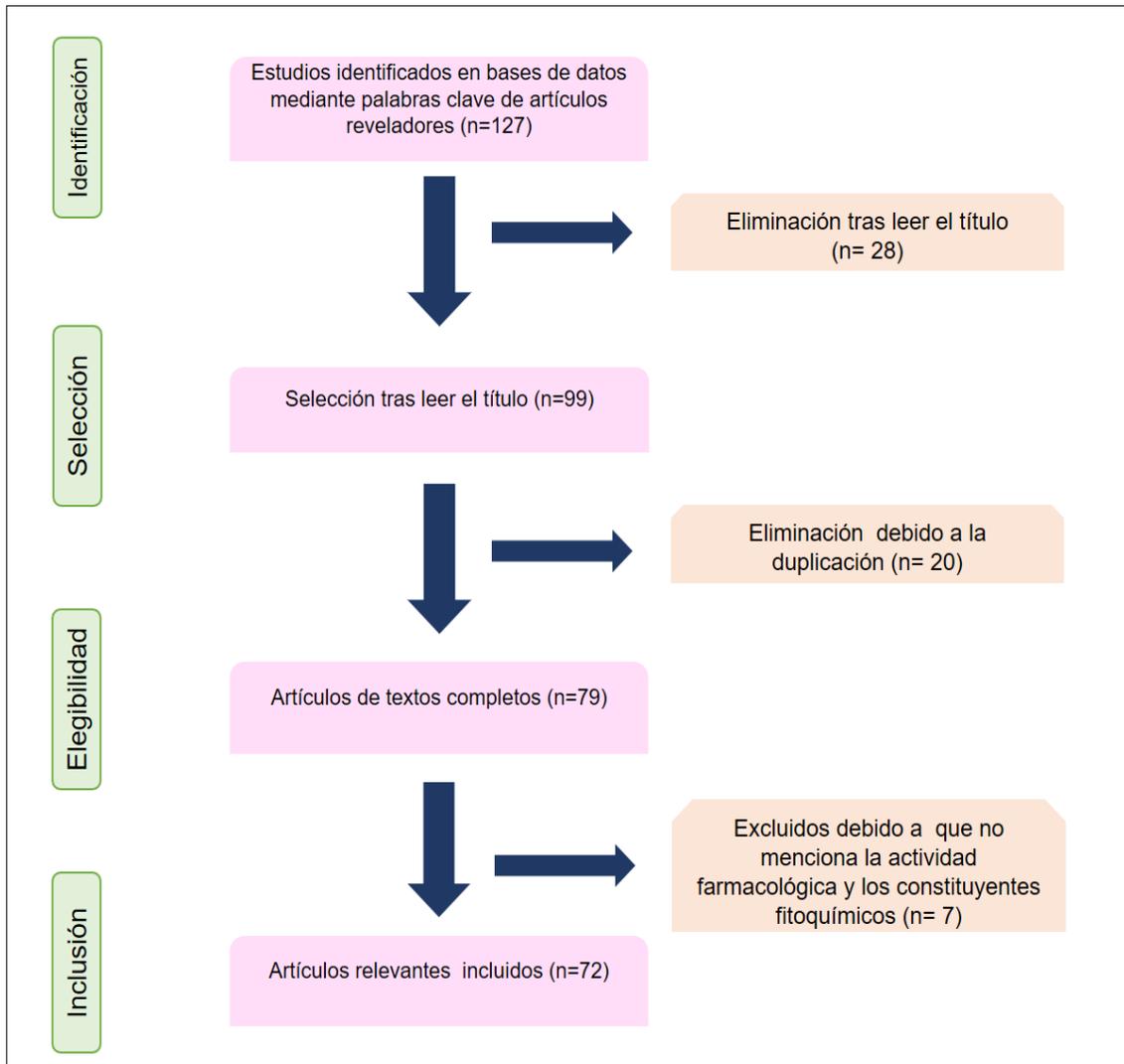


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda bibliográfica y los resultados de los artículos preferidos para la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

Fuente. Elaborada por las autoras

En la Figura 1, se identificaron un total de 127 resúmenes en la búsqueda inicial. Tras identificar los títulos y los resúmenes, se seleccionaron 99 estudios, a

continuación, la elegibilidad de artículos de texto completo fueron 79 y se eliminaron otros 7 artículos. En total, se incluyeron 72 artículos en esta revisión.

Tabla 1. Bases de datos de revistas electrónicas

N.º	Bases de datos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Google Scholar	27	38
2.	Pubmed	16	22
3.	ScienceDirect	14	19
4.	Scopus	10	14
5.	Scielo	5	7
	Total	72	100.0

Fuente. Elaborada por las autoras

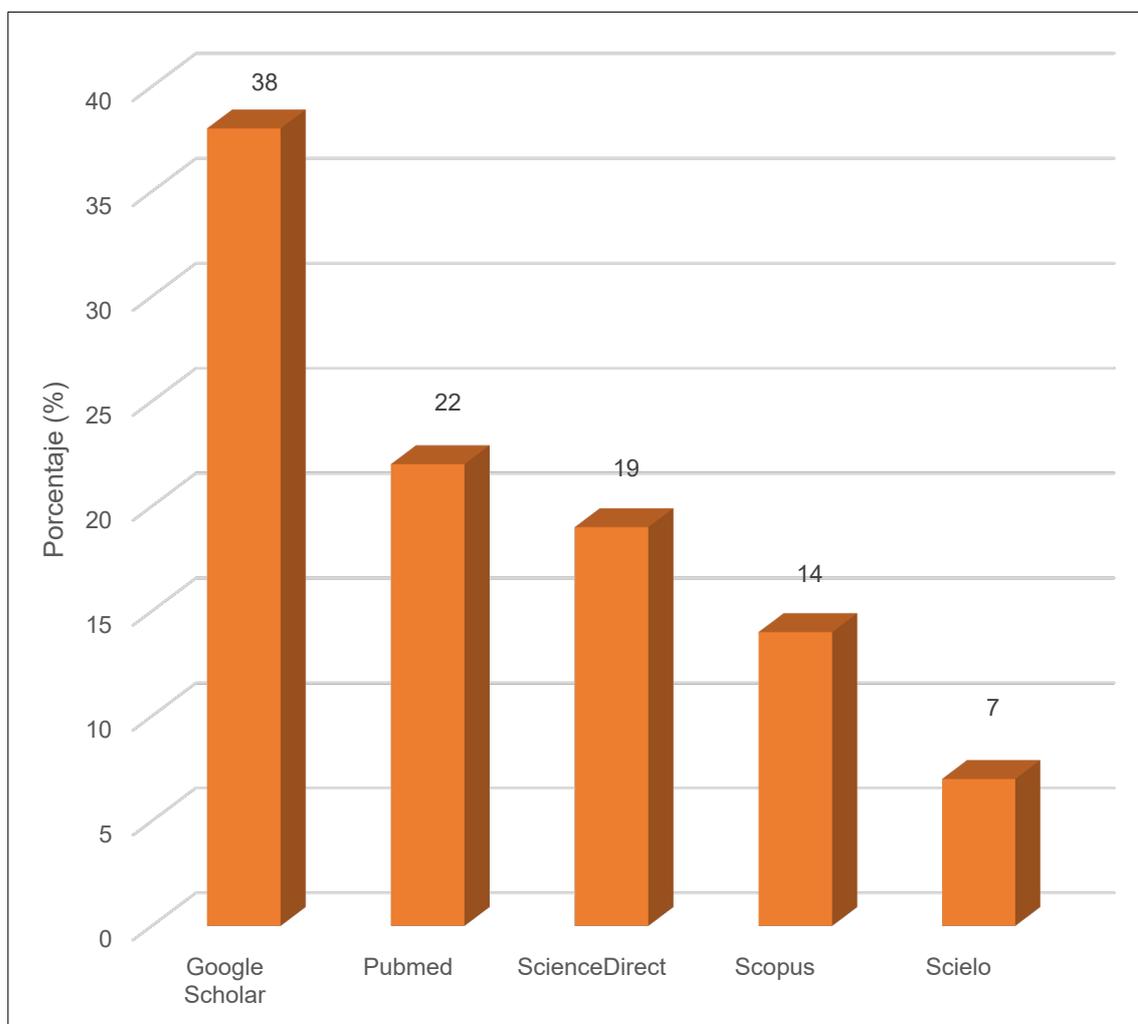


Figura 2. Porcentajes de las bases de datos electrónicas.

Fuente. Elaborada por las autoras

Se visualiza en la Tabla 1 y Figura 2, las bases de datos de revistas electrónicas entre ellas se lograron identificar en Google Scholar (38%), Pubmed (22%), ScienceDirect (19%), Scopus (14%) y Scielo (7%). Todos los estudios incluidos en esta revisión se buscaron los términos de búsqueda.

Tabla 2. Países incluidos en la revisión sistemática

N.º	Países	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Nigeria	10	14
2.	India	7	10
3.	China	6	8
4.	Pakistán	6	8
5.	Indonesia	5	7
7.	Malasia	5	7
8.	Sudáfrica	4	6
9.	Arabia Saudí	4	6
10.	Tailandia	3	4
11.	Brasil	2	3
12.	Camerún	2	3
13.	Egipto	2	3
14.	Etiopía	2	3
15.	Marruecos	2	3
16.	Bangladesh	1	1
17.	Filipinas	1	1
18.	Japón	1	1
19.	Jordania	1	1
20.	Líbano	1	1
21.	México	1	1
22.	Níger	1	1
23.	Polonia	1	1
24.	Sri Lanka	1	1
25.	Túnez	1	1
26.	Turquía	1	1
27.	Vietnam	1	1
	Total	72	100.0

Fuente. Elaborada por las autoras

Se logra observar en la Tabla 2 y Figura 3, las cuales se incluyó los 50 estudios en diferentes regiones del mundo. En Israel (país de Medio Oriente), se ubicó 8

estudios (16%), entretanto en Estados Unidos (EEUU) 7 estudios (14%), seguido de 5 investigaciones en Australia (10%) y Canadá (10%) en cada una de ellas. En Brasil se desarrollaron 4 investigaciones (8%), en Pakistán 3 (6%), seguido de España, Reino Unido e Italia (2 estudios, 4% en cada país). Además, Alemania, Argentina, Hungría, Nueva Zelanda, Países Bajos y República Checa en cada país se registró una sola publicación, la misma que representó el 1%.

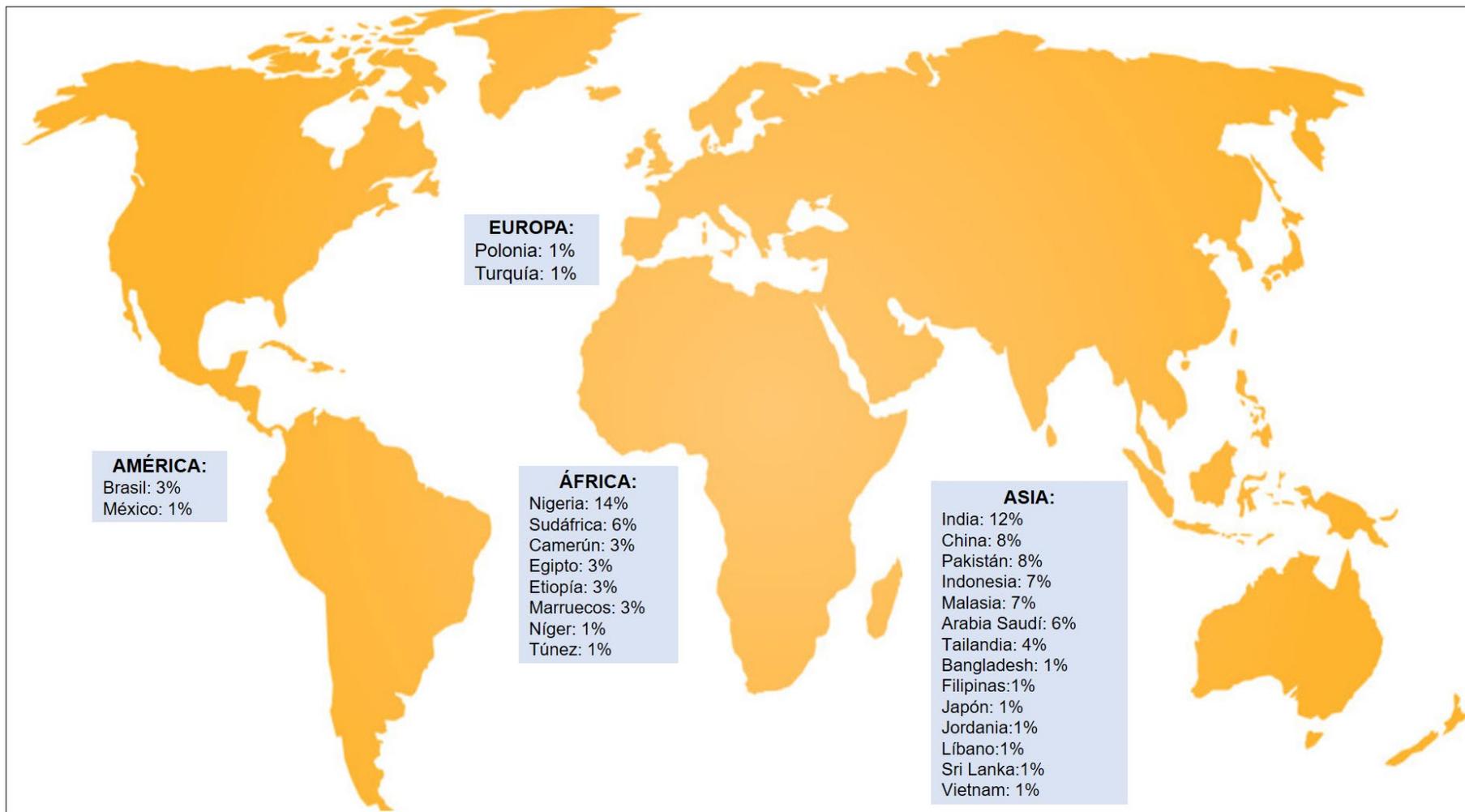


Figura 3. Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática.

Fuente. Elaborada por las autoras

Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a los fitoquímicos de las plantas medicinales antidiabéticas

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
1.	Cong et al. (2023) ²⁹ .	Vietnam	<i>Vernonia gratiosa</i> Hance	Plantas enteras secas	Cromatografía RP-18	Saponinas esteroideas	- Vernogratisido A - Vernogratisido B - Vernogratisido C
2.	Lin et al. (2023) ³⁰ .	China	<i>Ficus carica</i>	Hojas frescas y secas	Resonancia magnética nuclear de protón/ Resonancia magnética nuclear de carbono-13	Cumarinas	- 3,4 dihidropsoraleno - 7-hidroxi-6-metilcumarina. - Psoraleno - Umbelifenona
3.	Meng et al. (2023) ³¹ .	China	<i>Cichorium intybus</i> .	Raíces	Cromatografía líquida-ionización por electropulverización/ Espectrometría de masas	Lactonas sesquiterpénicas	- Intibusina F - Cichoriolido 12, 6-guaianolido
4.	Metiefeng et al. (2023) ³² .	Camerún	<i>Graptophyllum pictum</i> (Linn.) Griffith	Hojas y tallos	Cromatografía en columna/ Cromatografía en capa fina/ Espectrometría de masas de tiempo de ionización por electropulverización	Diterpenoides furanolabdano Triterpenos Esteroles	- Hipopurina A - Hipopurina B - Hipopurina E - Lupeol - Glucósido de β -sitosterol - Glucósido de estigmasterol - Estigmasterol - β -sitosterol

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
5.	Phoopha et al. (2023) ³³ .	Tailandia	<i>Lepionurus sylvestris</i> Blume	Hojas frescas y secas	Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear.	Terpenoides	- Lepionurodiolida - Interruptina A - Interruptina C
6.	Cruz et al. (2022) ³⁴ .	Brasil	<i>Curatella americana</i> L.	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida de alta resolución	Compuestos polifenólicos	- 3-hidroxitirosol - Rutina - Catequina - Ácido gálico - Kaempferol - Quercetina - Ácido clorogénico - Ácido cafeico
7.	Jadalla et al. (2022) ³⁵ .	Sudáfrica	<i>Helichrysum cymosum</i> <i>Helichrysum pandurifolium</i>	Hojas secas	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	Flavonoides	- 5,8-dihidroxi-7-metoxi-2-fenil flavanona - Pinostrobina - Dihidrobaicaleína - Glabranina - Alopaturetina - Chalcona de pinostrobina - Helicrisetina. - 5-hidroxi-3,7-dimetoxiflavona - 3,5-dihidroxi-6,7,8-trimetoxiflavona - 3',4',5,7-tetrahidroxi-3-metoxiflavona - 5,7-dihidroxi-3-metoxiflavona
8.	Liu et al. (2022) ³⁶ .	China	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Hojas	Cromatografía en columna y recristalización	Flavonoides	- Rutina - Hiperósido

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
9.	Mahnashi et al. (2022) ³⁷ .	Pakistán	<i>Allium consanguineum</i> Kunth	Hojas y rizomas frescos	Cromatografía líquida de alta resolución	Fenilpropanoides Benzodioxoles	- Coniferol - Dillapiol
10.	Murtaza et al. (2022) ³⁸ .	India	<i>Taraxacum officinale</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía de Capa Fina de Alta Resolución	Flavonoides Pigmentos	- Quercetina - Betacarotenos - Clorofila a - Clorofila b
11.	Önder et al. (2022) ³⁹ .	Turquía	<i>Seseli petraeum</i>	Hojas frescas y secas	Espectrocopia de resonancia magnética nuclear bidimensional	Cumarinas Esteroles	- Petracumarina - Octanoilomatina - Selinidina - Anomalina - Calipterixina - Samidina - Campesterol - Estigmasterol - β-sitosterol - Estigmastanol, - Estigma-7-en-3-ol - γ -Ergosterol
12.	Zolkeflee et al. (2022) ⁴⁰ .	Malasia	<i>Muntingia calabura</i>	Hojas secas	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento/ Espectrometría de masas	Flavanoides Terpeno glucósido	- Daidzeina, - Quercitrina - 6-hidroxi flavanona, - Kaempferol - Formononetina - Genipósido

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
13.	Bian et al. (2021) ⁴¹ .	China	<i>Akebia trifoliata</i>	Tallos	Cromatografía líquida de alta resolución	Triterpenoides	- Ederagenina - Ácido 3-epiakebonoico - Ácido arjunólico
14.	Din et al. (2021) ⁴² .	Pakistán	<i>Ficus foveolata</i>	Tallo	Cromatografía líquida de alta resolución	Lactona triterpénica	- Ficusonolido
15	Junejo et al. (2021) ⁴³ .	India	<i>Tetrastigma angustifolia</i> (Roxb.) Deb	Hojas frescas y secas	Resonancia magnética nuclear de protón resonancia magnética nuclear de carbono-13	Flavonoides	- 8-hidroxi-apigenin-7- O -β- D – glucopiranosido
16.	Mohammed et al. (2021) ⁴⁴ .	Arabia Saudi	<i>Pulicaria jaubertii</i>	Hojas frescas y secas	Espectrometría de masas/ Espectroscopía de resonancia magnética nuclear/ Espectroscopía infrarroja.	Triterpenos	- Pseudotaraxaterol - Acetato de pseudotaraxasterol - β-acetoxitaraxaster-20-en-30-aldehído - Calenduladiol-3- O -palmitato
17.	Nipun et al. (2021) ⁴⁵ .	Malasia	<i>Psychotria malayana</i> Jack	Hojas frescas y secas	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas	Compuestos fenólicos Ácido graso libre	- β-tocoferol - α-tocoferol - Resorcinol - Hidroquinona - Ácido palmítico

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
18.	Tahya y Karnelasatri (2021) ⁴⁶ .	Indonesia	<i>Merremia Vitifolia</i>	Hojas secas	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas	Compuestos orgánicos volátiles	- Neofitadieno - Fitol - Cariofileno - Lup-20(29)-en-3-ona - β-Farneseno
19.	Thant et al. (2021) ⁴⁷ .	Indonesia	<i>Clausena excavata</i>	Raíces	Espectrometría de masas de bombardeo atómico rápido de alta resolución/ Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	Piranocumarina	- Excavatina A - Nordentatina - Binorpocitrina
20.	Safitri et al. (2020) ⁴⁸ .	Indonesia	<i>Ruellia tuberosa L</i>	Raíces	Cromatografía líquida de alta resolución/ Espectrometría de masas por el método de ionización electrospray	Aminoácidos Flavonoides Ácido graso	- Betaina - Fenilalanina - Triptofano - Hispidulina - Daidzeína - Ácido alfa-linolénico
21.	Vu et al. (2020) ⁴⁹ .	China	<i>Melicope patulinervia</i>	Hojas frescas y secas	Espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución	Lignanós Acetofenonas	- Patulinonas A - Patulinonas B - Patulinonas C - Patulinonas D - Patulinonas E - Patulinonas F

							- Patulinonas G
--	--	--	--	--	--	--	-----------------

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
22	Wariyapperuma et al. (2020) ⁵⁰ .	Sri Lanka	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Corteza	Cromatografía de Gases/ Espectrometría de Masas	Ácidos orgánicos	- Ácido benzoico - Cinamaldehído - Ácido transcinámico - O-metoxicinamaldehído - Alcohol cinámico - 4-alil-2,6-dimetoxifeno
23	Kanj et al. (2019) ⁵¹ .	Libano	<i>Cichorium intybus</i>	Planta entera	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	Compuestos fenólicos Cumarinas	- Ácido chicórico - Ácido clorogénico - Ácido isoclorogénico - Ácido 3,4-dicafeoilquinico - Ácido cafeico - Esculetina
24	Onoja et al. (2019) ⁵² .	Nigeria	<i>Helianthus annuus L.</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida de alta resolución	Lactona sesquiterpénica	- Heliangolido
25	Quan et al. (2019) ⁵³ .	Japón	<i>Oryza sativa</i>	Cáscara	Cromatografía líquida-ionización por electropulverización/ Espectrometría de masas	Lactonas diterpénicas	- Momilactonas A - Momilactonas B

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
26.	Mousavi et al. (2018) ⁵⁴ .	Malasia	<i>Ocimum tenuiflorum</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida-espectrometría de masas	Antocianidina Compuestos fenólicos Flavonoides	- Peonidina - 3,4-dimetoxicinámico - Ácido cafeico - Ácido rosmarínico - Apigenina - Baicalina - Genisteina - Diosmetina - Kaempferol - Luteolina
27.	Abou Zeid et al. (2017) ⁵⁵ .	Egipto	<i>Brachychiton acerifolius</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida de ultra rendimiento-espectrometría de masas	Flavonoides	- Rutina - Luteolin-7-O-β- D –glucurónido - Apigenina-7-O-β- D –glucósido - Apigenina-7-O-β- D –glucurónido - <u>Quercetina</u> - <u>Kaempferol</u> - <u>Luteolina</u> - <u>Apigenina</u>

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
28.	Jdir et al. (2017) ⁵⁶ .	Túnez	<i>Diplotaxis simplex</i>	Flores secas	Cromatografía líquida de alta resolución/ Espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución	Flavonoides Alcaloides Triterpenoides	- Ramnetina 3,3'-di- O -β-D-glucopiranosido - Ramnetina 3- O -β-D-galactopiranosido-3',4'-di- O -β-D-glucopiranosido - Isorhamnetina - Quercetina - Kaempferol - Tenualexina - Arvelexina - Iristectoreno B - Iristectoreno G
29.	Gutiérrez y Ramirez (2016) ⁵⁷ .	México	<i>Byrsonima crassifolia</i>	Semillas	Cromatografía líquida de alta resolución	Lactona sesquiterpénica	- Birsonina A - Birsonina B
30.	Wojdyło et al. (2016) ⁵⁸ .	Polonia	<i>Ficus carica L.</i>	Frutos	Cromatografía líquida de ultra alta resolución	Compuestos polifenólicos Triterpenoides	- Catequina - Ácido clorogénico - Cianidina-3,5-O-diglucosido - Pelargonidin-3-O-rutinosido - Cianidin-3-O-rutinosido - Epicatequina - Ácido betulínico - Ácido oleanólico

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Método de aislamiento e identificación	Clase	Componente Químicos
31.	Sonkamble y Kamble. (2015) ⁵⁹ .	India	<i>Tinospora cordifolia</i>	Planta entera en polvo	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas	Fenólicos totales	<ul style="list-style-type: none"> - Cianidina 3-O-sambubiosil 5-O-glucósido, - Hesperetina 7-Rhamnoglucósido - Quercetina 3-O-β-xilopiranosil-(1→2)-O-β-galactopiranosido - Blumenol C malonilglicosil galacturónido - Verbascósido - Quercetina-3-glucurónido - Dímero de catequina/epicatequina-(epi) galocatequina
32.	Chen et al. (2014) ⁶⁰ .	China	<i>Nigella glandulifera</i>	Semillas	Cromatografía a contracorriente	Alcaloides	<ul style="list-style-type: none"> - Nigelladina A, - Nigelladina B - Nigelladina C - Nigellaquinomina - Pirroloquinolina alcaloide
33.	Tiwari et al. (2014) ⁶¹ .	India	<i>Gymnema sylvestre</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida de alta resolución	Saponinas triterpénicas	<ul style="list-style-type: none"> - Ácidos gimnémicos - Gimnemasaponinas - Gurmarina
34.	Tiong et al. (2013) ⁶² .	Malasia	<i>Catharanthus roseus</i>	Hojas frescas y secas	Cromatografía líquida/ Espectrometría de masas	Alcaloides	<ul style="list-style-type: none"> - Vindolina I - Vindolidina II - Vindolicina III - Vindolinina IV

Fuente. Elaborada por las autoras

Según los resultados de la Tabla 3, fueron identificados las siguientes clases fitoquímicas: saponinas esteroidales, cumarinas, lactonas sesquiterpénicas, lactonas diterpénicas, diterpenoides, furanolabdano, triterpenos, esteroides, terpenoides, compuestos polifenólicos, flavonoides, fenilpropanoides, benzodioxoles, pigmentos, terpeno glucósido, compuestos fenólicos, ácido graso libre, compuestos orgánicos volátiles, piranocumarina, aminoácidos, lignanos, acetofenonas, ácidos orgánicos, antocianidina, alcaloides y fenólicos totales. Todas ellas, se ha documentado la eficacia del uso combinado de ambas plantas con respecto a la diabetes. Las actividades hipoglucemiantes se han atribuido a la presencia de flavonoides, alcaloides y saponinas en combinación, entre otros. Asimismo, la actividad hipoglucemiante esta referido a regular el nivel de glucosa en plasma y prevenir las complicaciones diabéticas debido a su actividad antioxidante.

Entre las que se destacan en la Figura 4 la especie *Vernonia gratiosa*, se identificaron saponinas esteroidales (vernogratisido A, vernogratisido B y vernogratisido C) sus estructuras se dilucidaron mediante espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear unidimensional (1D) y bidimensional (RMN 2D), espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución y análisis de dicroísmo circular electrónico (DCE). Las saponinas esteroides de *V. gratiosa* son candidatos a agentes antidiabéticos prometedores. En la Figura 5 se muestran las estructuras químicas de los fitoquímicos aislados de las hojas y tallos de *Graptophyllum pictum*. Se aislaron ocho compuestos mediante cromatografía en columna y sus estructuras se determinaron a partir de datos de espectrometría de masas de tiempo de ionización por electropulverización y se clasificaron de la siguiente manera: tres diterpenoides de furanolabdano, es decir, hipopurina E, hipopurina A e hipopurina B, así como con lupeol, glucósido de β -sitosterol, glucósido de estigmasterol, estigmasterol y β -sitosterol. Los extractos y compuestos puros de

furanolabdanos fueron evaluados por sus efectos inhibidores contra las enzimas digestivas de la glucosa α -amilasa y α -glucosidasa, exhibiendo buena actividad.

En la Figura 6 los derivados terpenoides (epionurodiolida, interruptina A y interruptina C) de *Lepionurus sylvestris*, se separaron mediante técnicas clásicas de cromatografía en columna. Luego, los compuestos aislados se elucidaron mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear. Los compuestos aislados, interrumpina A e interrumpina C, estimularon significativamente la secreción de insulina de las células beta de la línea celular INS-1E (islotes pancreáticos) en el estudio *in vitro*. De manera semejante, en la Figura 7 la elucidación de la estructura e identificación de los compuestos aislados de las especies *Helichrysum cymosum* y *Helichrysum pandurifolium* fueron confirmadas por comparación de datos espectroscópicos con los datos de la literatura. Entre los compuestos aislados de *H. pandurifolium*, el compuesto - 3',4',5,7-tetrahidroxi-3-metoxiflavona y el extracto de *H. cymosum* el componente alopautetina demostraron la mayor actividad inhibidora sobre la α -glucosidasa.

Cabe resaltar que cada planta tiene sus propios principios activos que pueden reducir los niveles de azúcar en sangre, así como controlar las complicaciones de la diabetes. Se ha identificado la lactona triterpénica ficusonolida, derivada del *Ficus foveolata* (Figura 8), las piranocumarina de *Clausena excavata* (Figura 9), los lignanos y acetofenonas de *Melicope patulinervia* (Figura 10), las lactonas diterpénicas de *Oryza sativa* (Figura 11), las lactonas sesquiterpénicas Birsonina A y Birsonina B (Figura 12), los alcaloides identificadas en las semillas de *Nigella glandulifera* (Figura 13), las saponinas triterpénicas de las hojas frescas y secas de *Gymnema sylvestre* (Figura 14) y los alcaloides de las hojas frescas y secas de *Catharanthus roseus* (Figura 15). Estos compuestos bioactivos de origen natural (fitoquímicos) desempeñan un papel importante en la mejora de los conocimientos sobre los alimentos funcionales antidiabéticos y el desarrollo de fármacos eficaces en un futuro próximo.

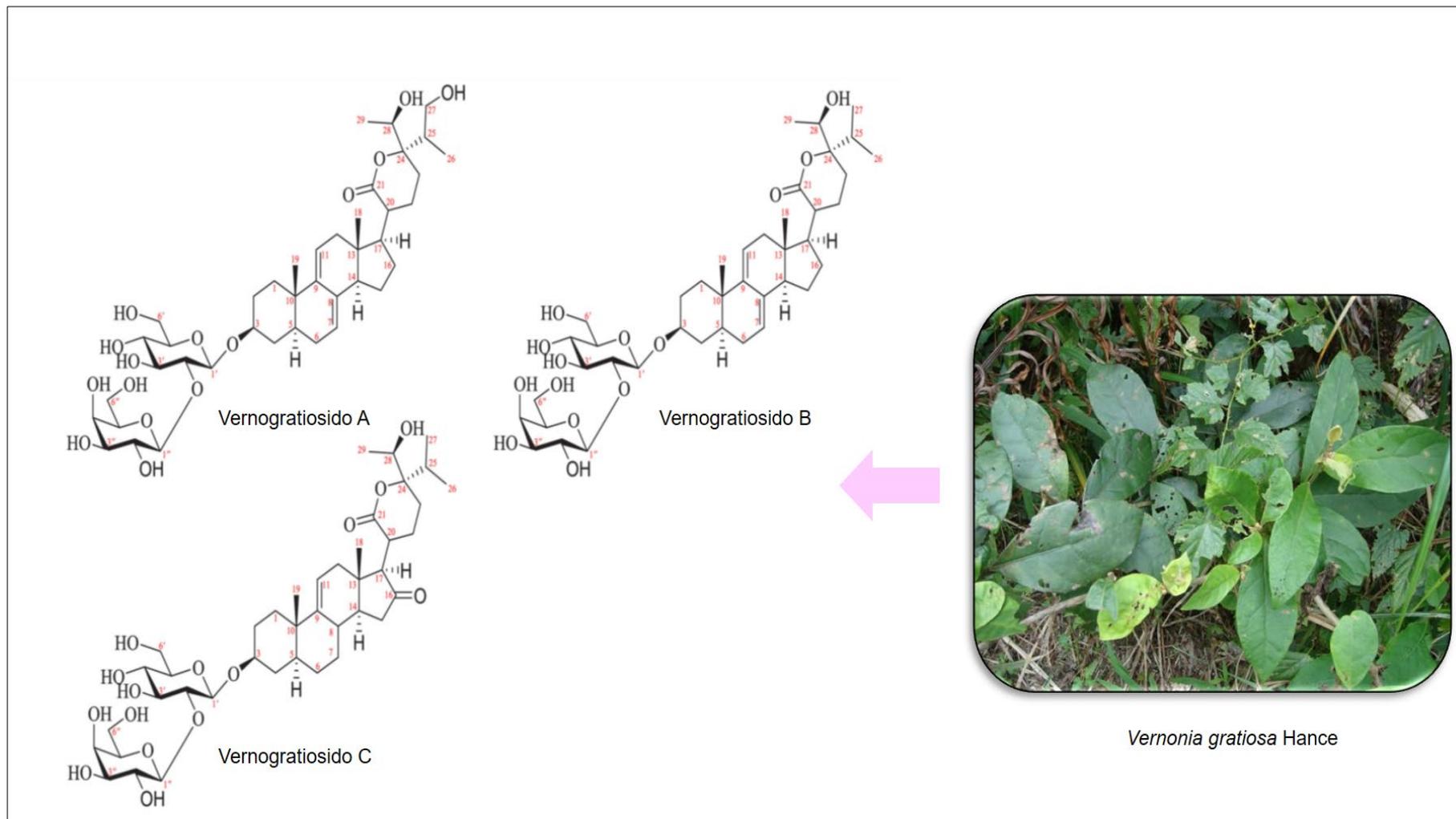


Figura 4. Saponinas esteroidales de *Vernonia gratiosa* Hance

Fuente. Cong et al. (2023)²⁹.

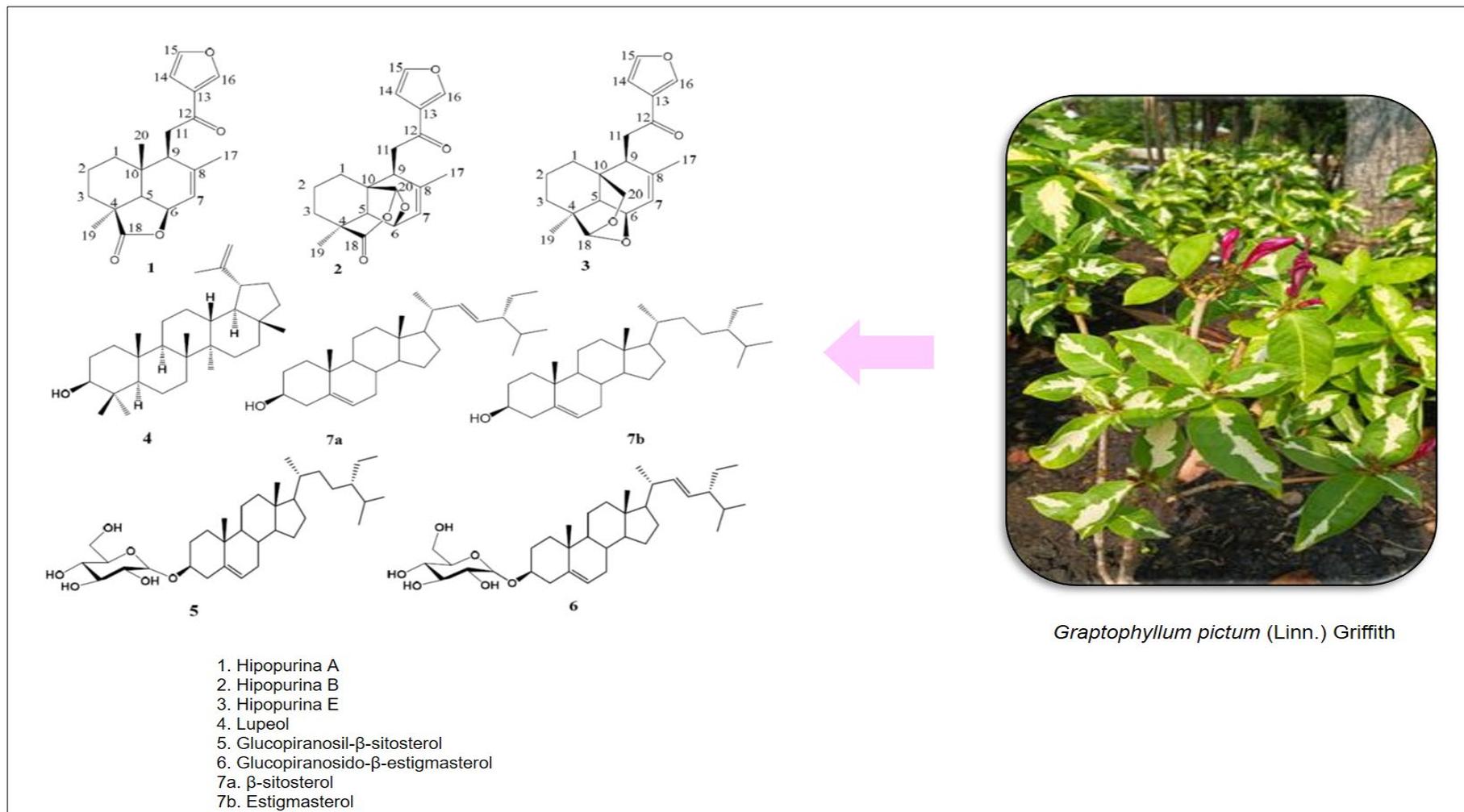


Figura 5. Diterpenoides furanolabdano, triterpenos y esteroides de *Graptophyllum pictum* (Linn.) Griffith

Fuente. Metiefeng et al. (2023)³².



Lepionurus sylvestris Blume

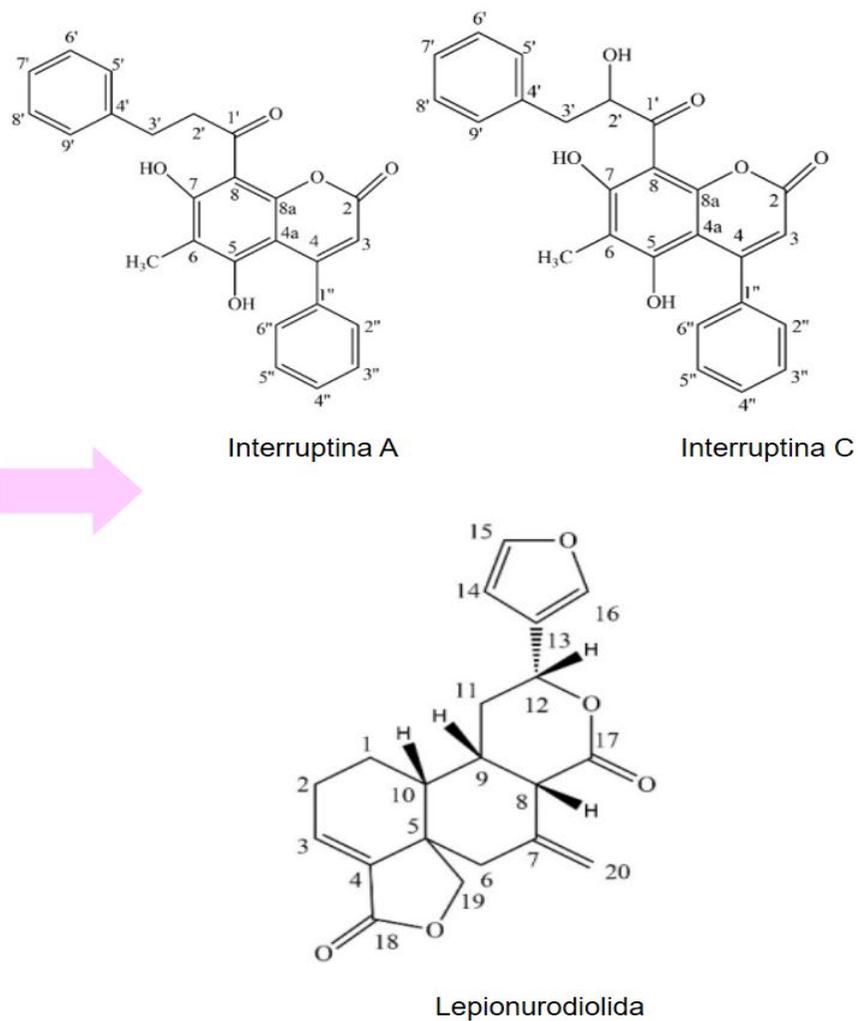
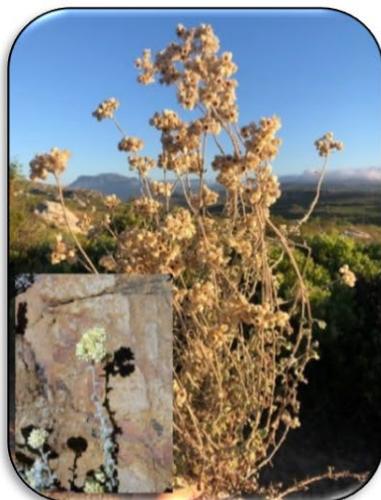


Figura 6. Derivados terpenoides de *Lepionurus sylvestris* Blume

Fuente. Phoopha et al. (2023)³³.

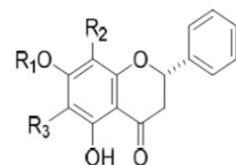


Helichrysum cymosum



Helichrysum pandurifolium

1. 5,8-dihidroxi-7-metoxi-2-fenil flavanona
2. Pinostrobinina
3. Dihidrobaicaleina
4. Glabranina
5. Alopateletina
6. Chalcona de pinostrobinina
7. Helicrisetina
8. 5-hidroxi-3,7-dimetoxiflavona
9. 3,5-dihidroxi-6,7,8-trimetoxiflavona
10. 3',4',5,7-tetrahidroxi-3-metoxiflavona
11. 5,7-dihidroxi-3-metoxiflavona



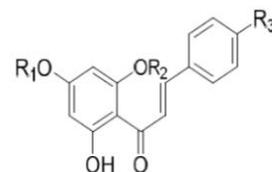
1 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{H}$

2 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}$



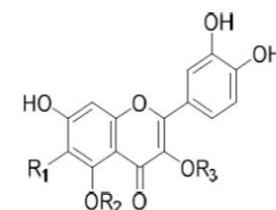
3 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$

4 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{---CH=CH-CH}_3, R_3 = \text{H}$



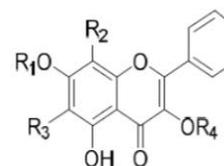
6 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}$

7 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{OH}$



5 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{CH}_3; R_3 = \text{H}$

10 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{CH}_3$



8 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3$

9 $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OCH}_3, R_4 = \text{H}$

11 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3$

Figura 7. Estructuras químicas de los flavonoides identificados en las especies *Helichrysum cymosum* y *Helichrysum pandurifolium*

Fuente. Jadalla et al. (2022)³⁵.

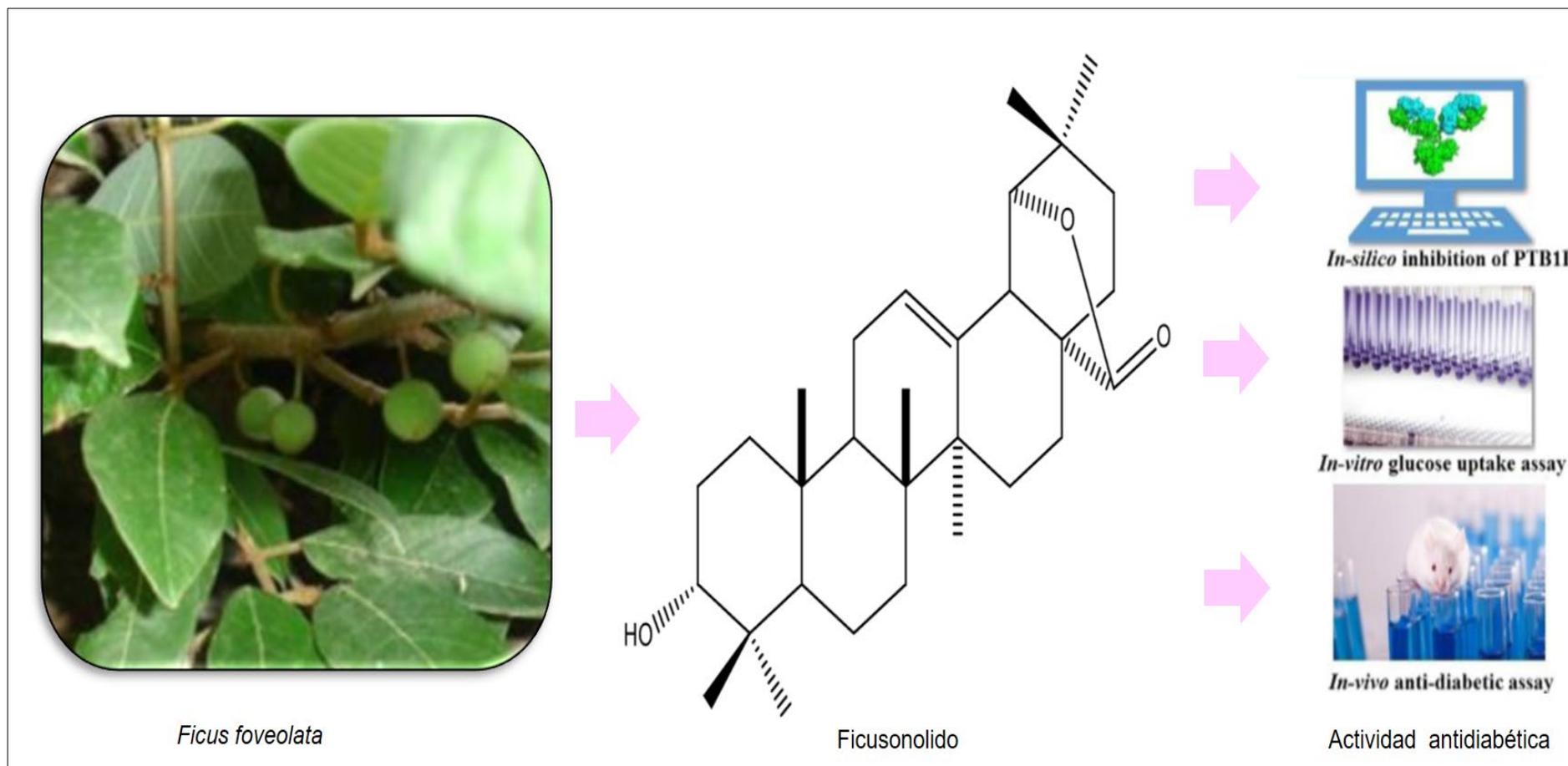


Figura 8. Identificación de la lactona triterpénica: ficusonolido proveniente de *Ficus foveolata*.

Fuente. Din et al. (2021)⁴².

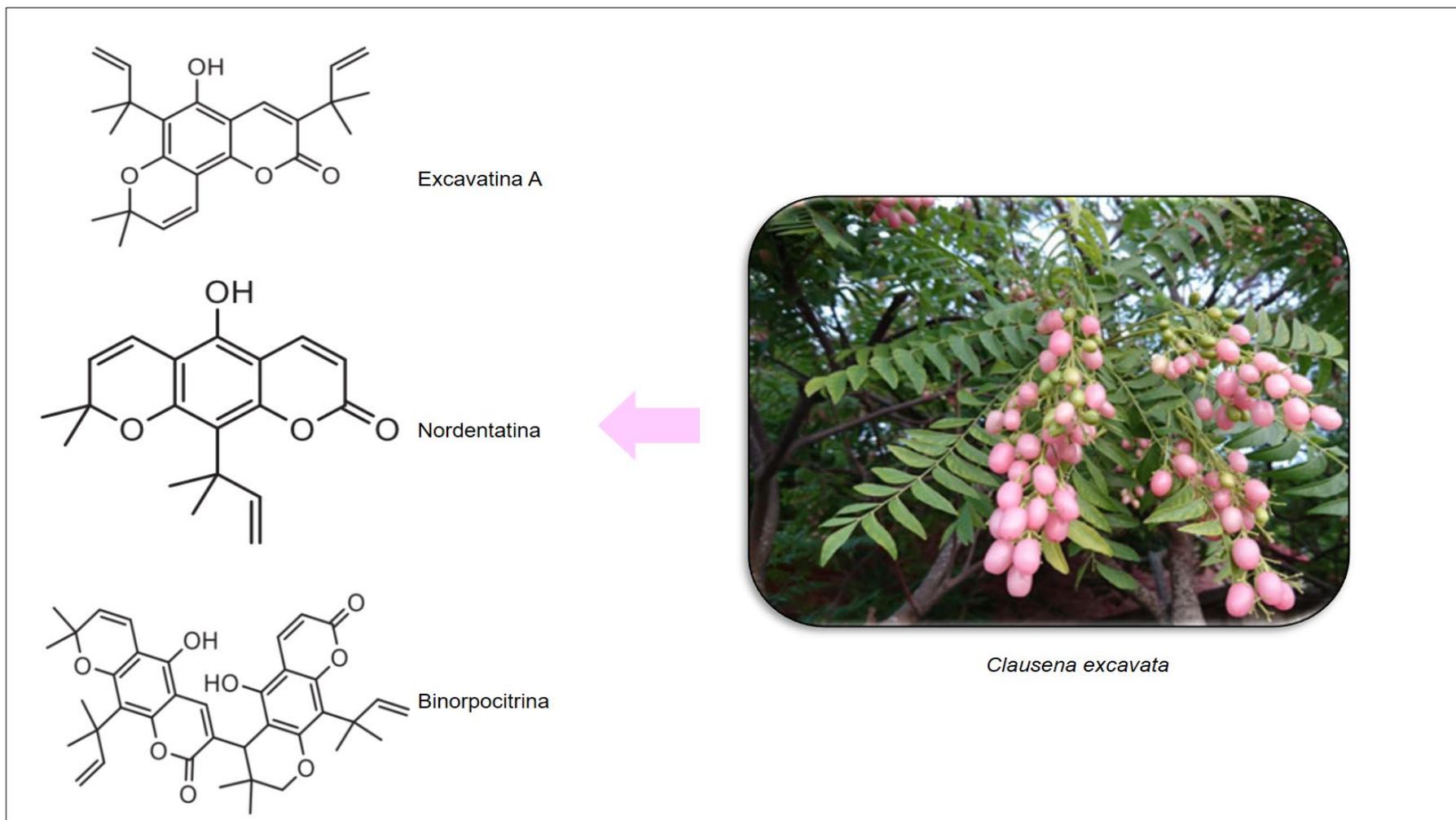


Figura 9. Piranocumarinas, identificada como excavatina A, nordentatina y binorpocitrina, aislados de *Clausena excavata*

Fuente. Thant et al. (2021)⁴⁷.

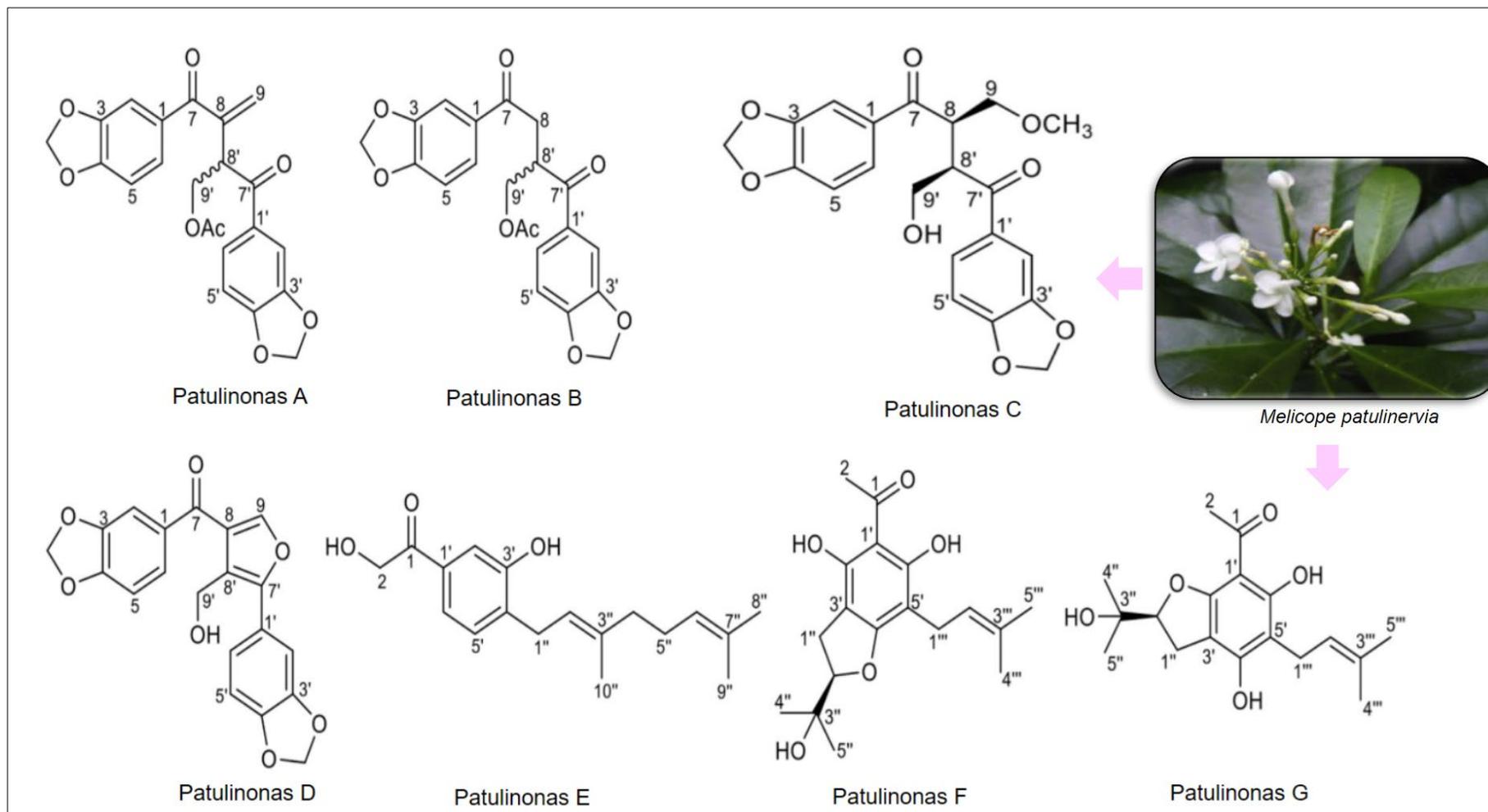


Figura 10. Lignanos y acetofenonas de *Melicope patulinervia*

Fuente. Vu et al. (2020)⁴⁹.

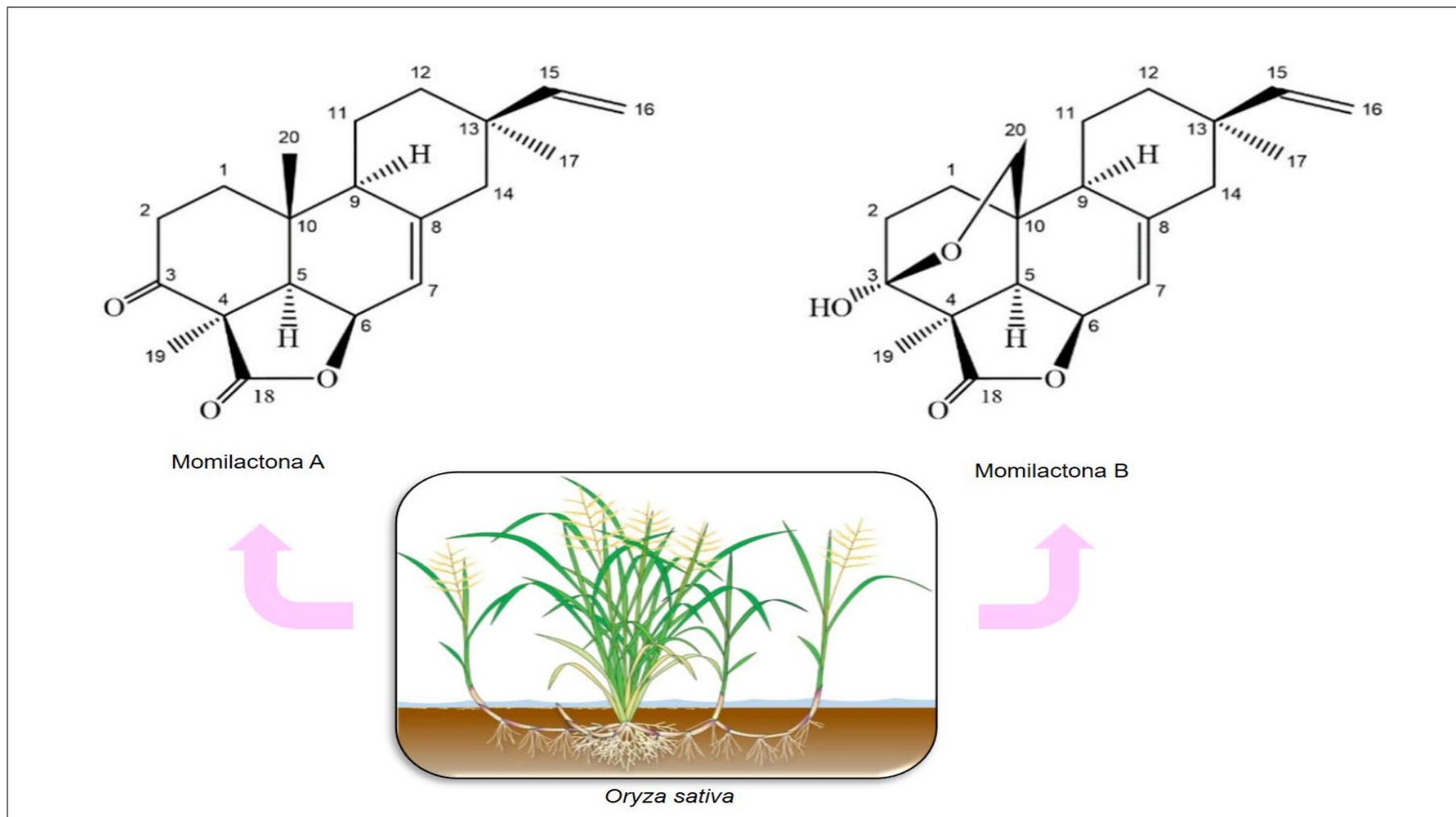


Figura 11. Lactonas diterpénicas de *Oryza sativa*

Fuente. Quan et al. (2019)⁵³.

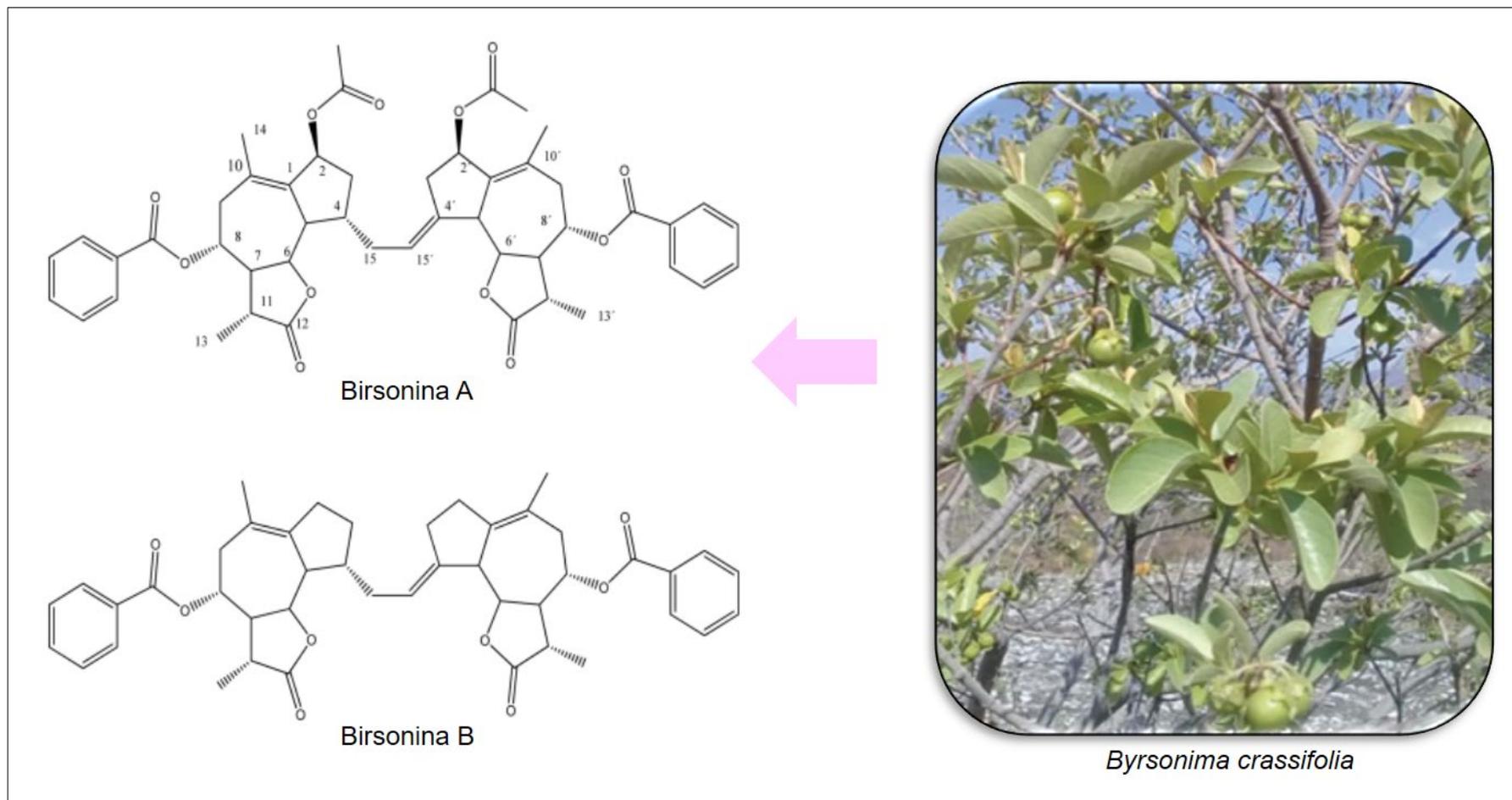


Figura 12. Lactonas sesquiterpénicas de Birsonina A y Birsonina B
Fuente. Gutiérrez y Ramírez (2016)⁵⁷.

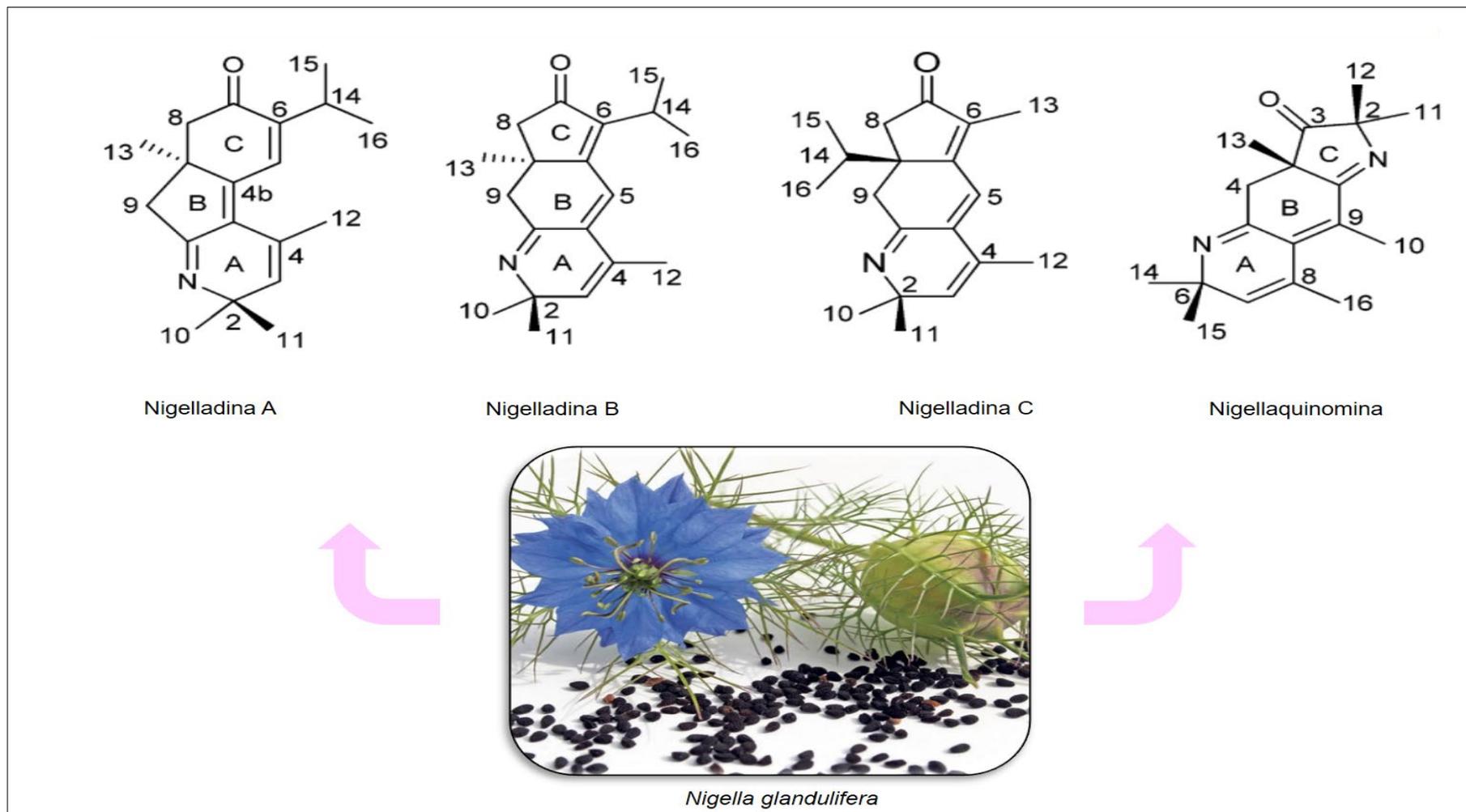


Figura 13. Alcaloides identificadas en las semillas de *Nigella glandulifera*

Fuente. Chen et al. (2014)⁶⁰.

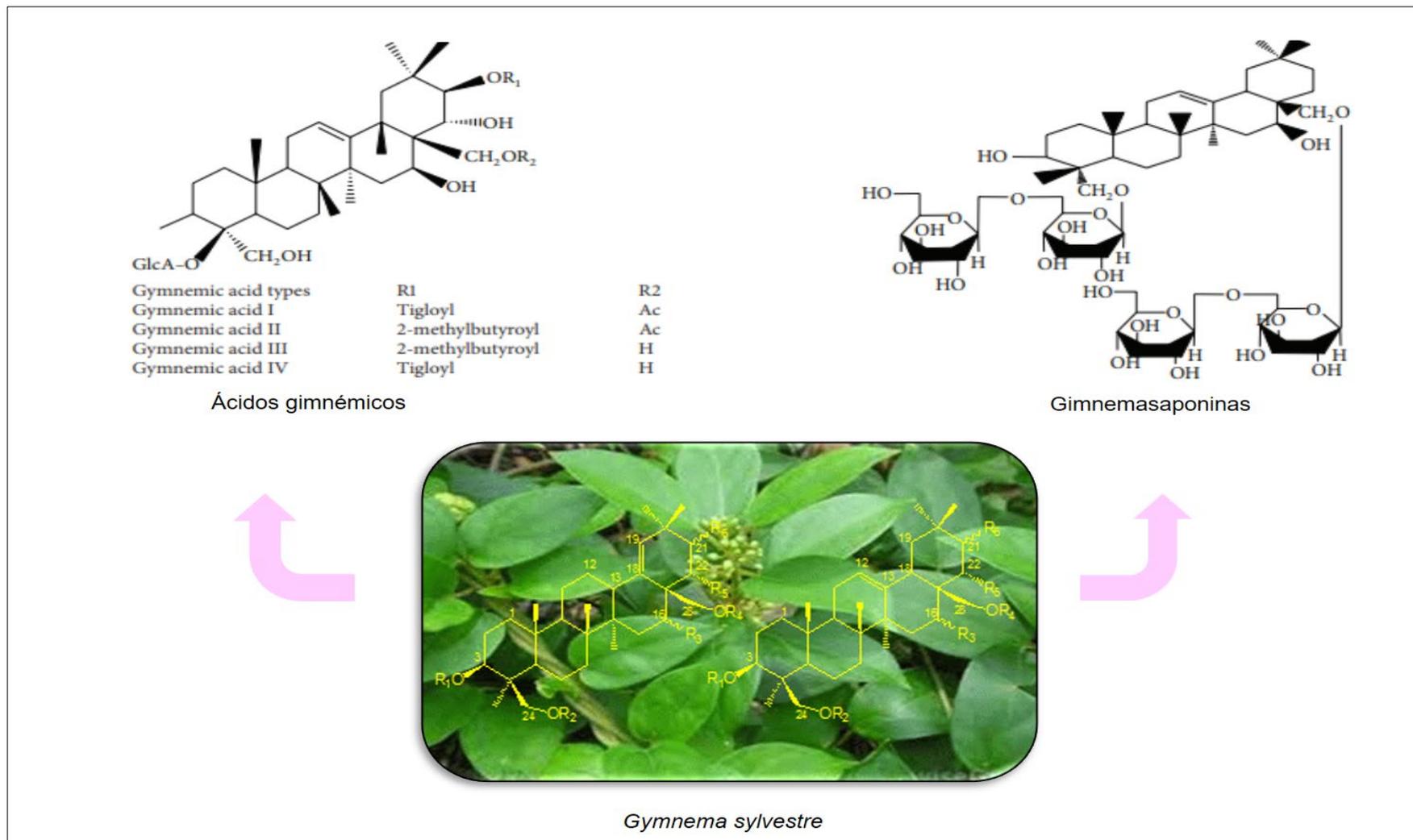


Figura 14. Saponinas triterpénicas de las hojas frescas y secas de *Gymnema sylvestre*

Fuente. Tiwari et al. (2014)⁶¹.

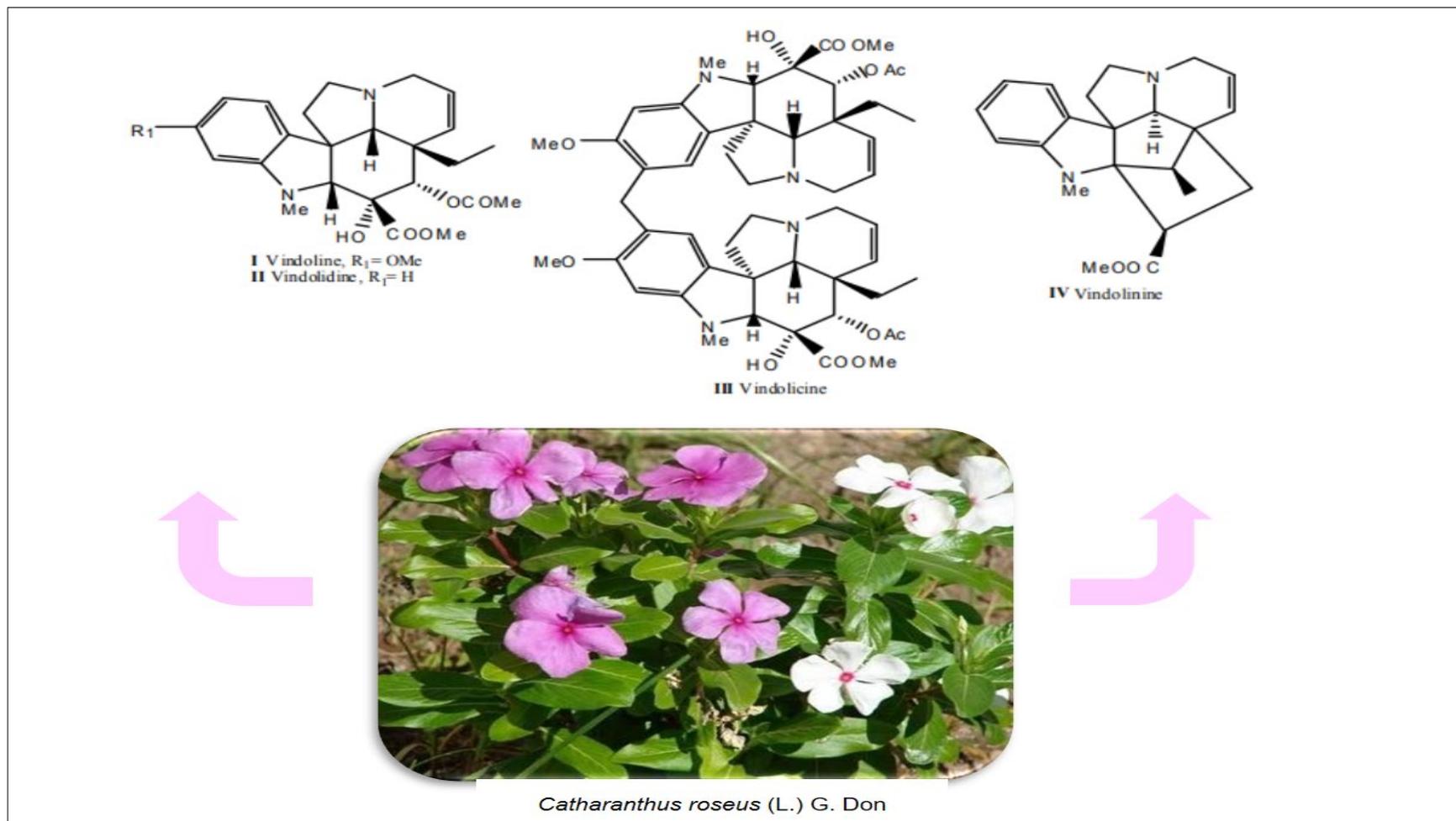


Figura 15. Alcaloides de las hojas frescas y secas de *Catharanthus roseus*

Fuente. Tiong et al. (2013)⁶².

Tabla 4. Tipos de diseños farmacológicos

Nº	Tipo de estudio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	<i>In vivo</i>	22	58
2.	<i>In vitro</i>	8	21
3.	<i>In silico</i>	8	21
	Total	38	100.0

Fuente. Elaborada por las autoras

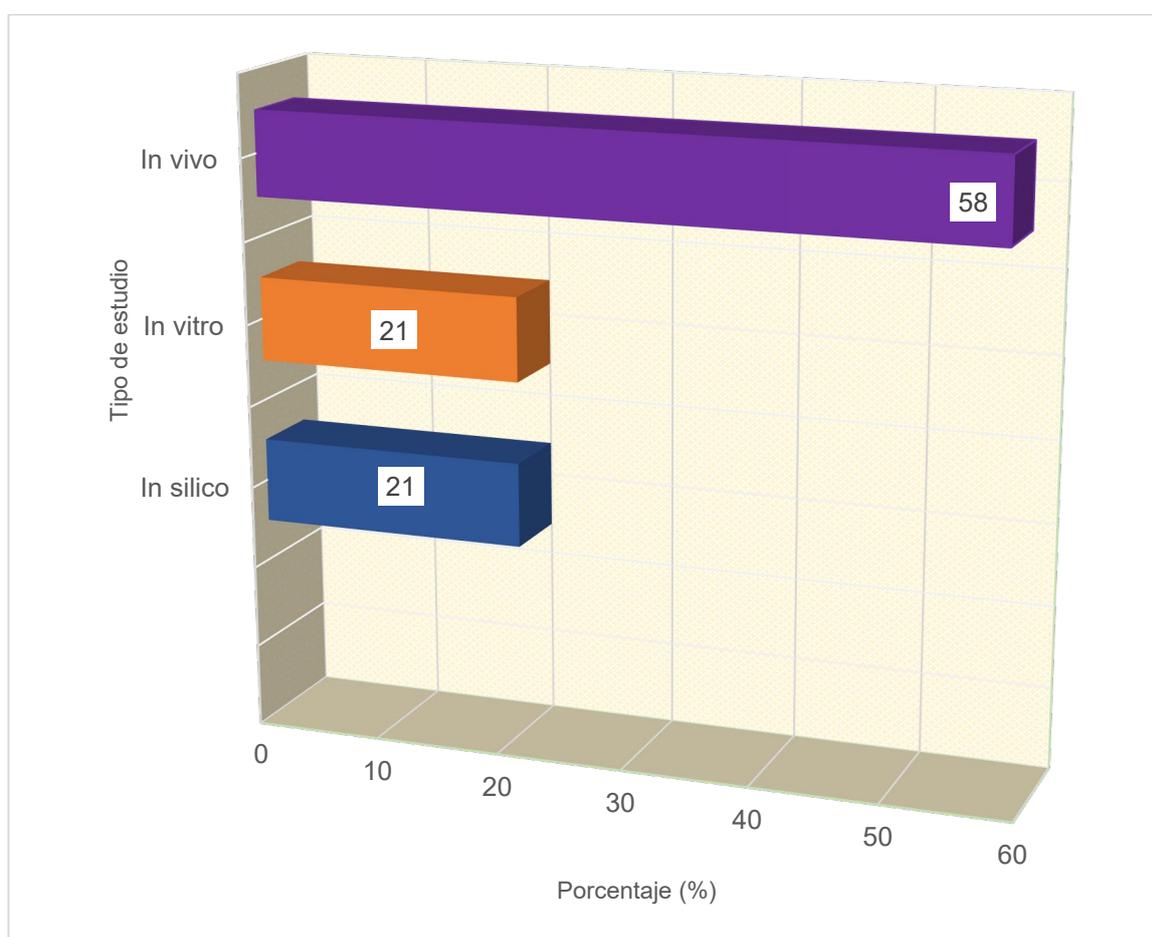


Figura 16. Porcentajes de los tipos de diseños farmacológicos

Fuente. Elaborada por las autoras

Se aprecia en la Tabla 3 y Figura 16, el resumen de los diseños de investigación desde los estudios farmacológicos. El diseño de estudio *in vivo* fue el más común (n= 22; 58%). Entretanto, los ensayos preclínicos *in vitro* eran 8 (21%). De manera similar, se registraron en los estudios de acoplamiento molecular o *in silico* (21%).

Tabla 5. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de las plantas medicinales antidiabéticas

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
1.	Chatan et al. (2023) ⁶³ .	Tailandia	<i>Dioscorea alata</i> L	<i>In vivo</i>	Se utilizaron 48 ratas hembra Wistar (200-250 g)	1000 mg/kg peso corporal	El extracto de <i>D. alata</i> , inhibe la actividad de la α -glucosidasa, lo que conduce a una reducción significativa de los niveles de glucosa en sangre.	El extracto etanólico de <i>D. alata</i> mostró actividad antidiabética, aumento los niveles de insulina en ratas ovariectomizadas diabéticas de tipo 2.
2.	Jaber et al. (2023) ⁶⁴ .	Jordania	<i>Quercus coccifera</i>	<i>In vivo</i>	Un total de 80 ratones albinos	200 mg/kg peso corporal en el día 1 y día 28	El extracto metanólico de <i>Q. coccifera</i> fue capaz de reducir el nivel de glucosa en sangre de ratones diabéticos a 146.8 mg/dL en comparación con el grupo de ratones control	Los resultados <i>in vivo</i> del extracto metanólico indican una mejor actividad reductora de la glucosa en sangre que el grupo de control positivo durante un período de 28 días.
3.	Nisar et al. (2023) ⁶⁵ .	Pakistán	<i>Tamarix gallica</i>	<i>In vitro</i>	α -amilasa α -glucosidasa	25, 50, 75 y 100 mg/mL	Los extractos de la parte aérea de <i>T. gallica</i> estuvo expuesta a la mayor actividad de inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa con una IC ₅₀ más baja (1.116 \pm 0.051; 0.402	<i>T. gallica</i> puede tener tendencia a controlar la diabetes y las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	± 0.2, respectivamente) Efecto farmacológico	Resultados principales
4.	Uroko et al. (2023) ⁶⁶ .	Nigeria	<i>Acioa barteri</i>	<i>In vivo</i>	En setenta y ocho ratas albinas	200, 400, 800 mg/kg peso corporal	La administración de <i>A. barteri</i> presento efectos estimulantes sobre el páncreas beta, lo que podría haber aumentado la concentración de insulina circulante y la sensibilidad de los receptores de insulina.	El extracto etanólico de <i>A. barteri</i> redujo significativamente la glucemia, la urea y la creatinina en las ratas diabéticas inducidas por aloxano en comparación con el control diabético.
5.	Zhang et al. (2023) ⁶⁷ .	Tailandia	<i>Mitragyna speciosa</i>	<i>In vivo</i>	En 60 ratas Sprague Dawley	100, 400 mg/kg peso corporal	El extracto etanólico de <i>M. speciosa</i> aumento los niveles de insulina que podría deberse a la mejora o regeneración de las células beta pancreáticas.	El extracto etanólico de <i>M. speciosa</i> , atenuó la hiperglucemia, la dislipidemia y las alteraciones hepatorrenales en ratas diabéticas
6.	Agada et al. (2022) ⁶⁸ .	Nigeria	<i>Aristolochia bracteolata</i>	<i>In vitro</i>	α -amilasa α -glucosidasa	20, 40,60, 80, 100 mg/mL	El extracto de <i>A. bracteolata</i> inhibió significativamente la actividad de la α -amilasa y α -amilasa (20-100 mg/mL)	El potencial del extracto metanólico de <i>A. bracteolata</i> para inhibir o suprimir la acción de la α -amilasa y la α -glucosidasa refleja sus propiedades antidiabéticas.

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
7.	Althurwi et al. (2022) ⁶⁹ .	Arabia Saudí	<i>Artemisia judaica</i>	<i>In vivo</i>	En 42 ratas albinas	10, 20 mg/kg peso corporal	Las ratas diabéticas tratadas con la combinación de glibenclamida y vulgarina (metabolito de <i>A. judaica</i>) mostraron una marcada mejora en la glucosa en sangre en ayunas, la insulina y la hemoglobina glucosilada.	La glibenclamida y vulgarina tienen un efecto sinérgico ya que el potencial antidiabético de su combinación es mayor en comparación con la glibenclamida sola.
8.	Chaudhary et al. (2022) ⁷⁰ .	India	<i>Zea mays</i>	<i>In silico</i>	Kaempferol, quercetina y catequina	No reporta la dosis en el estudio <i>in silico</i> (acoplamiento molecular)	Las flavonas poseen la mayor afinidad de unión hacia PTPN1B con una energía de unión de -8,5 kcal/mol. kaempferol, quercetina y catequina poseían una mayor afinidad hacia la α -amilasa con energías de unión - 8.8, -9 y -9 kcal/mol	Los bioactivos de la seda de maíz (<i>Zea mays</i>) tienen potencial antidiabético y pueden utilizarse en el futuro para investigar y desarrollar nuevas moléculas antidiabéticas.

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
9.	Chigurupati et al. (2022) ⁷¹ .	Arabia Saudí	<i>Moringa oleifera</i>	<i>In silico</i>	Ligandos en el extracto: Compuestos fenólicos. Estructura cristalina de rayos X de la α -amilasa pancreática humana	Concentración inhibitoria media máxima (IC ₅₀) 27.54 \pm 0.07 μ g/mL	Los compuestos fenólicos del extracto de <i>M. oleifera</i> mostraron una buena afinidad de unión contra la amilasa pancreática. El flavonol di-hexosa como la rutina y la nicotiflorina mostraron la afinidad de unión más potente contra la α -amilasa pancreática.	Los estudios de acoplamiento molecular revelaron que la mayoría de los compuestos fenólicos que se encuentran en <i>M. oleifera</i> tienen puntuaciones mínimas de acoplamiento y una alta afinidad de unión contra la α -amilasa pancreática humana.
10.	Daniel et al. (2022) ⁷² .	Niger	<i>Nelsonia canescens</i> (Lam). Spreng	<i>In vivo</i>	Un total de treinta ratas Wistar	50, 150, 300 mg/kg peso corporal	En dosis más altas para prevenir la hiperglucemia podría ser la razón principal de la disminución del perfil lipídico con el aumento del nivel de colesterol de alta densidad en ratas administradas (150 mg/kg y 300 mg/kg)	La fracción de cloroformo de <i>N. canescens</i> posee actividades antidiabéticas a dosis más altas.

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
11.	Khalid et al. (2022) ⁷³ .	India	<i>Spondias mangifera</i>	<i>In silico</i>	Ligandos en el extracto: - β -amirina - β -sitosterol - Ácido oleanólico	100, 200, 400, 600 y 800 $\mu\text{g/mL}$	La β -amirina, el β -sitosterol y el ácido oleanólico tenían una fuerte afinidad de unión con la glucosidasa lisosomal humana y α -amilasa pancreática humana	La interacción de acoplamiento del compuesto β -sitosterol (-5.68 kcal/mol) mostró la mayor afinidad de unión
12.	Muzammil et al. (2022) ⁷⁴ .	Pakistán	<i>Tabernaemontana divaricata</i>	<i>In silico</i>	Contenido fenólico total. - Contenido total de flavonoide. - Amilasa pancreática porcina - α -glucosidasa	50 a 200 g/mL	Algunos compuestos que inhibían los objetivos relacionados con la diabetes mellitus y mostró resultados alentadores con una destacada actividad inhibidora	Los compuestos fitoactivos de <i>T. divaricata</i> tienen capacidades farmacológicas en términos de su farmacocinética y similitud con los fármacos antidiabéticos.
13.	Okokon et al. (2022) ⁷⁵ .	Nigeria	<i>Setaria megaphylla</i>	<i>In vivo</i>	En 36 ratas albinas	200 mg/kg peso corporal	Los fitoconstituyentes de <i>S. megaphylla</i> a través de su efecto antioxidante, podrían haber provocado la regeneración del páncreas y el aumento del nivel de insulina en las ratas diabéticas.	Las fracciones foliares de <i>S. megaphylla</i> poseen un potencial antidiabético y protector del páncreas, que puede atribuirse en parte a los compuestos identificados de esta planta.

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
14.	Zaky et al. (2022) ⁷⁶ .	Egipto	<i>Balanites aegyptiaca</i>	<i>In vivo</i>	En 24 ratas albinas	En dosis de 200 mg/kg peso corporal mediante sonda oral durante 4 semanas.	El extracto acuoso de <i>B aegyptiaca</i> estimuló las células β de los islotes pancreáticos para secretar insulina, y aumenta el número y la sensibilidad de los receptores de insulina	Los extractos acuosos de frutos y semillas de <i>B. aegyptiaca</i> tienen actividades antidiabéticas, por mejoras en la respuesta secretora de insulina y la función de las células β .
15.	Akinyede et al. (2021) ⁷⁷ .	Sudáfrica	<i>Helichrysum petiolare</i>	<i>In silico</i>	Ligandos en el extracto: - Sinocrossosido A1 - Engeletina - Ácido 4-feruloilquínico, ácido 3- O - cafeoil-4- O – metilquínico - Ácido protocatequiico, - Ácido 3-cafeoilquínico - Arbutina	10, 25, 50, 125, 250 μ g/mL,	El análisis de acoplamiento sugiere que la mayoría de los compuestos bioactivos del extracto acuoso de <i>H. petiolare</i> podrían competir con el sustrato por el sitio activo de la enzima de manera similar a como lo realiza la acarbosa	Todos los compuestos bioactivos del extracto acuoso de <i>H. petiolare</i> inhiben la α -amilasa y la α -glucosidasa, ya sea mediante el modo de inhibición competitivo o no competitivo

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
16.	Aladejana et al. (2021) ⁷⁸ .	Sudáfrica	<i>Helichrysum petiolare</i>	<i>In vitro</i>	Cultivos celulares: Hepatocitos HepG2 (C3A). Miocitos L6	25, 50, 100 µg/mL	El extracto acuoso de <i>H. petiolare</i> tiene el mayor efecto sobre la absorción de glucosa en los hepatocitos HepG2 (C3A) y los niveles más altos de inhibición de α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa	Los extractos de <i>H. petiolare</i> pueden, contener sustancias químicas hipoglucemiantes farmacológicamente activas y relativamente no tóxicas, que pueden ser sustitutos eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus
17.	Benayad et al. (2021) ⁷⁹ .	Marruecos	<i>Citrus aurantium</i>	<i>In vitro</i>	Soluciones: - α-glucosidasa intestinal (10 UI/mL) - α-amilasa pancreática (13 UI/mL)	Extractos de la cáscara de <i>C. aurantium</i> 166 g/mL y 332 g/mL sobre α-glucosidasa. En 0.5 mg/mL y 1 mg/mL sobre α-amilasa.	La inhibición de α-glucosidasa y la α-amilasa a partir de los extractos de <i>C. aurantium</i> , debido a la presencia de naringenina y ácido gálico, tienen efectos antidiabéticos y puede controlar la hiperglucemia posprandial	Se reveló la potencial eficacia antidiabética de diferentes extractos de la cáscara de <i>C. aurantium</i> sobre la α-amilasa y la α-glucosidasa <i>in vitro</i>

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
18.	Ifaya et al. (2021) ⁸⁰ .	Indonesia	<i>Lawsonia inermis</i>	<i>In vivo</i>	En 45 ratones albinos	100 mg/kg/día de peso corporal	El efecto antidiabético de <i>L. inermis</i> disminuyó el nivel de glucosa en sangre en ratones desde el 45% hasta un 75%.	El extracto purificado de las hojas de <i>L. inermis</i> mostraron la disminución de los niveles de azúcar en sangre a una dosis de 100 mg/kg de peso corporal.
19.	Matias et al. (2021) ⁸¹ .	Filipinas	<i>Stevia rebaudiana</i>	<i>In vivo</i>	En 36 ratones albinos	10%, 60%, 100%	Los extractos de hoja de <i>S. rebaudiana</i> fueron eficaces para reducir la glucemia en sangre. Entre los niveles de tratamiento, el 10% muestra el mejor resultado en el examen de tolerancia oral a la glucosa	La <i>S. rebaudiana</i> ayuda a regular la liberación de insulina de las células beta del páncreas, lo que contribuye a reducir el nivel de glucosa en sangre hasta niveles normales.
20.	Mechchate et al. (2021) ⁸² .	Marruecos	<i>Withania frutescens</i> L.	<i>In vitro</i>	- α -amilasa - α -glucosidasa	1, 3, 7, 15, 31, 62, 125, 250, 500 y 1000 μ g/mL	El potencial de inhibición sobre la α -amilasa de <i>W. frutescens</i> es mejor que la acarbosa, las concentraciones más altas exhibieron la mayor actividad de	Los ensayos <i>in vitro</i> demostraron que la inhibición de la α -amilasa y la α -glucosidasa podría ser uno de los mecanismos de acción exhibidos por el extracto de <i>W. frutescens</i> .

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
21.	Tomazi et al. (2021) ⁸³ .	Brasil	<i>Hancornia speciosa</i>	<i>In silico</i>	Cornósido, dihidrocornoide y 1-O-metil-mioinositol (bornesitol)	500, 1000, 1500 mg/kg	Los resultados mostraron una posible interacción entre el inositol y las enzimas implicadas en el metabolismo de los carbohidratos	Los estudios computacionales sugieren que el bornesitol puede interactuar con las enzimas de los carbohidratos.
22.	Widowati et al. (2021) ⁸⁴ .	Indonesia	<i>Smallanthus sonchifolius</i>	<i>In vitro</i>	α -amilasa α -glucosidasa de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	37.86 y 90.41 μ g/mL	El extracto de <i>S. sonchifolius</i> revelo mayor inhibición de α -glucosidasa se presentó en una mayor concentración de la muestra	El extracto de <i>S. sonchifolius</i> tiene potencial antidiabético a través de actividades de la inhibición de α -glucosidasa y α -amilasa
23.	Zabidi et al. (2021) ⁸⁵ .	Malasia	<i>Curculigo latifolia</i>	<i>In silico</i>	Ligandos en el extracto: - Florizina - Mundulona - Pomiferina - Escandenina	No reporta dosis en el estudio <i>In Silico</i>	Se confirmaron el acoplamiento molecular al receptor con la estructura cristalina de α -glucosidasa, dipeptidil peptidasa-4 y receptor de insulina e interacciones relacionadas.	Se reveló que la florizina tiene significativamente la energía de unión más baja y la mayor formación de enlaces H en todos los receptores involucrados. Tan similar como la mundulona, la pomiferina y la escandenina que se unieron a los

								sitios activos de la α -glucosidasa.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
24.	Alema et al. (2020) ⁸⁶ .	Etiopia	<i>Terminalia brownii</i> Fresen.	<i>In vivo</i>	Ratones albinos suizos adultos, sanos, de ambos sexos, con un peso de 20-30 gramos y 6-8 semanas de edad.	250, 500, 750 mg/kg peso corporal	El efecto observado puede deberse en parte a la atenuación de la absorción de glucosa en el torrente sanguíneo mediante la inhibición de la α -amilasa	El extracto de <i>T. brownii</i> y sus fracciones solventes mostraron una actividad antihiper glucémica significativa en ratones diabéticos inducidos al mejorar la tolerancia oral a la glucosa.
25.	Ajiboye et al. (2020) ⁸⁷ .	Nigeria	<i>Citrullus lanatus</i>	<i>In vivo</i>	Cuarenta ratas albinas Wistar hembras maduras que pesaban entre 120 g y 130 g.	500, 1000 mg/kg peso corporal	Una dosis de 1000 mg/kg exhibió una potente actividad antihiper glucemiante en ratas diabéticas al incrementar los niveles de GLUT 2 y GLUT 4 en ratas diabéticas debido a un aumento en la secreción de insulina.	Se observó una reducción en los niveles de glucógeno hepático en ratas diabéticas de control debido a una secreción insuficiente de insulina, lo que mejoró en ratas diabéticas de control a las que se les administró <i>Citrullus lanatus</i>
26.	Chigurupati et al. (2020) ⁸⁸ .	Arabia Saudí	<i>Corchorus olitorius</i>	<i>In vitro</i>	- α -amilasa - α -glucosidasa	27.95 μ g/mL (α -amilasa)	Los polifenoles retrasan la digestión de los carbohidratos al inhibir las enzimas que	El extracto metanólico de <i>C. olitorius</i> presentan un potencial antidiabético y que los

						41.64 µg/mL (α-glucosidasa)	los metabolizan, como la α-glucosidasa y la α-amilasa.	polifenoles son responsables de los efectos.
--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
27.	Garba et al. (2020) ⁸⁹ .	Nigeria	<i>Cymbopogon citratus</i> Stapf	<i>In vivo</i>	Cuarenta y dos ratas Wistar	Dosis baja (0.25%= 0.25 g/100 mL). Dosis alta (0.5%=0.5 g/100 mL)	Efecto antidiabético en un modelo de ratas con diabetes tipo 2, atribuido al contenido de los fitoquímicos	La intervención oral de <i>C. citratus</i> aumento la capacidad de tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina
28.	Ndarubu et al. (2019) ⁹⁰ .	Nigeria.	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	<i>In vivo</i>	Veinticinco ratas albinas	100, 200, 400 mg/kg peso corporal	El efecto hipoglucémico del extracto metanólico de la hoja de <i>H. sabdariffa</i> puede atribuirse a la presencia de fenoles, flavonoides, alcaloides, taninos y saponinas.	El extracto metanólico de la hoja de <i>Hibiscus sabdariffa</i> contiene importantes efectos sobre la hiperglucemia y la dislipidemia inducidas en roedores por aloxano.
29.	Ahmad y Ahmad (2018) ⁹¹ .	Pakistán	<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni	<i>In vivo</i>	Sesenta ratas albinas adultas de 152.53 g.	200, 300, 400, 500 mg/kg peso corporal	El extracto de hojas de <i>S. rebaudiana</i> disminuyó los niveles aleatorios y de glucosa en sangre en ayunas de las ratas al revitalizar las células β	El extracto acuoso de <i>S. rebaudiana</i> en concentración de 500 mg/kg de peso corporal de ratas mostró los mejores resultados de

							del páncreas, hemoglobina glicosilada y glucógeno hepático	todos los parámetros determinados
--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
30.	Nazir et al. (2018) ⁹² .	Pakistán	<i>Elaeagnus umbellata</i> (Thunb.)	<i>In vivo</i>	En 72 ratas albinas	100, 200 mg/kg peso corporal	El extracto de <i>E. umbellata</i> pueden aumentar la secreción de insulina de las células beta pancreáticas	La reducción en el nivel de glucosa en sangre por el extracto <i>E. umbellata</i> podría deberse a los compuestos fenólicos y flavonoides.
31.	Luka et al. (2017) ⁹³ .	Nigeria	<i>Galega officinalis</i>	<i>In vivo</i>	En ratas albinas (cepa Wistar) de peso entre 180-250 g	400 mg/kg	<i>G. officinalis</i> redujo significativamente la concentración plasmática de glucosa en las ratas diabéticas tratadas al tercer y vigésimo octavo día de tratamiento	Los extractos metanólicos de <i>G. officinalis</i> mejoraron significativamente el perfil lipídico e invirtieron el efecto adverso de la metformina en las ratas diabéticas
32.	Tafesse et al. (2017) ⁹⁴ .	Etiopía	<i>Ajuga remota</i>	<i>In vivo</i>	En 35 ratones albinos	300, 500 mg/kg peso corporal	Efectos antidiabéticos en ratones albinos suizos inducidos con aloxano.	El extracto acuoso de <i>A. remota</i> (500 mg/kg) mostró el mayor porcentaje de reducción en los niveles de glucosa en sangre, presumiblemente a la presencia de

								componentes antioxidantes.
--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------------

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
33.	Olaokun et al. (2016) ⁹⁵ .	Sudáfrica	<i>Ficus lutea</i>	<i>In vitro</i>	Células musculares C2C12/ células hepáticas H-4-II-E	15 - 500 µg/mL	El extracto de <i>F. lutea</i> inhibe la actividad de la α-glucosidasa e influyen en la absorción de glucosa de las células musculares y células hepáticas.	El extracto de <i>F. lutea</i> mejoró la secreción de insulina en las células β pancreáticas RIN-m5F en el mismo grado que la glibenclamida de control positivo
34.	Natarajan et al. (2015) ⁹⁶ .	India	<i>Grewia hirsuta</i>	<i>In silico</i>	Ligandos en el extracto: (4 Z , 12 Z)- ciclopentadeca- 4,12-dien-1-ona	NO reporta la dosis en el estudio <i>in silico</i> (acoplamiento molecular)	El ligando (4Z, 12Z)-ciclopentadeca-4,12-dienona con siete proteínas diana diferentes mostraron que se acopla a varios objetivos relacionados con la diabetes mellitus.	Las hojas de <i>G. hirsuta</i> contienen un inhibidor potencial para la diabetes (4Z , 12Z)-ciclopentadeca-4,12-dienona.
35.	Johnson et al. (2014) ⁹⁷ .	Nigeria	<i>Jatropha curcas</i>	<i>In vivo</i>	En 25 ratas albinas Wistar de 150 a 200 g de peso corporal	150 y 250 mg/kg peso corporal	El extracto de <i>J. curcas</i> mostraron una disminución	Los extractos de <i>J. curcas</i> , pueden reducir el daño hepático inducido por aloxano y poseen

							significativa del nivel de azúcar en sangre en ratas albinas	propiedades antihiper glucémicas e hipolipidémicas.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
36.	Saidu et al. (2014) ⁹⁸ .	Nigeria	<i>Cucumis sativus</i>	<i>In vivo</i>	Un total de 16 ratas albinas de ambos géneros	500 mg/kg peso corporal	El extracto metanólico de pulpa de fruta de <i>C. sativus</i> disminuyó significativamente ($p < 0.05$) la concentración de glucosa en sangre en ayunas a 500 mg/kg de peso corporal.	El extracto metanólico de pulpa de fruto de <i>C. sativus</i> contiene flavonoides y taninos con actividad hipoglucemiante y podría utilizarse en el tratamiento y manejo de la diabetes mellitus.
37.	Akter et al. (2013) ⁹⁹ .	Bangladesh	<i>Azadirachta indica</i> <i>Andrographis paniculata</i>	<i>In vivo</i>	Se utilizaron 50 ratas albinas Wistar de unos 200 ± 20 g de ambos genero	1 gr/kg peso corporal en ambas especies botánicas	El mecanismo de reducción de la glucemia puede deberse a la capacidad de los compuestos bioactivos presentes en los dos extractos de unirse a los receptores activados por el	El extracto etanólico de hojas (1 gr/kg) de <i>A. indica</i> y <i>A. paniculata</i> redujo significativamente el nivel elevado de glucosa en sangre en un 30.20 % y un 32.18 % respectivamente en ratas diabéticas inducidas por aloxano en comparación

							proliferador de peroxisomas (PPAR)	con el grupo de control diabético.
--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------	------------------------------------

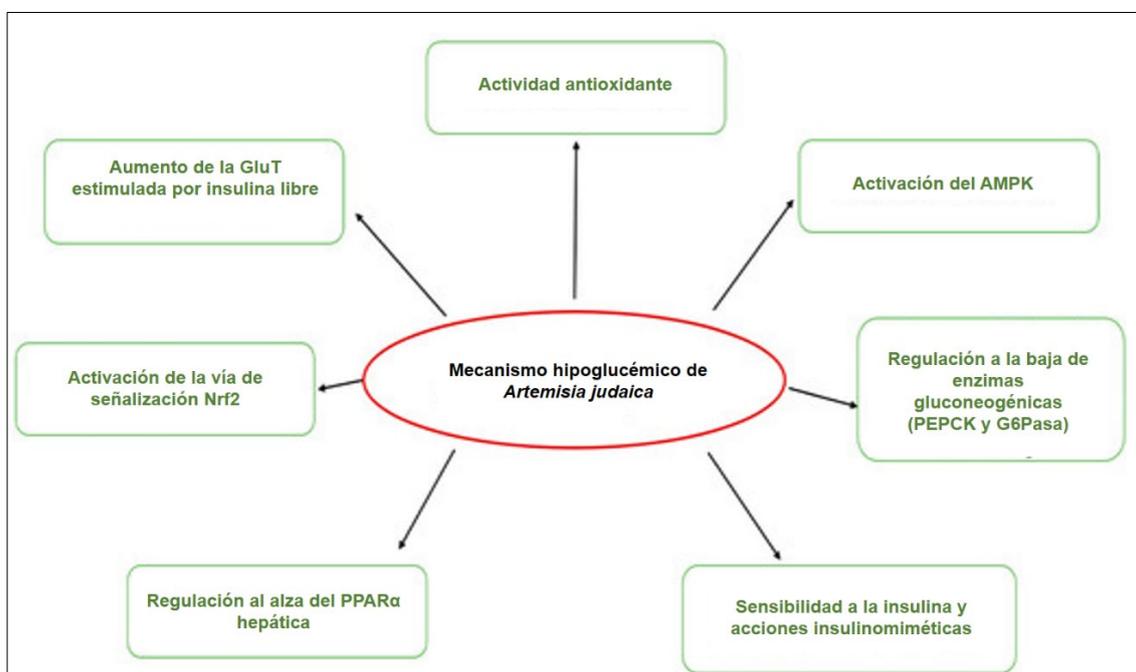
Nº	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Especie botánica	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Efecto farmacológico	Resultados principales
38.	Teugwa et al. (2013) ¹⁰⁰ .	Camerún	<i>Picralima nitida</i> / <i>Sonchus oleraceus</i>	<i>In vivo</i>	Un total de 45 ratas Wistar de tres meses de edad (20 machos, 25 hembras).	75, 150, 300 mg/kg peso corporal en ambas especies vegetales	El extracto hidroetanólico de <i>S. oleraceus</i> (150 mg/kg) y el extracto metanólico de hojas de <i>P. nitida</i> (300 mg/kg) exhibieron actividades antidiabéticas significativas con una reducción de la glucemia del 39.40% y 38.48%, respectivamente	La planta entera de <i>S. oleraceus</i> y las hojas de <i>P. nitida</i> poseen propiedades antidiabéticas, podrían usarse como punto de partida para el desarrollo de nuevas moléculas de fármacos contra la diabetes.

Fuente. Elaborada por las autoras

El proceso de desarrollo de fármacos abarca la experimentación preclínica (*in vitro*, *in silico* e *in vivo*) que conduce en última instancia a los ensayos clínicos en humanos. Para saber si se están llevando a cabo investigaciones verticales encaminadas a desarrollar agentes antidiabéticos a partir de estas plantas medicinales, revisamos su relevancia en modelos de animales experimentales, tal y como se resume en la Tabla 6. A continuación se comentan algunos aspectos destacados. Las investigaciones *in vivo* fueron las más frecuentes (58%), con dosis que oscilaron entre 10 y 100 mg/kg de peso corporal en ratones y ratas albinas. En las investigaciones *in vitro* (21%), las dosis fluctuaron entre 1 ug/mL y 332 g/mL en muestras celulares.

Entretanto, *in silico* (21%), las dosis establecidas para fitoquímicos o ligandos moleculares varían entre 10 µg/mL y 1500 mg/kg. En algunas ocasiones no se reportan, es decir, al ser un método computacional, es utilizado en el descubrimiento de fármacos para predecir la interacción entre moléculas pequeñas y proteínas. No implica dosis físicas como los medicamentos. El estudio *in silico* consiste en simular la interacción entre una molécula pequeña (ligando) y un receptor proteico (diana) para predecir la afinidad de unión y la orientación del ligando dentro del centro de unión de la proteína.

De otro lado, se resalta algunos resultados de plantas con efecto antidiabético e hipoglucemiante. Las ratas diabéticas tratadas con la combinación glibenclamida más 20 mg/kg de vulgarina (lactona sesquiterpénica) obtenido de *Artemisia judaica*, mostraron una marcada mejora en la glucosa en ayunas, la insulina y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). En la Figura 17 muestra varios mecanismos de acción diferentes para describir el posible efecto antidiabético de *Artemisia judaica*.

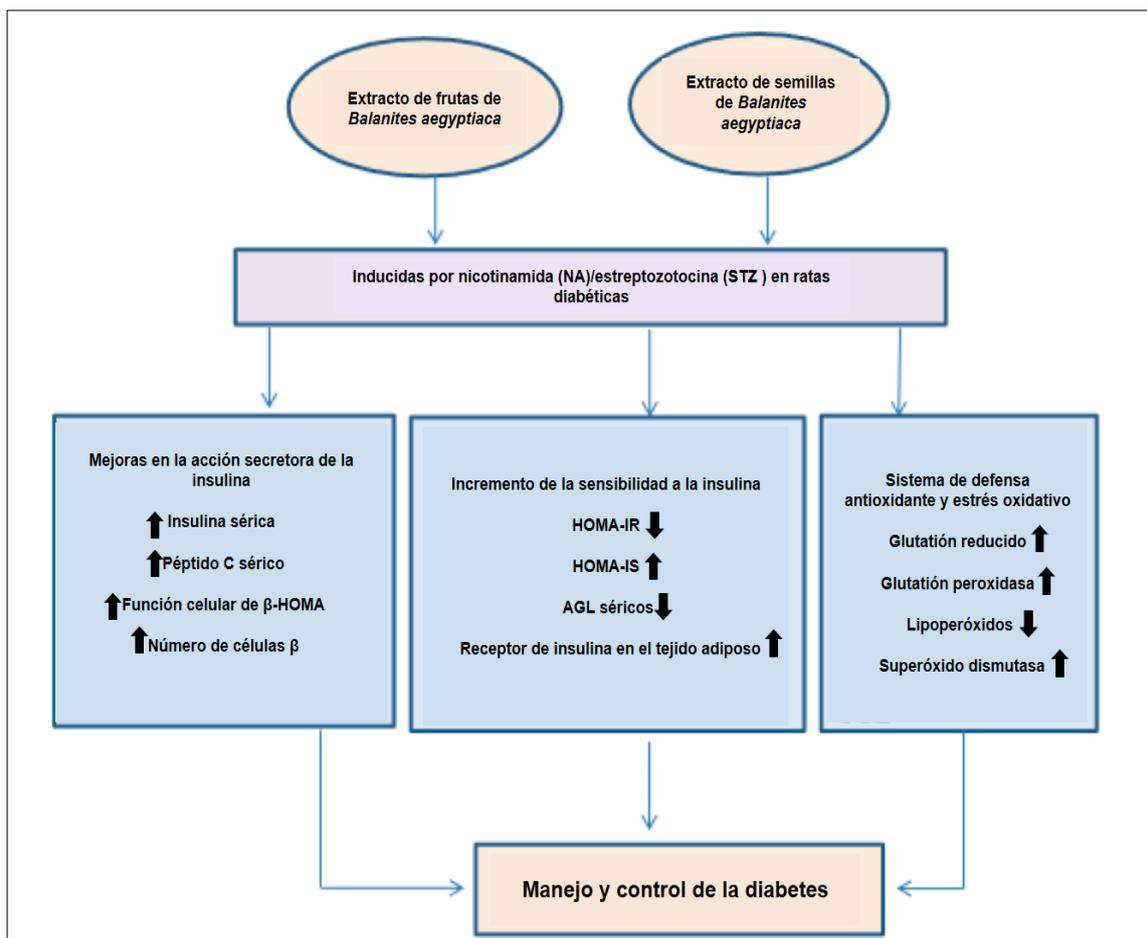


Abreviaturas. **AMPK:** proteína quinasa activada por adenosín monofosfato. **Glu T:** Transportador de glucosa. **G6Pasa:** glucosa-6-fosfatasa. **PPARα:** receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa. **PEPCK:** fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. **Nrf2:** proteína que ayudan a proteger la célula del daño que causan los radicales libres.

Figura 17. Diferentes mecanismos de acción de los efectos antidiabéticos de *Artemisia judaica*

Fuente. Althurwi et al. (2023)⁶⁹.

Extractos acuosos de frutos y semillas de *Balanites aegyptiaca* (200 mg/kg) en ratas diabéticas tratadas mostraron una mejora significativa en los efectos nocivos sobre la tolerancia oral a la glucosa; niveles séricos de insulina y péptido C; contenido de glucógeno hepático; actividades de glucosa-6-fosfatasa hepática y glucógeno fosforilasa; perfil de lípidos séricos; nivel de ácidos grasos libres en suero; peroxidación de lípidos hepáticos; contenido de glutatión y actividades de enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa, glutatión-S-transferasa y superóxido dismutasa); y la expresión de ARNm de la expresión del tejido adiposo de la subunidad β del receptor de insulina.



Abreviaturas. AGL: ácidos grasos libres. β -HOMA: células beta evaluación del modelo homeostático. HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático-resistencia a la insulina. HOMA-IS: evaluación del modelo homeostático -sensibilidad a la insulina.

Figura 18. Modos de acción de los extractos acuosos de frutos y semillas de *Balanites aegyptiaca*.

Fuente. Zaky et al. (2022)⁷⁶.

Además, el tratamiento con extractos de frutas y semillas también produjo una mejora notable de la arquitectura e integridad de los islotes pancreáticos y aumentó el tamaño y el número de células de los islotes. Asimismo, aumentaron significativamente la función de las células β -HOMA- y HOMA-IS, pero disminuyeron significativamente HOMA-IR.

Los efectos inhibidores del extracto *Helichrysum petiolare* ($IC_{50} = 844.27 \pm 36.81$ $\mu\text{g/mL}$) fueron significativamente ($p < 0.05$) mayores sobre la α -glucosidasa. Además, tuvo el mayor efecto inhibidor sobre la α -amilasa con 0.1 $\mu\text{g/mL}$ y 0.2 $\mu\text{g/mL}$, incluso superiores a los de la acarbosa estándar ($IC_{50} = 0.378 \pm 0.0084$ $\mu\text{g/mL}$) a 0.05 $\mu\text{g/mL}$ y 0.4 $\mu\text{g/mL}$. En la Figura 18, se aprecia la α -glucosidasa (maltasa y sacarosa) es una disacaridasa que actúa sobre los enlaces α (1 \rightarrow 4). Se encuentra en el borde en cepillo del intestino delgado, donde actúa sobre el almidón y los disacáridos para hidrolizar los residuos terminales de glucosa unidos a α (1 \rightarrow 4) no reductores para liberar una única molécula de α -glucosa. La enzima α -amilasa es un glucósido hidrolasa que cataliza la hidrólisis del almidón en sus enlaces α -1,4-glicosídicos en disacáridos y trisacáridos, que luego son convertidos por otras enzimas (disacaridasas) en glucosa.

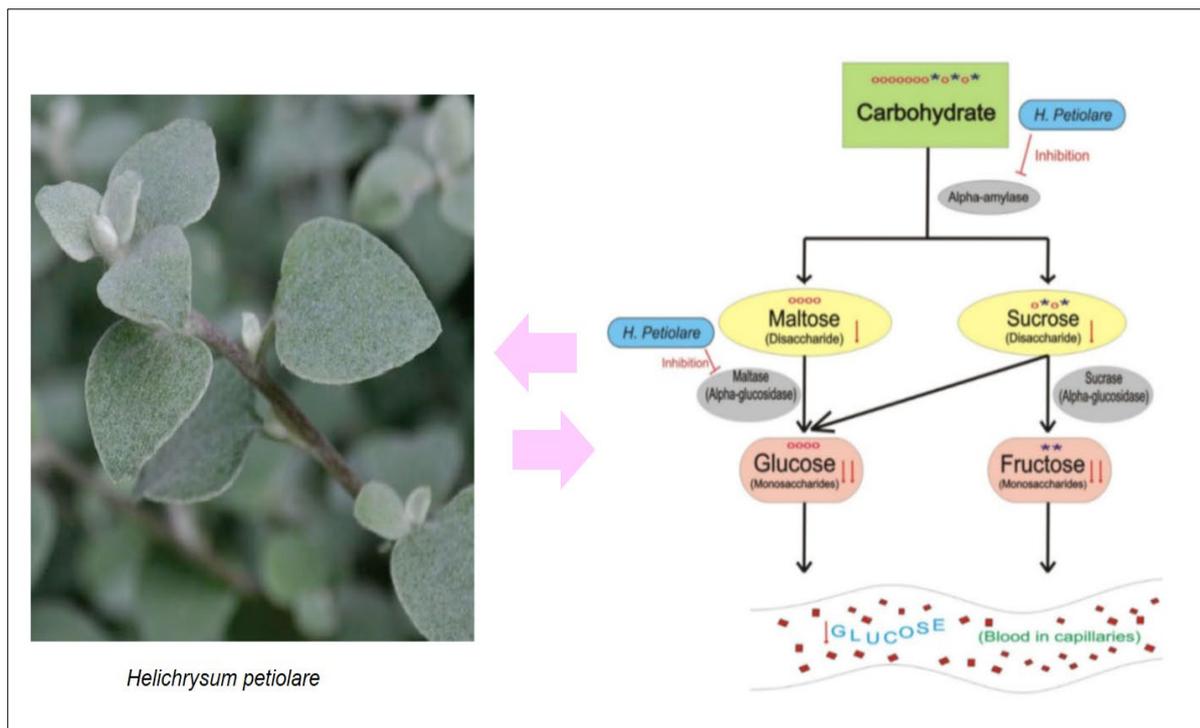


Figura 18. Efectos de *Helichrysum petiolare* sobre las actividades de α -amilasa y α -glucosidasa en un sujeto humano.

Fuente. Aladejana et al. (2021)⁷⁸.

Los valores IC_{50} (concentración de un compuesto necesario para inhibir el 50% del crecimiento celular) del extracto de *Smallanthus sonchifolius* fueron la inhibición de la α -amilasa ($IC_{50} = 37.86 \mu\text{g/mL}$), la inhibición de la α -glucosidasa ($IC_{50} = 90.41 \mu\text{g/mL}$) y la inhibición de la G-6-Pasa ($IC_{50} = 98.07 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Las hojas producen grandes cantidades de compuestos fenólicos (ácidos ferrúlico, clorogénico y cafeico), flavonoides y lactonas sesquiterpénicas, como fuente de compuestos biofuncionales. Se podría proponer la siguiente vía basada en el potencial de las hojas de *Smallanthus sonchifolius* como agente antidiabético (Figura 19).

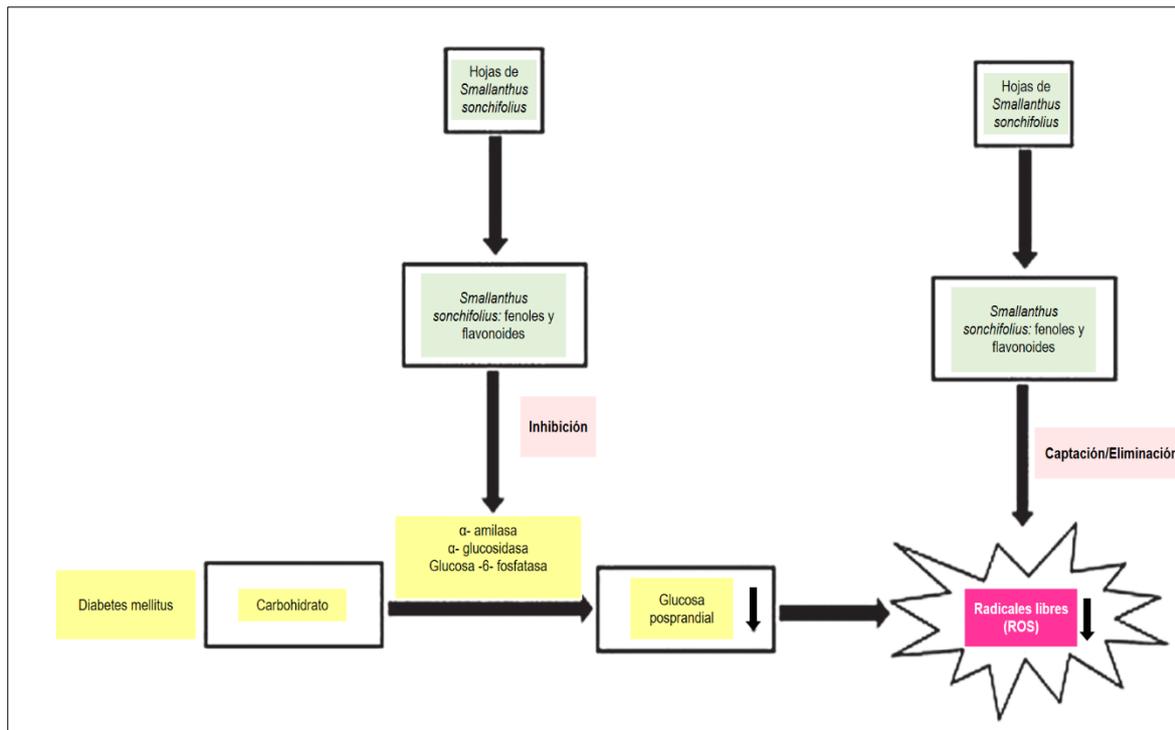


Figura 19. Mecanismo de acción del extracto de la hoja de *Smilax sonchifolius* como agente antidiabético y antioxidante.

Fuente. Widowati et al. (2021)⁸⁴.

La mayoría de los compuestos fenólicos encontrados en el extracto de hojas de *Moringa oleifera* mostraron una buena afinidad de unión contra la α -amilasa pancreática humana. El flavonol di-hexosa como la rutina y la nicotiflorina (kaempferol-3-O-rutinósido) mostraron la afinidad de unión más potente contra la α -amilasa pancreática humana. Las puntuaciones de acoplamiento para la rutina y la nicotiflorina fueron -9.40 kcal/mol y -9.10 kcal/mol, respectivamente. Cuanto más negativas sean las puntuaciones de acoplamiento, más favorable será la afinidad de unión.

Las interacciones de unión de los compuestos fenólicos que se encuentran en el extracto de hojas de *Moringa oleifera* versus acarbose tuvieron interacciones compartidas. Tienen enlaces de hidrógeno similares con E233 y D300. Además, los anillos aromáticos de los flavonoides y los ácidos fenólicos generan cationes π con His 305 y π - π apilados con W56 (Figura 20). Las interacciones obtenidas mejoran la estabilización del complejo y confirman el efecto inhibitorio de los

compuestos fenólicos que se encuentran en *Moringa oleifera* para la α -amilasa pancreática humana.

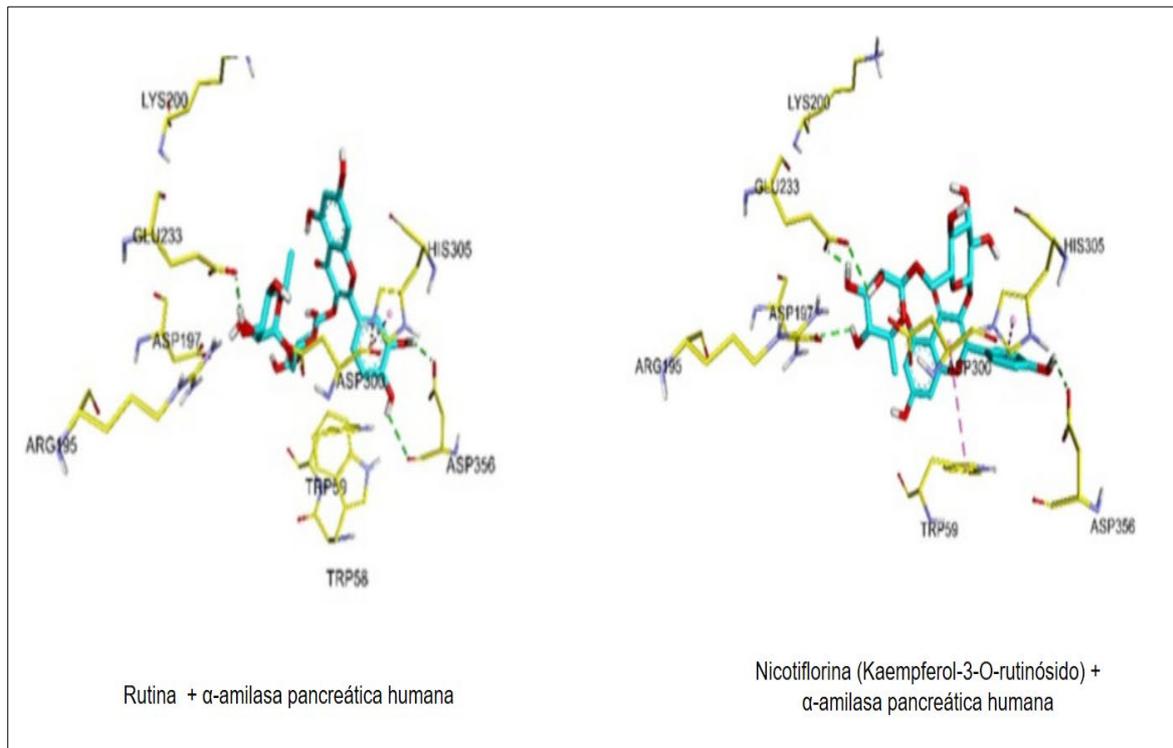


Figura 20. Interacciones ligando entre (a) Rutina frente a α -amilasa pancreática humana; (b) Kaempferol-3-rutinósido frente a α -amilasa pancreática humana.

Fuente. Chigurupati et al. (2022)⁷¹.

El ácido oleanólico, el β -sitosterol, la β -amirina y la acarbosa mostraron una fuerte afinidad por la α -amilasa pancreática. Las interacciones hidrofóbicas con β -amirina, β -sitosterol y ácido oleanólico estuvieron mediadas por un conjunto de residuos, incluidos Leu165A, Trp59A y Trp62A, estos residuos son importantes para la unión de la α -amilasa pancreática (Figura 21). Estos resultados implican que *Spondias mangifera* tiene propiedades inhibitoras de la α -amilasa y la α -glucosidasa y puede usarse como antidiabético con características antioxidantes.

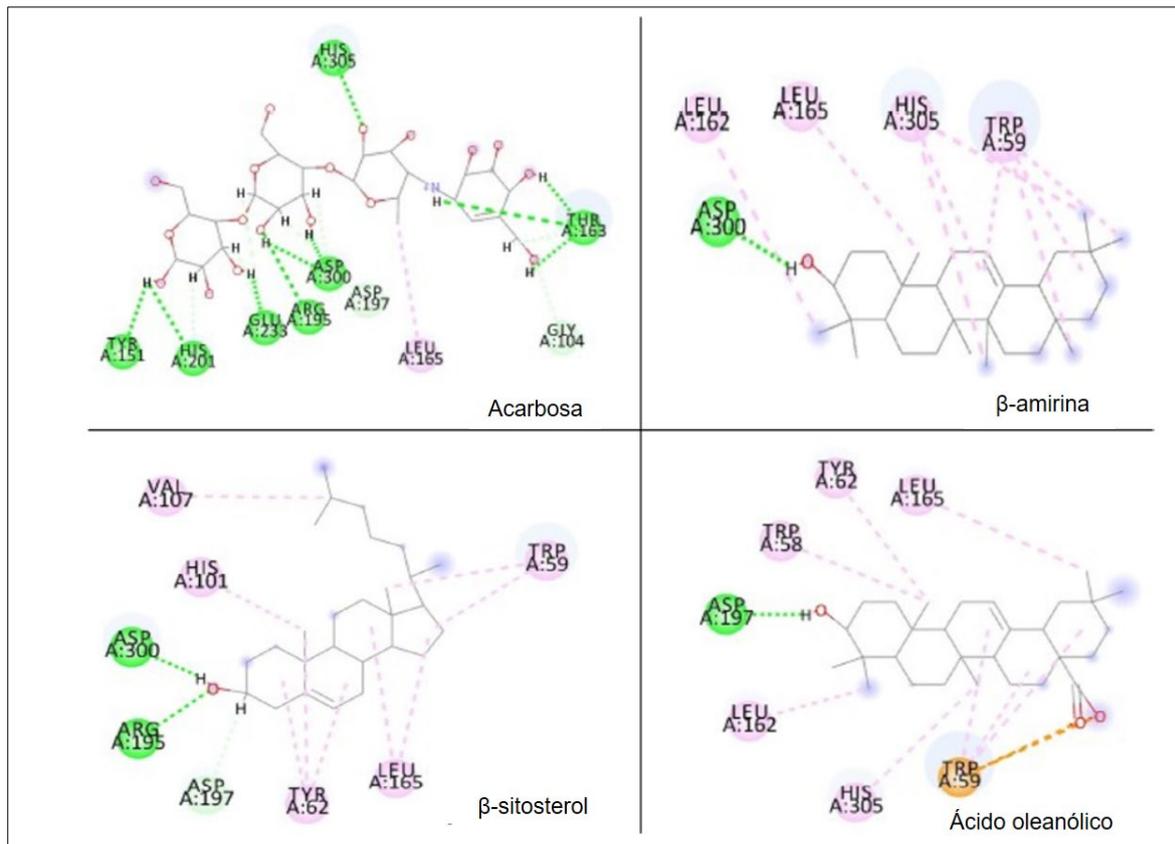


Figura 21. Acoplamiento molecular de la α -amilasa con ligandos

Fuente. Khalid et al. (2022)⁷³.

Para demostrar la eficacia antidiabética de numerosas especies vegetales con potencial terapéutico para estudios farmacológicos es necesario seguir confirmando la investigación *in vitro* e *in silico* mediante ensayos *in vivo*.

IV. DISCUSIÓN

IV.1. Discusión de los resultados

El estudio reveló que especies vegetales se utilizaban generalmente para el tratamiento de la diabetes. La mayoría de los experimentos confirmaron los beneficios de las plantas medicinales con efectos hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Las hojas eran las partes más utilizadas de la planta, y otras partes (fruto, raíz, tallo, corteza, flor, semilla y planta entera) también eran útiles para aliviar los síntomas asociados a la diabetes mellitus. Del mismo modo, el modelo diabético más utilizado era el ratón o la rata diabéticos, que se inducían principalmente con estreptozotocina y aloxano.

Identificación fitoquímica:

En la presente revisión sistémica se identificaron varias especies vegetales que tienen actividad hipoglucemiante; la mayoría de ellas contienen compuestos bioactivos como saponinas esteroidales, cumarinas, lactonas sesquiterpénicas, lactonas diterpénicas, diterpenoides, furanolabdano, triterpenos, esteroides, terpenoides, compuestos polifenólicos, flavonoides, fenilpropanoides, benzodioxoles, pigmentos, terpeno glucósido, compuestos fenólicos, ácido graso libre, compuestos orgánicos volátiles, piranocumarina, aminoácidos, lignanos, acetofenonas, ácidos orgánicos, antocianidina, alcaloides y fenólicos totales. Algunas hipótesis se refieren a sus efectos sobre la actividad de las células β -pancreáticas (síntesis, liberación) o al aumento de la sensibilidad a la insulina o de la actividad insulínica de los extractos vegetales. Todas estas acciones pueden ser responsables de la reducción o la supresión de las complicaciones diabéticas. Patel et al. (2012) ha descubierto que algunos flavonoides y polifenoles, así como derivados del azúcar, son eficaces debido a otros mecanismos extrapancreáticos¹⁰¹. En esta investigación se incluyen un gran número de plantas que han demostrado acción antidiabética a través de la liberación de insulina y otros mecanismos hipoglucémicos.

Los alcaloides identificados en la presente revisión por su actividad antidiabética (Jdir et al., 2017, Chen et al., 2014, Tiong et al., 2013)^{56,60,62} son comparables a los estudios de Christodoulou et al. (2019) analizaron el efecto antidiabético de determinados alcaloides, con especial referencia a sus dianas moleculares en toda la vía de señalización de la insulina: las pruebas *in vitro* e *in vivo* respaldan los efectos de la berberina, la trigonelina, la piperina, la oximatrina, la vindonelina, la evodiamina y la neferina sobre la señalización de la insulina y las cascadas relacionadas en las células β , los miocitos, los adipocitos, los hepatocitos y otras células¹⁰². Cabe señalar que se necesitan estudios moleculares en profundidad, así como ensayos clínicos a gran escala para evaluar su potencial como agentes antidiabéticos. Asimismo, la bioactiva berberina es un alcaloide isoquinolina, aislado de plantas medicinales de *Berberis* (Berberidaceae). Tiene una actividad antihiper glucémica al disminuir la absorción de glucosa (Pan et al., 2003)¹⁰³. Se ha descrito que la berberina inhibe la α -glucosidasa y disminuye el transporte de glucosa a través del epitelio intestinal (Gaikwad et al., 2014)¹⁰⁴. La oximatrina es un alcaloide de la clase de las quinolizidinas obtenido de la raíz de *Sophora flavescens* que disminuyó la glucosa en sangre, la excreción urinaria de proteínas y albúmina, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre en un modelo experimental de nefropatía por dieta rica en grasas y estreptozotocina a una dosis oral de 150 mg/kg al día durante 11 semanas (Guo et al., 2014)¹⁰⁵.

Por otro lado, los flavonoides están representados estructuralmente por grupos hidroxilo y anillos aromáticos, que pueden actuar como antioxidantes naturales (Jadalla et al., 2022, Liu et al., 2022, Murtaza et al., 2022, Zolkeflee et al., 2022, Junejo et al., 2021, Safitri et al., 2020, Mousavi et al., 2018, Abou Zeid et al., 2017, Jdir et al., 2017)^{35,36,38,40,43,48,54-56}. Ante lo mencionado, muchos flavonoides, como la naringenina puede reducir la adsorción de glucosa por el borde del cepillo intestinal, reducir la reabsorción renal de glucosa y aumentar la captación y utilización de glucosa por los tejidos muscular y adiposo; en los hepatocitos, el tratamiento con naringenina reduce la producción de TG y la gluconeogénesis, lo que resulta en la atenuación de la hiperglucemia y la hiperlipidemia (Den Hartogh y Tsiani, 2019)¹⁰⁶. La

naringenina podría considerarse un candidato de primer orden para su uso médico contra la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2. Además, la rutina es un glucósido flavonoide que mejora la homeostasis de la glucosa modificando las enzimas glucolíticas y gluconeogénicas. También interviene en los efectos estimulantes de la captación de glucosa. La rutina mejora el transportador de glucosa dependiente de insulina y potencia el receptor quinasa de insulina (Kappel et al., 2013, Hsu et al., 2014)^{107,108}. Se han investigado intensamente los efectos protectores de la quercetina sobre la diabetes. Disminuyó los porcentajes celulares de la fase G(0) /G(1), la expresión de Smad 2/3, la laminina y los niveles de ARNm del colágeno de tipo IV y TGF- β 1. La quercetina también activó la vía de la proteína de unión del elemento de respuesta Akt/cAMP (Tang et al., 2011, Li et al., 2013)^{109,110}. De forma similar, Meng et al. (2019) demostraron que la silimarina mejora la cardiomiopatía diabética mediante la inhibición de la señalización TGF- β 1/Smad, lo que sugiere que la silimarina podría tener un papel potencial en el tratamiento de la cardiomiopatía diabética¹¹¹.

Los terpenoides (lupeol, leptonurodiolida, interruptina a, interruptina c, genipósido, ederagenina, ácido 3-epiabeónico, ácido arjunólico, pseudotaraxaterol, acetato de pseudotaraxasterol, β -acetoxitaraxaster-20-en-30-aldehído, calenduladiol-3- o -palmitato, Iristectoreno B, Iristectoreno G, - ácido betulínico y ácido oleanólico) originarias de diversas especies botánicas (Metiefeng et al., 2023, Phoopha et al., 2023, Zolkeflee et al. 2022, Bian et al. 2021, Mohammed et al. 2021, Jdir et al., 2017, Wojdyło et al., 2016)^{32,33,40,41,44,56,58}. De forma análoga, Alqahtani et al. (2013), destacaron las múltiples actividades biológicas de los terpenoides sobre la absorción de glucosa; la captación de glucosa; la secreción de insulina; la disfunción vascular diabética; y la retinopatía y nefropatía del ácido oleanólico, la glicirricina, el ácido glicirretínico, el ácido ursólico, la betulina, el ácido betulínico y el lupeol¹¹². Se ha distinguido que la mayoría de las plantas contienen sustancias que se atribuye con frecuencia efectos antidiabéticos. La búsqueda de remedios alternativos (del reino vegetal) para la diabetes

mellitus continuará en todo el mundo, ya que la enfermedad plantea muchos retos al investigador.

Entre otros principios activos reconocidos (saponinas esteroidales, cumarinas, lactonas sesquiterpénicas, lactonas diterpénicas, diterpenoides, furanolabdano, triterpenos, esteroides, compuestos polifenólicos, fenilpropanoides, benzodioxoles, pigmentos, compuestos fenólicos, ácido graso libre, compuestos orgánicos volátiles, piranocumarina, aminoácidos, lignanos, acetofenonas, ácidos orgánicos, antocianidina y fenólicos totales) son distinguidos por sus potentes actividades hipoglucémicas, antihiperoglucémicas y supresoras de la glucosa (Saxena et al., 2006)¹¹³. Estos efectos se consiguen mediante la liberación de insulina de las células β pancreáticas, la inhibición de la absorción de glucosa en el intestino, la estimulación de la glucogénesis en el hígado o el aumento de la utilización de glucosa por el organismo (Saxena et al., 2004)¹¹⁴. Estos compuestos también mostraron regeneración de los islotes pancreáticos y aliviaron el daño hepático y renal (Mukherjee et al., 2006)¹¹⁵. Algunos constituyentes activos obtenidos a partir de plantas poseen una actividad similar a la insulina y podrían ser una alternativa al tratamiento con insulina.

Cada planta tiene sus propios principios activos que pueden reducir los niveles de azúcar en sangre y controlar las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, todavía no se han caracterizado bien muchos otros compuestos activos de origen vegetal. La investigación futura deberá centrarse en el aislamiento, purificación, identificación, mecanismos y aplicaciones de los agentes biológicos del reino vegetal.

Estudios farmacológicos:

La diabetes afecta a diversos procesos metabólicos de los tejidos humanos, muchos de los cuales pueden tratarse con fármacos (van de Venter et al., 2008)¹¹⁶. En este sentido, los modelos animales son más adecuados para evaluar las capacidades antidiabéticas de las plantas medicinales.

El proceso de desarrollo de fármacos abarca la experimentación preclínica (*in vitro*, *in silico* e *in vivo*) que conduce finalmente a los ensayos clínicos en

humanos. En los experimentos, la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la estreptozotocina y el ratón o la rata diabéticos inducidos por aloxano fueron los modelos más utilizados para el cribado de fármacos antidiabéticos. Se han propuesto numerosos mecanismos de acción para los extractos de plantas. Para saber si se están llevando a cabo investigaciones verticales encaminadas a desarrollar agentes antidiabéticos a partir de estas plantas medicinales, comparamos algunos estudios en modelos animales experimentales. Algunas hipótesis están relacionadas con sus efectos sobre la actividad de las células beta pancreáticas, el aumento del efecto inhibitor contra la enzima insulinas, el aumento de la sensibilidad a la insulina o la actividad similar a la insulina de los extractos vegetales. También pueden estar implicados otros mecanismos, como el aumento de la utilización periférica de la glucosa, el aumento de la síntesis de glucógeno hepático o la disminución de la glucogenólisis, la inhibición de la absorción intestinal de glucosa, la reducción del índice glucémico de los hidratos de carbono y la reducción del efecto del glutatión (Patel et al., 2012)¹⁰¹.

Estudios anteriores son equivalentes a los obtenidos en la presente revisión, de los extractos de *Juglans regia* reducen los niveles de glucosa en sangre en ratones diabéticos (Kamyab et al., 2010)¹¹⁷, mejoran la neuropatía periférica diabética inducida por estreptozotocina en ratas (Nasiry et al., 2017)¹¹⁸ y disminuyen significativamente la glucosa en sangre, la hemoglobina glucosilada, las LDL, los triglicéridos y el colesterol total en ratas Wistar (Mohammadi et al., 2011)¹¹⁹. Un extracto acuoso de las semillas de *Momordica charantia* redujo el nivel de glucosa en sangre, la hemoglobina glucosilada, la deshidrogenasa láctica, la glucosa-6-fosfatasa, la fructosa-1,6-bisfosfatasa y la glucógeno fosforilasa, pero aumentó las actividades de la glucógeno sintasa y la hexoquinasa en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, lo que proporciona pruebas claras de una acción sistemática y programada sobre metabolismos clave en ratas diabéticas (Mohammadi et al., 2011, Sathishsekar y Subramanian, 2005)^{119,120}. Del mismo modo, los polisacáridos de *Dendrobium officinale* redujeron el nivel de glucosa en sangre, la proteína sérica glicosilada, el colesterol total, el colesterol de baja

densidad (LDL-C) y aumentaron el colesterol de alta densidad (HDL-C) en ratas diabéticas de tipo 2 (Chen et al., 2020)¹²¹. Los extractos de rizomas y raíces de *Cimicifuga racemosa* raíces redujeron el peso corporal, la glucosa plasmática, mejoraron el metabolismo de la glucosa y aumentaron la sensibilidad a la insulina en ratones diabéticos obesos (Moser et al., 2014)¹²². El extracto etanólico de *Artemisia dracuncululus*, redujo significativamente las concentraciones de glucosa en sangre y de PEPCK en ratones diabéticos (Ribnicky et al., 2006)¹²³. Li et al. (2019) describieron los efectos del ácido gimnémico aislado de *Gymnema sylvestre* sobre las vías de señalización de la insulina en las ratas diabéticas de tipo 2 como activación de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) junto con la fosforilación de AMPK¹²⁴. Estos estudios ejemplifican el poder de las plantas medicinales en la mejora de las alteraciones metabólicas.

En otro contexto, estudios *in vitro* anteriores muestran un aumento significativo de la absorción de glucosa por cultivos celulares cuando se combinan con extractos de plantas. Las propiedades antidiabéticas de las plantas pueden evaluarse *in vitro* mediante diversos métodos, como el estudio de la absorción de glucosa, el efecto sobre la glucosilación de la hemoglobina y la inhibición de las enzimas α -glucosidasa y α -amilasa (Nair et al., 2013)¹²⁵. Por lo tanto, la presencia de los fitoquímicos en estas plantas podría ser la razón de estas inhibiciones y que las plantas pueden contener esencialmente compuestos bioactivos a base de hierbas que requieren una mayor elucidación estructural y metodologías de caracterización para identificar los componentes bioactivos.

El modelado molecular y las simulaciones *in silico*, permiten analizar y visualizar la interacción entre los compuestos principales y sus dianas en poco tiempo, incluso antes de la síntesis del fármaco y los experimentos *in vitro* o *in vivo*. Esto acelera el proceso de descubrimiento de fármacos al reducir el tiempo, la mano de obra y los costes asociados a los métodos experimentales tradicionales (Macalalad y Gonzales, 2023; Gharge et al., 2021)^{126,127}. Ante lo descrito, Thamaraiselvi et al. (2021) observaron las interacciones intermoleculares entre las proteínas diana y diferentes compuestos

antidiabéticos. Se seleccionaron cinco fitocompuestos de *Plumbago zeylanica*, *Neolitsea cassia* y *Wrightia tinctoria* y se utilizó Autodock 4.2 para su acoplamiento molecular contra la alfa-amilasa pancreática humana y la dipeptidil peptidasa IV humana. Entre los cinco compuestos bioactivos, el ácido 6-urs-12-en-24-oico *Plumbago zeylanica* es el mejor compuesto tanto para la inhibición de la alfa-amilasa pancreática humana como de la dipeptidil peptidasa IV humana, ya que poseía un valor más alto en los acoplamientos moleculares¹²⁸. Los estudios de acoplamiento molecular son métodos de amplia práctica para analizar fármacos prometedores en la industria farmacéutica. La posición de unión de los ligandos o compuestos bioactivos a las proteínas diana revela su posible afinidad y actividad farmacológica.

La mayoría de los experimentos descritos, confirmaron los beneficios de las plantas medicinales con efectos hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes mellitus. Algunas hipótesis se refieren a sus efectos sobre la actividad de las células β -pancreáticas (síntesis, liberación, regeneración/revitalización celular) o al aumento de la sensibilidad a la insulina o de la actividad insulínica de los extractos vegetales. Otros mecanismos pueden implicar una mejora de la homeostasis de la glucosa (aumento de la utilización periférica de la glucosa, aumento de la síntesis del glucógeno hepático y/o disminución de la glucogenólisis actuando sobre las enzimas, inhibición de la absorción intestinal de la glucosa y reducción del índice glucémico de los carbohidratos. Todas estas acciones pueden ser responsables de la reducción y/o abolición de las complicaciones diabéticas. En general, aún queda mucho trabajo por hacer, ya que los datos disponibles de modelos animales tanto *in vitro* como *in vivo* deben interpretarse con cautela.

La principal limitación de esta revisión es la falta de estudios nacionales centrados en los aspectos fitoquímicos y farmacológicos de las plantas medicinales antidiabéticas, que no se analizaron. Además, a pesar de nuestros esfuerzos por buscar e incluir bibliografía relevante de diversas publicaciones, es posible que hayamos pasado por alto algunos estudios, sobre todo los que estaban fuera de los parámetros de búsqueda. Una parte

significativa de los datos disponibles experimentales procede de países en vías de desarrollo, lo que puede introducir sesgos de contenido. Esta cuestión requiere atención inmediata. Por otro lado, una fortaleza destacable de esta revisión es la búsqueda exhaustiva en cinco bases de datos principales, que dio como resultado reconocer numerosos resúmenes en setenta y dos publicaciones diferentes.

IV.2. Conclusiones

- Se utilizaron bases de datos que contenían revistas electrónicas entre ellas se logró y de ellas localizamos setenta y dos artículos en Scopus, Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect y Scielo.
- La literatura científica ha identificado por consenso las siguientes clases fitoquímicas: saponinas esteroidales, cumarinas, lactonas sesquiterpénicas, lactonas diterpénicas, diterpenoides, furanolabdano, triterpenos, esteroides, terpenoides, compuestos polifenólicos, flavonoides, fenilpropanoides, benzodioxoles, pigmentos, terpeno glucósido, compuestos fenólicos, ácido graso libre, compuestos orgánicos volátiles, piranocumarina, aminoácidos, lignanos, acetofenonas, ácidos orgánicos, antocianidina, alcaloides y fenólicos totales.
- Los fitoquímicos mencionados en esta revisión tienen el potencial de servir como agentes terapéuticos beneficiosos o como tratamientos tradicionales complementarios para regular el equilibrio de la glucosa. También podrían influir en las vías de señalización de la insulina e influir en importantes alteraciones metabólicas de la función de la insulina, como el aumento del transporte de glucosa.

- La presente revisión sistémica demostró que los niveles de glucosa en sangre se redujeron significativamente en modelos de roedores diabéticos (*in vivo*, *in vitro* y *in silico*) tratados con extractos de plantas medicinales. Es posible que los resultados de los estudios con animales no se traduzcan inmediatamente en la condición humana debido a la diversidad biofisiológica entre especies.

IV.3. Recomendaciones

- Es necesario que las industrias farmacéuticas deben analizar los componentes bioactivos de las plantas medicinales con capacidad reguladora de la glucosa y realizar más investigaciones para identificar una combinación de estos componentes con mayor eficacia. Además, se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados para investigar la seguridad y eficacia de los tratamientos a base de plantas.
- Es recomendable que las unidades de investigación de las universidades públicas y privadas del Perú desarrollen más estudios sobre la farmacocinética/farmacodinamia de diferentes fitoconstituyentes en animales de laboratorio y en uso clínico para establecer los beneficios y modos de acción de estos compuestos en el tratamiento y manejo de la diabetes.
- Es recomendable que los investigadores en salud deben realizar ensayos clínicos en humanos para validar la eficacia de las plantas medicinales antidiabéticas para reducir los niveles de glucosa en sangre y mejorar la sensibilidad a la insulina.
- Es necesario que los centros de investigación de salud realicen estudios para determinar el mecanismo de acción preciso de las plantas medicinales con propiedades antidiabéticas e insulinomiméticas. Durante mucho tiempo

se ha pensado que las plantas son benignas, sin embargo, muchas de ellas no son seguras para el ser humano, por lo que debe investigarse su toxicidad antes de consumirlas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Caylà J. Diabetes and tuberculosis: A syndemic complicated by COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021;157(6):288-293. doi:10.1016/j.medcle.2021.04.006
2. Lima-Martínez M, Carrera Boada C, Madera-Silva M, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):151-157. doi:10.1016/j.arteri.2020.10.001
3. Lee K, Ching S, Ramachandran V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):494. doi:10.1186/s12884-018-2131-4
4. Speight J, Skinner T, Dunning T, Black T, Kilov G. Our language matters: Improving communication with and about people with diabetes. A position statement by Diabetes Australia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;173(1):1-12. doi:10.1016/j.diabres.2021.108655
5. Mapa-Tassou C, Katte J, Mba Maadjhou C, Mbanya J. Economic Impact of Diabetes in Africa. *Curr Diab Rep*. 2019;19(2):5. doi:10.1007/s11892-019-1124-7
6. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1617-1635. doi:10.2337/dci20-0022
7. Haw J, Shah M, Turbow S, Egeolu M, Umpierrez G. Diabetes Complications in Racial and Ethnic Minority Populations in the USA. *Curr Diab Rep*. 2021;21(1):2. doi:10.1007/s11892-020-01369-x
8. Avilés-Santa M, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, Lindberg N. Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):62. doi:10.1007/s11892-020-01341-9

9. Atamari-Anahui N, Ccorahua-Rios M, Taype-Rondan A, Mejia C. Mortalidad atribuida a diabetes mellitus registrada en el Ministerio de Salud de Perú, 2005-2014 [Mortality attributable to diabetes mellitus as recorded by the Ministry of Health of Peru, 2005-2014Mortalidade atribuída à diabetes mellitus nos registros do Ministério da Saúde do Peru, 2005-2014]. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e50. doi:10.26633/RPSP.2018.50
10. Carrillo M, Bernabé A. Diabetes mellitus tipo II en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Perú Med Exp Salud Publica DIABETES*. 2019;36(1):26-36.
<https://acortar.link/3c3ilp>
11. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ. Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2701-2715. doi:10.1210/clinem/dgac381
12. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):101.
doi:10.1186/s12933-021-01289-4
13. Huamán M, Vásquez C. Nivel de Conocimiento de Plantas Medicinales Antivirales En La Pandemia COVID-19 En El Mercado Productores, Distrito de Santa Anita, Lima, 2021. 2021. <https://acortar.link/Sr3tIW>
14. Abouammoh N, Alshamrani M. Knowledge about Diabetes and Glycemic Control among Diabetic Patients in Saudi Arabia. *J Diabetes Res*. 2020; 2020:7. <https://acortar.link/3c3ilp>
15. Omale S, Amagon K, Johnson T, Bremner S, Gould G. A systematic analysis of anti-diabetic medicinal plants from cells to clinical trials. *PeerJ*. 2023;11:e14639. doi:10.7717/peerj.14639
16. Kifle Z, Abdelwuhab M, Melak A, Genet G, Meseret T, Adugna M. Pharmacological evaluation of medicinal plants with antidiabetic activities in Ethiopia: A review. *Metabol Open*. 2022;13:100174.
doi:10.1016/j.metop.2022.100174
17. Salleh N, Zulkipli I, Mohd Yasin H, et al. Systematic Review of Medicinal Plants Used for Treatment of Diabetes in Human Clinical Trials: An ASEAN Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:5570939.

- [doi:10.1155/2021/5570939](https://doi.org/10.1155/2021/5570939)
18. Vargas G, Rengifo E, Simirgiotis M. Antidiabetic potential of medicinal plants from the Peruvian Amazon: A review. *Plantas Med y Aromat.* 2023;22(3):1-24. <https://acortar.link/IgKhN9>
 19. Cosavalente C. *Efecto Hipoglucemiante de las especies del Género Justicia en modelo diabético experimental: Revisión Sistemática* [Tesis de bachiller]. Universidad César Vallejo; 2021. <https://acortar.link/uy99S5>
 20. Palomino R. *Efecto de Las Hojas de Moringa oleífera Sobre El Control de La Glucemia En Ratas Diabéticas Inducidas: Revisión Sistemática* [Tesis de Maestría]. Universidad San Ignacio de Loyola; 2020. <https://acortar.link/Fx2K7U>
 21. Jahan N, Naveed S, Zeshan M, Tahir M. How to Conduct a Systematic Review: A Narrative Literature Review. *Cureus.* 2016;8(11):e864. [doi:10.7759/cureus.864](https://doi.org/10.7759/cureus.864)
 22. Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 7 - Systematic reviews. *Perspect Clin Res.* 2020;11(2):97-100. [doi:10.4103/picr.PICR_84_20](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_84_20)
 23. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(2):103-112. [doi:10.4097/kjae.2018.71.2.103](https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103)
 24. Cumpston M, McKenzie J, Thomas J, Brennan S. The use of 'PICO for synthesis' and methods for synthesis without meta-analysis: protocol for a survey of current practice in systematic reviews of health interventions. *F1000Res.* 2021;9:678. [doi:10.12688/f1000research.24469.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.24469.2)
 25. Sharma H, Sharma K. *Principles of Pharmacology.* 4th Edition. Paras Medical Publisher; 2023.
 26. Matsumura E, Matsuda M, Sato F, Minami H, Ramawat K, Mérillon J. *Natural products: phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes.* Springer; 2013.
 27. Khotimah H, Ainiyati S, Wulandari A, Wiyasa W. The role of Swietenia seed extract in ameliorating blood glucose level for potential treatment of gestational diabetes mellitus: A literature review. *World Journal of Advanced Research and Reviews.* 2024;21(01):1002-1014. <https://acortar.link/uuNjqs>

28. Vergnes J, Marchal-Sixou C, Nabet C, Maret D, Hamel O. Ethics in systematic reviews. *J Med Ethics*. 2010;36(12):771-774. doi:10.1136/jme.2010.039941
29. Cong P, Anh H, Vinh L, et al. Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity of Saponins Isolated from *Vernonia gratiosa* Hance. *J Microbiol Biotechnol*. 2023;33(6):797-805. doi:10.4014/jmb.2212.12040
30. Lin L, Zhang Y. Chemical Constituents and Antidiabetic Activity of Dichloromethane Extract from *Ficus carica* Leaves. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:979-991. doi:10.2147/DMSO.S405150
31. Meng X, Pan Y, Lv H, et al. One new 12, 8-guaianolide sesquiterpene lactone with antihyperglycemic activity from the roots of *Cichorium intybus*. *Nat Prod Res*. doi:10.1080/14786419.2023.2230606
32. Metiefeng N, Tamfu A, Fotsing Tagatsing M, et al. *In Vitro* and *In Silico* Evaluation of Anticholinesterase and Antidiabetic Effects of Furanolabdanes and Other Constituents from *Graptophyllum pictum* (Linn.) Griffith. *Molecules*. 2023;28(12):4802. doi:10.3390/molecules28124802
33. Phoopha S, Sangkaew S, Wattanapiromsakul C, Nuankaew W, Kang TH, Dej-Adisai S. Phytochemical Investigation of *Lepionurus sylvestris* Blume and Their Anti-Diabetes Effects via Anti-Alpha Glucosidase and Insulin Secretagogue Activities Plus Molecular Docking. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1132. doi:10.3390/ph16081132
34. Cruz LL, Ferreira Silva BS, Araujo GG, et al. Phytochemical and antidiabetic analysis of *Curatella americana* L. aqueous extract on the rat pregnancy. *Journal Ethnopharmacol*. 2022;293:115287. doi:10.1016/j.jep.2022.115287. doi:10.1016/j.jep.2022.115287
35. Jadalla B, Moser J, Sharma R, et al. *In Vitro* Alpha-Glucosidase and Alpha-Amylase Inhibitory Activities and Antioxidant Capacity of *Helichrysum cymosum* and *Helichrysum pandurifolium* Schrank Constituents. *Separations*. 2022;9(8):190. doi:10.3390/separations9080190
36. Liu J, Wang F, Jiang Z, Liu E. Identification of antidiabetic components in *Uncariae Rammulus* Cum Uncis based on phytochemical isolation and

- spectrum-effect relationship analysis. *Phytochem Anal.* 2022;33(5):659-669.
[doi:10.1002/pca.3118](https://doi.org/10.1002/pca.3118)
37. Mahnashi M, Alqahtani Y, Alqarni A, et al. Phytochemistry, anti-diabetic and antioxidant potentials of *Allium consanguineum* Kunth. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):154. [doi:10.1186/s12906-022-03639-5](https://doi.org/10.1186/s12906-022-03639-5)
38. Murtaza I, Laila O, Drabu I, et al. Nutritional Profiling, Phytochemical Composition and Antidiabetic Potential of *Taraxacum officinale*, an Underutilized Herb. *Molecules.* 2022;27(17):5380.
[doi:10.3390/molecules27175380](https://doi.org/10.3390/molecules27175380)
39. Onder A, Cinar A, Baran M, Kuruüzüm-Uz A, Trendafilova A. Coumarins from *Seseli petraeum* M. Bieb.(Apiaceae) and their α -glucosidase inhibitory activity. *South African Journal of Botany.* 2022;144:458-463.
<https://acortar.link/72c5C>
40. Zolkeflee N, Ramli N, Azlan A, Abas F. *In Vitro* Anti-Diabetic Activities and UHPLC-ESI-MS/MS Profile of *Muntingia calabura* Leaves Extract. *Molecules.* 2022;27(1):287. [doi:10.3390/molecules27010287](https://doi.org/10.3390/molecules27010287)
[doi:10.3390/molecules27010287](https://doi.org/10.3390/molecules27010287)
41. Bian G, Yang J, Elango J, Wu W, Bao B, Bao C. Natural Triterpenoids Isolated from *Akebia trifoliata* Stem Explants Exert a Hypoglycemic Effect via α -Glucosidase Inhibition and Glucose Uptake Stimulation in Insulin-Resistant HepG2 Cells. *Chem Biodivers.* 2021;18(5):e2001030.
[doi:10.1002/cbdv.202001030](https://doi.org/10.1002/cbdv.202001030)
42. Din A, Khan M, Shah et al. Antidiabetic activity of ficusonolide, a triterpene lactone from *Ficus foveolata* (Wall. ex Miq.): *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* approaches. *ACS omega.* 2021;6(41):27351-27357.
<https://acortar.link/P2znxD>
43. Junejo J, Zaman K, Ali M, Rudrapal M. New flavonoid with antidiabetic and antioxidant potential from *Tetrastigma angustifolia* (Roxb.) Deb leaves. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;56.e18806.
<https://acortar.link/8DTw0H>
44. Mohammed H, Abdelwahab M, El-Ghaly E, Ragab E. Phytochemical Characterization, *In Vitro* Anti-Inflammatory, Anti-Diabetic, and Cytotoxic

- Activities of the Edible Aromatic Plant; *Pulicaria jaubertii*. *Molecules*. 2021;26(1):203. doi:10.3390/molecules26010203
45. Nipun T, Khatib A, Ahmed Q, et al. Preliminary Phytochemical Screening, In Vitro Antidiabetic, Antioxidant Activities, and Toxicity of Leaf Extracts of *Psychotria malayana* Jack. *Plants (Basel)*. 2021;10(12):2688. doi:10.3390/plants10122688
46. Tahya C, Karnelasatri. Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analysis and α -Glucosidase Inhibitory Activity of n-Hexane Extract of Bilajang Bulu (*Merremia vitifolia*) Leaves. *Walisongo Journal of Chemistry*. 2021;4(2):162-172. <https://acortar.link/Sn33PE>
47. Thant T, Aminah N, Kristanti A, Ramadhan R, Phuwapraisirisan P, Takaya Y. A new pyrano coumarin from *Clausena excavata* roots displaying dual inhibition against α -glucosidase and free radical. *Nat Prod Res*. 2021;35(4):556-561. doi:10.1080/14786419.2019.1586696
48. Safitri A, Fatchiyah F, Sari D, Roosdiana A. Phytochemical screening, in vitro anti-oxidant activity, and in silico anti-diabetic activity of aqueous extracts of *Ruellia tuberosa* L. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2020;10(3):101-108. <https://acortar.link/r1K88U>
49. Vu V, Nguyen M, Khoi N, Xu X, Kong L, Luo J. New lignans and acetophenone derivatives with α -glucosidase inhibitory activity from the leaves of *Melicope patulinervia*. *Fitoterapia*. 2021;148:104805. doi:10.1016/j.fitote.2020.104805
50. Wariyapperuma W, Kannangara S, Wijayasinghe Y, Subramaniam S, Jayawardena B. *In vitro* anti-diabetic effects and phytochemical profiling of novel varieties of *Cinnamomum zeylanicum* (L.) extracts. *PeerJ*. 2020;8:e10070. doi:10.7717/peerj.10070
51. Kanj D, Raafat K, El-Lakany A, Baydoun S, Aboul-Ela M. Phytochemical Compounds Of *Cichorium intybus* by Exploring its Antioxidant and Antidiabetic Activities. *Pharmacog J*. 2019;11(2):248-57. <https://acortar.link/luxMIB>
52. Onoja S, Nnadi C, Udem S, Anaga A. Potential antidiabetic and antioxidant activities of a heliangolide sesquiterpene lactone isolated from *Helianthus*

- annuus* L. leaves. *Acta Pharmaceutica*. 2020;70(2):215-226.
<https://acortar.link/YOCiRN>
53. Quan N, Tran H, Xuan T, et al. Momilactones A and B Are α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitors. *Molecules*. 2019;24(3):482.
[doi:10.3390/molecules24030482](https://doi.org/10.3390/molecules24030482)
54. Mousavi L, Salleh R, Murugaiyah V. Phytochemical and bioactive compounds identification of *Ocimum tenuiflorum* leaves of methanol extract and its fraction with an anti-diabetic potential. *International Journal of Food Properties*. 2018;21(1): 2390-2399. [doi:10.1080/10942912.2018.1508161](https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1508161)
55. Abou Zeid A, Farag M, Hamed M, Kandil Z, El-Akad R, El-Rafie H. Flavonoid chemical composition and antidiabetic potential of *Brachychiton acerifolius* leaves extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017;7(5): 389-396. <https://acortar.link/qrmTuR>
56. Jdir H, Kolsi R, Zouari S, Hamden K, Zouari N, Fakhfakh N. The cruciferous *Diplotaxis simplex*: Phytochemistry analysis and its protective effect on liver and kidney toxicities, and lipid profile disorders in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):100. [doi:10.1186/s12944-017-0492-8](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0492-8)
57. Gutiérrez R, Ramirez A. Hypoglycemic Effects of sesquiterpene lactones from *Byrsonima crassifolia*. *Food Sci Biotechnol*. 2016;25(4):1135-1145..
[doi:10.1007/s10068-016-0182-8](https://doi.org/10.1007/s10068-016-0182-8)
58. Wojdyło A, Nowicka P, Carbonell Á, Hernández F. Phenolic compounds, antioxidant and antidiabetic activity of different cultivars of *Ficus carica* L. fruits. *Journal of Functional Foods*. 2016;25:421-432.
[doi:10.1016/j.jff.2016.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.015)
59. Sonkamble V, Kamble L. Antidiabetic potential and identification of phytochemicals from *Tinospora cordifolia*. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2015;3(1):97-110.
<https://acortar.link/C3zrE3>
60. Chen Q, Xin X, Yang Y, Lee S, Aisa H. Highly conjugated norditerpenoid and pyrroloquinoline alkaloids with potent PTP1B inhibitory activity from *Nigella glandulifera*. *J Nat Prod*. 2014;77(4):807-812. [doi:10.1021/np4009078](https://doi.org/10.1021/np4009078)
[doi:10.1021/np4009078](https://doi.org/10.1021/np4009078)

61. Tiwari P, Mishra B, Sangwan N. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *Biomed Res Int*. 2014;2014:830285. doi:10.1155/2014/830285
62. Tiong S, Looi C, Hazni H, et al. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. *Molecules*. 2013;18(8):9770-9784. doi:10.3390/molecules18089770
63. Chatan W, Khunwong C, Kupittayanant S, Kerdsuknirund S. *Dioscorea alata* L. Tubers Ethanol Extract Improves Insulin Resistance and Estrogen Defectively in Type 2 Diabetic Ovariectomized Rats. *Chiang Mai J. Sci*. 2023;50(6):1-18. doi:10.12982/CMJS.2023.076
64. Jaber S. In vitro alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitory activity and in vivo antidiabetic activity of *Quercus coccifera* (Oak tree) leaves extracts. *Saudi J Biol Sci*. 2023;30(7):103688. doi:10.1016/j.sjbs.2023.103688
65. Nisar J, Ali Shah S, Ayaz S, Akram M, Rashid A, Mustafa I, Nisar Z. In vitro comparative evaluation of *Tamarix gallica* extracts for antioxidant and antidiabetic activity. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023;248(3):253-262. doi:10.1177/15353702221139208
66. Uroko R, Aguwamba C, Mbanaso E, et al. Evaluation of antidiabetic potential and protective effects of *Acioa barteri* against biochemical changes in alloxan-induced diabetic rats. *J Res Pharm*. 2023;27(6):2294-2309. <https://acortar.link/8y2QdJ>
67. Zhang P, Wei W, Zhang X, Wen C, Ovatlarnporn C, Olatunji J. Antidiabetic and antioxidant activities of *Mitragyna speciosa* (kratom) leaf extract in type 2 diabetic rats [published correction appears in Biomed Pharmacother. *Biomed Pharmacother*. 2023;162:114689. doi:10.1016/j.biopha.2023.114689
68. Agada R, Lydia DE, Khusro A, et al. Studies on antioxidant, anti-diabetic and GC-MS analyses of methanol extract of *Aristolochia bracteolata* root bark. *Pak J Pharm Sci*. 2022;35(5):1287-1294. <https://acortar.link/AZdTRe>
69. Althurwi H, Soliman G, Abdel-Rahman R, et al. Vulgarin, a Sesquiterpene Lactone from *Artemisia judaica*, Improves the Antidiabetic Effectiveness of

- Glibenclamide in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats via Modulation of PEPCK and G6Pase Genes Expression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15856. doi:10.3390/ijms232415856
70. Chaudhary R, Karoli S, Dwivedi P, Bhandari R. Anti-diabetic potential of Corn silk (*Stigma maydis*): An *in-silico* approach. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):445-454. doi:10.1007/s40200-022-00992-7
71. Chigurupati S, Al-Murikhy A, Almahmoud S, et al. Molecular docking of phenolic compounds and screening of antioxidant and antidiabetic potential of *Moringa oleifera* ethanolic leaves extract from Qassim region, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(2):854-859. doi:10.1016/j.sjbs.2021.10.021
72. Daniel A, Gara T, Ibrahim Y, et al. In vivo antidiabetic and antioxidant activities of chloroform fraction of *Nelsonia canescens* Leaf in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine.* 2022;3:100106. <https://acortar.link/VOJMvg>
73. Khalid M, Alqarni M, Alsayari A, et al. Anti-Diabetic Activity of Bioactive Compound Extracted from *Spondias mangifera* Fruit: *In-Vitro* and Molecular Docking Approaches. *Plants (Basel).* 2022;11(4):562. doi:10.3390/plants11040562
74. Muzammil S, Andleeb R, Hayat S, et al. Integrating *In Silico* and *In Vitro* Approaches to Screen the Antidiabetic Properties from *Tabernaemontana divaricata* (Jasmine) Flowers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022:4616815. doi:10.1155/2022/4616815
75. Okokon J, Davies K, John L, Iwara K, Li W, Thomas, P. Phytochemical characterization, antihyperglycaemic and antihyperlipidemic activities of *Setaria megaphylla* in alloxan-induced diabetic rats. *Phytomedicine Plus.* 2022;2(1):100182. <https://acortar.link/WeY54A>
76. Akinyede K, Oyewusi H, Hughes G, Ekpo O, Oguntibeju O. *In Vitro* Evaluation of the Anti-Diabetic Potential of Aqueous Acetone *Helichrysum petiolare* Extract (AAHPE) with Molecular Docking Relevance in Diabetes Mellitus. *Molecules.* 2021;27(1):155. doi:10.3390/molecules27010155
77. Zaky A, Kandeil M, Abdel-Gabbar M, et al. The Antidiabetic Effects and Modes of Action of the *Balanites aegyptiaca* Fruit and Seed Aqueous

- Extracts in NA/STZ-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):263.
[doi:10.3390/pharmaceutics14020263](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020263)
78. Aladejana A, Bradley G, Afolayan A. *In vitro* evaluation of the anti-diabetic potential of *Helichrysum petiolare* Hilliard & B.L. Burt using HepG2 (C3A) and L6 cell lines. *F1000Res*. 2021;9:1240.
[doi:10.12688/f1000research.26855.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.26855.2)
79. Benayad O, Bouhrim M, Tiji S, et al. Phytochemical Profile, α -Glucosidase, and α -Amylase Inhibition Potential and Toxicity Evaluation of Extracts from *Citrus aurantium* (L) Peel, a Valuable By-Product from Northeastern Morocco. *Biomolecules*. 2021;11(11):1555. [doi:10.3390/biom11111555](https://doi.org/10.3390/biom11111555)
80. Ifaya M, Musfiroh I, Sahidin, Susilawati Y, Wilar G, Abdurrahman S. Potential antidiabetic activities of fractions from purified extract of *Lawsonia inermis* leaves in alloxan-induced diabetic mice. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(4):89-94. [doi:10.22159/IJAP.2021.V13S4.43824](https://doi.org/10.22159/IJAP.2021.V13S4.43824)
81. Matias F, Castro D, Bernardo N. *Stevia rebaudiana* Leaf extract reduces blood glucose and visceral fat accumulation in alloxan-induced diabetic mice. *J Microb Biotech Food Sci*. 2021;10(5):e3347. <https://acortar.link/NLufRD>
82. Mechchate H, Es-Safi I, Louba A, et al. *In Vitro* Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity and *In Vivo* Antidiabetic Activity of *Withania frutescens* L. Foliar Extract. *Molecules*. 2021;26(2):293.
[doi:10.3390/molecules26020293](https://doi.org/10.3390/molecules26020293)
83. Tomazi R, Figueira Â, Ferreira A, et al. Hypoglycemic Activity of Aqueous Extract of Latex from *Hancornia speciosa* Gomes: A Study in Zebrafish and *In Silico*. *Pharmaceutics* (Basel). 2021 Aug 26;14(9):856.
[doi:10.3390/ph14090856](https://doi.org/10.3390/ph14090856)
84. Widowati W, Tjokropranoto R, Wahyudianingsih R, et al. Antidiabetic potential yacon (*Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H. Rob.) leaf extract via antioxidant activities, inhibition of α -glucosidase, α -amylase, G-6-Pase by *in vitro* assay. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*. 2021;10(2):247-255. [doi:10.4103/jrptps.JRPTPS_3_21](https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS_3_21)
85. Zabidi N, Ishak N, Hamid M, Ashari S, Mohammad Latif M. Inhibitory evaluation of *Curculigo latifolia* on α -glucosidase, DPP (IV)

- and *in vitro* studies in antidiabetic with molecular docking relevance to type 2 diabetes mellitus. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):109-121.
doi:10.1080/14756366.2020.1844680
86. Alema N, Periasamy G, Sibhat G, Tekulu G, Hiben M. Antidiabetic Activity of Extracts of *Terminalia brownii* Fresen. Stem Bark in Mice. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:61-71. doi:10.2147/JEP.S240266
87. Ajiboye B, Shonibare M, Oyinloye B. Antidiabetic activity of watermelon (*Citrullus lanatus*) juice in alloxan-induced diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):343-352. doi:10.1007/s40200-020-00515-2
88. Chigurupati S, Aladhadh H, Alhowail A, Selvarajan K, Bhatia S. Phytochemical composition, antioxidant and antidiabetic potential of methanolic extract from *Corchorus olitorius* Linn. grown in Saudi Arabia. *Medicinal Plants-International Journal of Phytomedicines and Related Industries*. 2020;12(1):71-76. <https://acortar.link/1rZDXW>
89. Garba H, Mohammed A, Ibrahim M, Shuaibu M. Effect of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf) tea in a type 2 diabetes rat model. *Clinical Phytoscience*. 2020;6:1-10. <https://acortar.link/MkEq9o>
90. Ndarubu T, Chiamaka O, Alfa S et al. Phytochemicals, hypoglycemic and hypolipidemic effects of methanol leaf extract of *Hibiscus sabdariffa* in alloxan induced diabetic rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2019; 8(3):070–078. <https://acortar.link/nq6CpK>
91. Ahmad U, Ahmad R. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):179.
doi:10.1186/s12906-018-2245-2
92. Nazir N, Zahoor M, Nisar M, et al. Phytochemical analysis and antidiabetic potential of *Elaeagnus umbellata* (Thunb.) in streptozotocin-induced diabetic rats: pharmacological and computational approach. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):332. doi:10.1186/s12906-018-2381-8
93. Luka C, Adoga G, Istifanus G. Phytochemical studies of different fractions of *Galega officinalis* extract and their effects on some biochemical parameters

- in alloxan-induced diabetic rats. *European Journal of Medicinal Plants*. 2017;19(1):1-10. <https://acortar.link/FqtudE>
94. Tafesse T, Hymete A, Mekonnen Y, Tadesse M. Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts of the leaves of *Ajuga remota* Benth on alloxan-induced diabetic mice. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):243. doi:10.1186/s12906-017-1757-5
95. Olaokun O, McGaw L, Janse van Rensburg I, Eloff J, Naidoo V. Antidiabetic activity of the ethyl acetate fraction of *Ficus lutea* (Moraceae) leaf extract: comparison of an in vitro assay with an in vivo obese mouse model. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:110. doi:10.1186/s12906-016-1087-z
96. Natarajan A, Sugumar S, Bitragunta S, Balasubramanyan N. Molecular docking studies of (4Z, 12Z)-cyclopentadeca-4, 12-dienone from *Grewia hirsuta* with some targets related to type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:73. doi:10.1186/s12906-015-0588-5
97. Johnson M, Olufunmilayo L, Adegboyega C, Adetayo O. Evaluation of antidiabetic and the effect of methanolic leaf extract of *Jatropha curcas* on some biochemical parameters in alloxan-induced diabetic male albino rats. *European Journal of Medicinal Plants*. 2014;4(12):1501-1512, 2014. <https://acortar.link/kamwK1>
98. Saidu A, Oibiokpa F, Olukotun O. Phytochemical screening and hypoglycemic effect of methanolic fruit pulp extract of *Cucumis sativus* in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2014;8(39): 1173-1178. <https://acortar.link/1KLO6H>
99. Akter R, Mahabub-Uz-Zaman M, Rahman M, Khatun M, Abdullah A, Ahmed N. U, Islam. Comparative studies on antidiabetic effect with phytochemical screening of *Azadirachta indica* and *Andrographis paniculata*. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013;5(2):122-128. <https://acortar.link/weALNv>
100. Teugwa CM, Mejiato PC, Zofou D, Tchinda BT, Boyom FF. Antioxidant and antidiabetic profiles of two African medicinal plants: *Picralima nitida* (Apocynaceae) and *Sonchus oleraceus* (Asteraceae). *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:175. doi:10.1186/1472-6882-13-175

101. Patel D, Prasad S, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(4):320-330. doi:10.1016/S2221-1691(12)60032-X
102. Christodoulou M, Tchoumtchoua J, Skaltsounis A, Scorilas A, Halabalaki M. Natural Alkaloids Intervening the Insulin Pathway: New Hopes for Anti-Diabetic Agents?. *Curr Med Chem.* 2019;26(32):5982-6015. doi:10.2174/0929867325666180430152618
103. Pan G, Huang Z, Wang G, et al. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption. *Planta Med.* 2003;69(7):632-636. doi:10.1055/s-2003-41121
104. Gaikwad S, Mohan G, Rani M.S. Phytochemicals for diabetes management. *Pharm. Crop.* 2014;5:11-28. doi:10.2174/2210290601405010011
105. Guo C, Han F, Zhang C, Xiao W, Yang Z. Protective effects of oxymatrine on experimental diabetic nephropathy. *Planta Med.* 2014;80(4):269-276. doi:10.1055/s-0033-1360369
106. Den Hartogh D, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Naringenin: A Citrus Fruit Polyphenol. *Biomolecules.* 2019;9(3):99. doi:10.3390/biom90300
107. Kappel V, Cazarolli L, Pereira D, et al. Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(8):1179-1186. doi:10.1111/jphp.12066
108. Su C, Si H, Chía Y, et al. Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation. *Mol Nutra Food Res.* 2014;58(6):1168-1176. doi:10.1002/mnfr.201300691
109. Tang D, Wei Y, Yin X, et al. In vitro suppression of quercetin on hypertrophy and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells cultured by high glucose. *Phytotherapies.* 2011;82(6):920-926. doi:10.1016/j.fitote.2011.05.001
110. Li X, Xin X, Wang Y, et al. Pentamethylquercetin protects against diabetes-related cognitive deficits in diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(3):755-767. doi:10.3233/JAD-122017

111. Meng S, Yang F, Wang Y, et al. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF- β 1/Smad signaling. *Cell Biol Int*. 2019;43(1):65-72. doi:10.1002/cbin.11079
112. Alqahtani A, Hamid K, Kam A, et al. The pentacyclic triterpenoids in herbal medicines and their pharmacological activities in diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2013;20(7):908-931. <https://acortar.link/20GH3X>
113. Saxena A, Mukherjee S, Shukla G. *Progress of diabetes research in India during 20th century*. New Delhi: National Institute of Science and Communication (CSIR); 2006. pp. 1-104.
114. Saxena A, Vikram NK. Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review. *J Altern Complement Med*. 2004;10(2):369-378. doi:10.1089/107555304323062365
115. Mukherjee P, Maiti K, Mukherjee K, Houghton P. Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *Journal Ethnopharmacol*. 2006;106(1):1-28. doi:10.1016/j.jep.2006.03.021
116. Van de Venter M, Roux S, Bungu LC, et al. Antidiabetic screening and scoring of 11 plants traditionally used in South Africa. *J Ethnopharmacol*. 2008;119(1):81-86. doi:10.1016/j.jep.2008.05.031
117. Kamyab H, Hejrati S, Khanavi M, et al. Hepatic mechanisms of the Walnut antidiabetic effect in mice. *Central European Journal of Biology*. 2010;5(3):304-309. doi:10.2478/s11535-010-0019-z
118. Nasiry D, Khalatbary AR, Ahmadvand H, Talebpour Amiri F, Akbari E. Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):476. doi:10.1186/s12906-017-1983-x
119. Mohammadi J, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi A. 2011. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of *Juglans regia* in an animal model. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(4):685-691. doi:10.3906/sag-1004-802
120. Sathishsekar D, Subramanian S. Antioxidant properties of *Momordica charantia* (bitter melon) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(2):153-158. <https://acortar.link/DpbunX>

121. Chen H, Nie Q, Hu J, Huang X, Huang W, Nie S. 2020. Metabolism amelioration of *Dendrobium officinale* polysaccharide on type II diabetic rats. *Food Hydrocolloids*. 2020; (102):105582. doi:10.1016/j.foodhyd.2019.105582
122. Moser C, Vickers SP, Brammer R, Cheetham SC, Drewe J. Antidiabetic effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 *in vitro* and *in vivo* in ob/ob mice. *Phytomedicine*. 2014; 21(11):1382-1389. doi:10.1016/j.phymed.2014.06.002
123. Ribnicky D, Poulev A, Watford M, Cefalu W, Raskin I. Antihyperglycemic activity of TarralinTM, an ethanolic extract of *Artemisia dracunculus* L. *Phytomedicine*. 2006;13(8):550-557. doi:10.1016/j.phymed.2005.09.007
124. Li Y, Liu Y, Liang J, Wang T, Sun M, Zhang Z. Gymnemic Acid ameliorates hyperglycemia through PI3K/AKT- and AMPK-mediated signaling pathways in type 2 diabetes mellitus rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(47):13051-13060. doi:10.1021/acs.jafc.9b04931
125. Nair S, Kavrekar V, Mishra, A. Evaluation of *in vitro* antidiabetic activity of selected plant extracts. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. 2013;2(4):12-19. <https://acortar.link/OiAeSh>
126. Macalalad M, Gonzales A. In Silico Screening and Identification of Antidiabetic Inhibitors Sourced from Phytochemicals of Philippine Plants against Four Protein Targets of Diabetes (PTP1B, DPP-4, SGLT-2, and FBPase). *Molecules*. 2023; 28(14):5301. doi:10.3390/molecules28145301
127. Gharge S, Kagawad P, Palled M, Maste M, Suryawanshi S. *In-Silico* Molecular Docking in Screening of Anti-Diabetic Therapeutics from Medicinal Plants. *International Journal of Ayurvedic Medicine*. 2021;12 (2):190-198. <https://acortar.link/KpsN0E>
128. Thamaraiselvi L, Selvankumar T, Wesely E, Nathan V. *In Silico* Molecular Docking on Bioactive Compounds from Indian Medicinal Plants against Type 2 Diabetic Target Proteins: A Computational Approach. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;83(6):1273-1279. <https://acortar.link/G0qte9>

ANEXOS

ANEXO A: Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Naturaleza	Medida
V1: Farmacología	La farmacología estudia cómo los fármacos interactúan con los sistemas biológicos e influyen en procesos como la señalización celular, la proliferación y las respuestas inmunitarias	Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura científica que describe la fitoquímica y farmacología de las plantas medicinales sobre la diabetes mellitus (2013-2023).	Aspectos farmacológicos	Estudios experimentales: <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>	Revisión sistémica primaria	Indirecta
V2: Fitoquímica	La fitoquímica es una disciplina de la química que estudia los compuestos del carbono, con especial énfasis en los procesos químicos implicados en la vida vegetal y los compuestos químicos generados por las plantas		Composición fitoquímica	Diferentes clases químicas	Revisión sistémica primaria	Indirecta

ANEXO B: Instrumentos de recolección de datos

Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

