

ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA

**David Mizael Ortíz-Martínez¹, Paula Cordero-Pérez²,
Catalina Leos-Rivas¹**

¹Laboratorio Química Analítica Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

²Unidad de Hígado, Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

paucordero@yahoo.com.mx, dmizael_om@hotmail.com,
catalina.leosrs@uanl.edu.mx

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.342>

Ortíz-Martínez, D.M., Cordero-Pérez, P., & Leos-Rivas, C. (2016). Actividad antidiabética. En Rivas-Morales, C., Oranday-Cardenas, M.A., & Verde-Star, M.J. (Eds.). *Investigación en plantas de importancia médica*. Barcelona, España: OmniaScience. 215-268.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es un padecimiento que afecta 382 millones de personas a nivel mundial de acuerdo a la Federación Internacional de la diabetes. Existen principalmente dos tipos de diabetes; la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), siendo la DM2 la causante de aproximadamente el 90% de los casos. La DM1 se denomina también insulino dependiente o de inicio juvenil causada por una reacción autoinmune donde el sistema inmunitario del cuerpo ataca a las células β pancreáticas productoras de insulina. Las personas con este tipo de diabetes necesitan inyectarse insulina diariamente con el fin de controlar los niveles de glucosa en la sangre. La DM2 es una compleja alteración metabólica caracterizada por una combinación de resistencia a la insulina y alteración en la secreción de la misma. No existe el fármaco ideal para tratar la DM que sea capaz de normalizar la glucemia sin efectos secundarios como hipoglucemias e incremento de peso y que además logre disminuir la morbimortalidad cardiovascular y mantener la integridad y el funcionamiento normal de las células pancreáticas. Se han utilizado una gran cantidad de plantas medicinales empíricamente como hipoglucemiantes con muy buenos resultados, ya que contienen compuestos bioactivos para el control de esta enfermedad, algunas de estas ya se han validado científicamente.

En la revisión realizada se encontró que los principales inductores de diabetes experimental fueron la estreptozotacina, el alloxan y una dieta alta en grasa, mientras que los controles farmacéuticos más utilizados fueron la glibenclamida y la metformina. Estos modelos de daño principalmente fueron realizados en animales de experimentación con ratas y ratones. Los principales mecanismos hipoglucemiantes encontrados fueron la inhibición de enzimas como la α -glucosidasa y α -amilasa; así como la reducción en los niveles de glucosa sérica, enzimas hepáticas, perfil de lípidos, insulina y glucógeno hepático fueron los parámetros con mayor frecuencia para evaluar la actividad de los extractos con potencial hipoglucemiante; además de la disminución de diversos mediadores de estrés oxidativo malondialdehído (MDA) y una restauración de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión reducido (GSH), glutatión peroxidasa (GPx) y actividad antioxidante a través del DPPH. Los principales metabolitos secundarios reportados con actividad hipoglucemiante fueron: taninos, flavonas, triterpenoides, esteroides, saponinas y alcaloides entre otros.

Palabras clave

Actividad antidiabética, diabetes mellitus, anti-hiperglucémico, plantas medicinales.

8.1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un padecimiento que afecta 382 millones de personas a nivel mundial de acuerdo a la Federación Internacional de la diabetes, y se estima que para el año 2035 se incremente a 592 millones de casos. Existen muchos fármacos para el control de la hiperglucemia en la DM, sin embargo no existe el fármaco ideal, capaz de normalizar la glucemia sin efectos secundarios como hipoglucemias e incremento de peso y que además logre disminuir la morbimortalidad cardiovascular y mantener la integridad y el funcionamiento normal de las células pancreáticas (Ascaso, 2014). Existen principalmente dos tipos de diabetes; la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo la DM2 la causante de aproximadamente el 90% de los casos.

La DM1 se denomina también insulino dependiente o de inicio juvenil. Es causada por una reacción autoinmune donde el sistema inmunitario del cuerpo ataca a las células β pancreáticas productoras de insulina. Las personas con este tipo de diabetes necesitan inyectarse insulina diariamente con el fin de controlar los niveles de glucosa en la sangre.

La DM2 es una compleja alteración metabólica caracterizada por una combinación de resistencia a la insulina, que es literalmente una baja sensibilidad de uno o múltiples tejidos hacia la insulina y alteración en la secreción de la misma (Ascaso, 2014). La cascada de señalización de la insulina está presente en otros tejidos además de los clásicos: islotes de las células β , células endoteliales y neuronas (Janani & Ranjitha Kumari, 2015), uno de los tejidos con mayor importancia en este contexto es el tejido adiposo compuesto en su mayoría por adipocitos, los cuales son células dinámicas sensibles a la insulina que tienen propiedades endocrinas y contribuyen a la homeostasis energética del cuerpo, en un principio se creía que solo eran reservorios de lípidos, pero son en realidad células productoras de proteínas y sitio de localización de factores de transcripción que participan activamente en la homeostasis energética (Esteve Ràfols, 2014; Richard et al., 2014). PPAR γ es una de las proteínas de mayor importancia en DM ya que es el regulador maestro en la diferenciación adipocitaria e incremento en el número de adipocitos sensibles a la insulina, además la activación de PPAR γ en adipocitos maduros regula varios genes involucrados en la cascada de señalización de la insulina y en el metabolismo de glucosa y de lípidos (Janani & Ranjitha Kumari, 2015).

Se han utilizado una gran cantidad de plantas medicinales empíricamente como hipoglucemiantes con muy buenos resultados, ya que contienen compuestos bioactivos para el control de esta enfermedad, algunas de estas ya se han validado científicamente.

En este trabajo se realizó una búsqueda de las plantas que se han utilizado para el tratamiento de la diabetes y se han evaluado por ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* (Tabla 1).

8.2. Ensayos para evaluar la actividad antidiabética

8.2.1. Ensayos *in vivo*

En investigación de diabetes se han utilizado diversos modelos animales para experimentación con el objetivo de simular las condiciones del proceso diabético en humanos, sin embargo, a pesar de la posibilidad de utilizar animales como perros, chimpancés y otros organismos complejos; los modelos de estudio animal más utilizados son los murinos.

A continuación se enlistan los modelos murinos más utilizados para experimentación en diabetes: ratón Ob/Ob, ratón db/db, ratón KK, ratón Nagoya-Shibata-Yasuda (NSY), ratón CBA/Ca, ratón obeso de Nueva Zelanda, rata Zucker(fa/fa), rata Goto Kakizaki, rata OLETF (Otsoku Long-Evans Tokushima), rata Torri diabética y rata *Psammomys obesus*.

8.2.1.1. Inducción de diabetes en modelos animales

Se puede inducir diabetes mellitus experimental en animales de laboratorio de forma química, quirúrgica y por manipulación genética/inmunológica. Los métodos para la inducción de diabetes experimental son los siguientes: pancreatometomía en perros, inducción con Aloxano, inducción con Estreptozotocina, inducción con hormonas, inducción con virus, inducción de deficiencia de insulina con anticuerpos y otros agentes diabetogénicos. Los animales genéticamente modificados serían: ratas con desarrollo espontáneo de diabetes, ratones con desarrollo espontáneo de diabetes, hámster chino, animales transgénicos y otras especies con síntomas diabéticos heredados.

La inducción química de diabetes es el método más empleado. Las dosis recomendadas son las siguientes: Usando Alozano en ratón se recomiendan 100 mg/kg peso corporal (pc) vía intra-peritoneal (ip), en ratas se recomiendan 150 mg/kg pc vía ip; con Estreptozotocina se recomiendan dosis de 60 mg/kg pc vía ip para ratón y rata (Radenkovi, Stojanovi & Prostran, 2016).

8.2.1.2. *Determinación del efecto anti-hiperglucémico*

Es posible determinar en modelos animales si alguna muestra o producto es capaz de prevenir la hiperglucemia post-prandial, con el objetivo de evitar que los niveles de glucosa en sangre se eleven a concentraciones peligrosas. Consiste básicamente en inducir un estado diabético con un agente químico al modelo animal y aplicar a distintas concentraciones la muestra antes de recibir una carga de carbohidratos y medir los niveles de glucosa en sangre para verificar si se logró impedir un incremento de glucosa en el organismo. Para estos ensayos se utiliza normalmente la sucrosa como fuente de carbohidratos (Hussin, Vitor, Joaquin, Clerigo & Paano, 2016; Juárez-Reyes et al., 2015; Ovalle-Magallanes, Medina-Campos, Pedraza-Chaverri & Mata, 2015).

Para inducir diabetes, los animales se tratan con una inyección intra-peritoneal de Estreptozotocina (la dosis depende del modelo animal) disuelta en buffer de citrato (pH 4.5) en condiciones de ayuno. Los niveles sanguíneos de glucosa se monitorean hasta el día 7, hasta que los niveles de glucemia alcancen valores de un individuo diabético. Individuos hiperglucémicos son separados en grupos de acuerdo a la cantidad de tratamientos que se desee probar, aplicando dichos tratamientos vía oral o intragastrica usando solución salina como vehículo. A todos los animales se les priva de alimento durante 4 h antes del experimento con acceso libre al consumo de agua, se registran los niveles de glucosa basal y se procede a la aplicación de tratamientos. Los niveles de glucosa se monitorean tomando muestras de sangre por punción de la cola del animal y midiendo con un glucómetro. El grupo control vehículo recibe solución salina como tratamiento, al grupo control positivo se le aplica acarbosa 5 mg/kg pc (puede variar según el modelo animal), también se requiere de un grupo control normoglucémico y el resto se divide en grupos prueba para la aplicación de las muestras problema a distintas concentraciones. Es recomendable realizar pruebas de tolerancia a la muestra problema, para verificar las dosis que pueden ser tóxicas para el modelo de estudio que se elija. Una vez aplicados los tratamientos,

incluidos los controles; se administra una carga de sucrosa a 2.5 g/kg pc (puede variar según el modelo animal) vía oral exactamente 30 min después de la administración de tratamientos. Después se miden los niveles de glucosa en sangre de todos los grupos a los 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 1440 min posteriores a la administración de la sucrosa. En comparaciones estadísticas entre los tratamientos para verificar si existe una disminución significativa en los niveles de glucosa de los grupos control con el resto de los grupos (J. Chen, Wu, Zou & Gao, 2016; Setyaningsih, Bintang & Madina, 2015; Singh et al., 2011; P. R. Verma, Itankar & Arora, 2013).

8.2.1.3. Evaluación del efecto hipoglucémico

La disminución en los niveles de insulina en sangre debido a la deficiente secreción, así como el uso ineficiente de la misma; puede provocar un incremento de los niveles de glucosa en sangre a concentraciones muy peligrosas que ponen en riesgo el buen funcionamiento de diversos órganos. Por tanto, la búsqueda de nuevos productos que tengan un efecto hipoglucemiante ha cobrado con el paso del tiempo, una gran importancia como alternativa para hacerle frente a la diabetes mellitus. Las pruebas del efecto hipoglucémico *in vivo* de algún producto se hacen usando modelos animales como las ratas o ratones. A continuación se describe un método usado por diversos autores.

Se separan individuos en diferentes grupos para aplicarles distintos tratamientos. Teniendo un grupo control normoglucémico (recibe únicamente el vehículo, 5 mL/kg pc de solución salina), un grupo normoglucémico de referencia (recibe glibenclamida 5 mg/kg pc), grupos normoglucémicos (recibe productos a probar a diferentes concentraciones) grupo hiperglucémico control (recibe vehículo, 5 mL/kg pc de solución salina), grupo control hiperglucémico (glibenclamida 5 mg/kg pc) y otro grupo hiperglucémico (recibe productos a probar a diferentes concentraciones).

8.2.1.3.1. Estudio en fase aguda

Dieciséis horas previas al experimento, los grupos de ratas se mantienen en ayuno con acceso libre a agua. Antes de comenzar se miden el peso y los niveles de glucosa en sangre. Las muestras de sangre se obtienen de la vena caudal a las 0, 1, 3, 5 y 7 h después de aplicar los respectivos tratamientos a cada grupo, con

ayuda de un glucómetro. Se calculan los porcentajes de variación de glucemia de cada grupo en relación al nivel inicial (0 h), de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de variación de glucemia fase aguda} = \frac{(G_x - G_0)}{G_0} \times 100 \quad (1)$$

Ecuación 1. Porcentaje de variación de glucemia fase aguda

Donde:

G_0 es el valor inicial de glucemia y G_x es el valor de glucemia a las horas 1, 3, 5 y 7 respectivamente.

8.2.1.3.2. Estudio en fase sub-aguda

Los tratamientos se administran durante 5 d consecutivos. Los niveles de glucosa en sangre se determinan 1 h después de que los tratamientos se administran y el peso corporal se registra antes de la administración. Se calculan los porcentajes de variación de glucemia de cada grupo en relación al día inicial de experimentación, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de variación de glucemia fase sub aguda} = \frac{(\text{Día } x - \text{Día } 1)}{\text{Día } 1} \times 100 \quad (2)$$

Ecuación 2. Porcentaje de variación de glucemia

Donde:

$\text{Día } 1$ es el valor inicial de glucemia y $\text{Día } x$ es el valor de glucemia al día 1,2, 3, 4 y 5 respectivamente (Ovalle-Magallanes et al., 2015; Torres-Piedra et al., 2010).

8.2.1.4. Estudio de regeneración pancreática

Cuando el organismo se encuentra afectado por un proceso diabético, el páncreas es el órgano que quizá tiene mayor importancia si se toma en cuenta que este es el encargado de la secreción de insulina. En la diabetes tipo 1 y 2, la co-

rrrecta producción y secreción de insulina se encuentra alterada, es por esto que en la investigación encaminada para mejorar el estado diabético, la reparación del tejido pancreático en un objetivo primordial, ya que logrando restablecer o mejorar la función del tejido pancreático se puede llegar a restablecer los niveles de glucosa sanguínea. En la actualidad se realizan metodologías para probar el efecto de algunos productos sobre el páncreas, a nivel histológico, enzimático y en la producción de insulina.

La metodología para el estudio de regeneración pancreática con ratas es la siguiente:

8.2.1.4.1. Estudio en fase aguda

Las ratas diabéticas se dejan en ayuno toda la noche y se dividen en grupos de 3 a 6 individuos. Uno de los grupos será un grupo control, el cual recibirá como tratamiento solamente el vehículo (agua destilada 10 mL/kg pc), otro grupo recibirá una dosis de insulina (4 IU/kg pc), el resto de los grupos recibirán los productos a probar, administrando vía oral con una jeringa. Después de la administración de tratamientos, la actividad antidiabética se evalúa tomando muestras de sangre a las 0, 1, 3, 5 y 24 h.

8.2.1.4.2. Estudio en fase sub-crónica

De igual forma que en el estudio en fase aguda, se utilizan individuos diabéticos y se dividen en distintos grupos. Se aplican los mismos tratamientos vía oral durante 21 d. Se mide el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre en condiciones de ayuno en el día 0, 7, 14 y 21 del estudio. Finalmente, en el día 21, se colectan muestras de sangre del plexo retro-orbital y las ratas se sacrifican, se retira el páncreas y se lavan con solución fisiológica para el estudio histopatológico.

Procesamiento del tejido

El páncreas removido se lava para eliminar los ganglios linfáticos, se pesa y se fija durante 1 h en formalina al 10% y se deshidratan en un gradiente de alcohol. Los tejidos se embeben en parafina. Cada muestra se secciona con un micrótopo (4 μ m de espesor) a lo largo de su longitud para evitar cualquier

sesgo debido a la distribución de los islotes o composición celular. Para cada páncreas, se escogen al azar 10 secciones y se tiñen con hematoxilina y eosina para examen histológico. Se determina el perímetro, tamaño y número de islotes por sección de cada muestra con un microscopio y un programa de análisis de imágenes histológicas. Las laminillas se examinan en incrementos de 1.0×1.5 mm, resultando en la evaluación de 70 ± 5 campos por laminilla. Para evaluar los tamaños de los islotes, estos se pueden clasificar como pequeños (perímetro $< 500 \mu\text{m}$), medianos (perímetros entre $500\text{-}1000 \mu\text{m}$), grandes (perímetros entre $1000\text{-}1500 \mu\text{m}$) extra grandes (perímetros entre $1500\text{-}2000 \mu\text{m}$) y extra-extra grandes (perímetros entre $2000\text{-}2500 \mu\text{m}$) (Hossain et al., 2014; Kazeem et al., 2015; Verma et al., 2013).

8.3. Ensayos *in vitro*

8.3.1. *Ensayo de inhibición de α -amilasa*

El control del incremento de los niveles de glucosa en sangre es de vital importancia tanto en pacientes diabéticos como en personas con un alto riesgo de padecer esta enfermedad. Para que la glucosa ingrese al flujo sanguíneo y se concentre a niveles que ponen en riesgo la integridad del organismo, es esencial la actividad fisiológica de dos enzimas clave en el metabolismo de los carbohidratos: α -amilasa y α -glucosidasa.

La enzima α -amilasa salival y pancreática hidroliza las moléculas de almidón para producir oligosacáridos y disacáridos. La mayor parte de la digestión de carbohidratos se lleva a cabo en el borde en cepillo del intestino delgado por parte de la α -glucosidasa (Bekir, Cazaux, Mars & Bouajila, 2016). Por tanto, la búsqueda de nuevos productos con enfoque en la inhibición de estas enzimas ha conducido al desarrollo de técnicas *in vitro* e *in vivo* relativamente sencillas. Actualmente se utiliza la acarbosa como fármaco para inhibir estas enzimas en pacientes diabéticos.

El ensayo de inhibición de α -amilasa requiere de tres elementos principalmente; enzima (α -amilasa), sustrato (almidón) y tratamiento (muestra, producto a probar). El método más utilizado es el del ácido 3,5-dinitrosalicílico (DNS), este reactivo funciona interrumpiendo la reacción enzima-sustrato, además funciona como un indicador (amarillo a naranja), el producto de la reacción se calienta a

95° C; a mayor intensidad de color mayor liberación de producto por lo tanto mayor actividad enzimática. De esta forma es posible medir la actividad de la enzima indirectamente.

Es esencial proporcionar las condiciones adecuadas para realizar el ensayo de acuerdo a los requerimientos de la enzima, por lo que la reacción, la suspensión enzimática y la solución del sustrato se hacen en una solución amortiguadora de fosfatos de sodio 100 mM pH 6.9 (Sui, Zhang & Zhou, 2016). Los tratamientos se suspenden en la misma solución amortiguadora y correr un tratamiento control.

El procedimiento para el ensayo se ha descrito básicamente de la misma manera por muchos autores, pero modificando las cantidades. Una de las metodologías utilizadas es la siguiente: se hace una mezcla que contenga 25 μ L de la suspensión enzimática y 25 μ L del tratamiento a distintas concentraciones (producto a probar, control negativo y acarbosa como control positivo) esta mezcla se incuba por 10 min/37°C y se adicionan 50 μ L de la suspensión de almidón para incubar nuevamente por 10 min/37°C. Se interrumpe la reacción agregando 100 μ L de DNS y calentando por 5 min/95°C. Se mide la densidad óptica a una longitud de onda de 540 nm y se determina el % de inhibición con la siguiente ecuación (Dehghan, Sarrafi & Salehi, 2016; Holmes, Aydin, Jensen & Williamson, 2015; C. Liu, Wang, Lu & Chiang, 2014).

$$\% \text{ de inhibición de } \alpha \text{ amilasa} = \frac{(Abs \text{ control} - Abs \text{ muestra})}{Abs \text{ control}} \times 100 \quad (3)$$

Ecuación 3. Porcentaje de inhibición de α -amilasa

Donde:

Abs muestra es la absorción de luz por parte del producto de reacción en presencia de la muestra.

Abs control es la absorción de luz por parte del producto de reacción sustituyendo la muestra por solución amortiguadora.

Las concentraciones de la muestra probadas y los porcentajes de inhibición se analizan con ayuda de un paquete estadístico para determinar la concentración

inhibitoria 50 (CI_{50}) que es la cantidad de producto probado que es necesario para inhibir en un 50% la actividad de la enzima (Dehghan et al., 2016).

8.3.2. Ensayo de inhibición de α -glucosidasa

El ensayo de inhibición de α -glucosidasa también depende de tres elementos principalmente, al igual que se describe anteriormente para α -amilasa; enzima, sustrato y tratamiento. En este caso como la α -glucosidasa hidroliza azúcares más simples, el sustrato requerido para la prueba debe ser algún disacárido u oligosacárido. El ensayo más utilizado para determinar la capacidad de alguna muestra para inhibir α -glucosidasa *in vitro*, es el método donde se usa *p*-nitrofenil- α -D-glucopiranosido (pNPG) como sustrato. Al ser un sustrato cromogénico, la actividad de la enzima se evidencia presentándose una coloración amarilla (*p*-nitrofenol) en la mezcla de reacción, a mayor coloración mayor actividad enzimática.

La suspensión enzimática, la solución de pNPG y las soluciones de los tratamientos se preparan en una solución amortiguadora de fosfato de sodio 100 mM a pH 6.9. A continuación se describe el procedimiento del ensayo con algunas modificaciones. Se colocan 25 μ L de una suspensión enzimática preparada previamente, se mezcla con 25 μ L de una solución del tratamiento (producto y controles), se incuba por 10 min/37°C; posteriormente se adicionan 50 μ L de la suspensión de pNPG y se procede a incubar nuevamente por 10 min/37°C, se interrumpe la reacción agregando 50 μ L de carbonato de sodio 0.2 M (J. Chen et al., 2016; Dehghan et al., 2016; C. Liu et al., 2014; Majouli et al., 2015; Singh et al., 2011). Finalmente se mide la densidad óptica a una longitud de onda de 405 nm y se determina el % de inhibición con la siguiente ecuación (C. Liu et al., 2014).

$$\% \text{ de inhibición de } \alpha \text{ glucosidasa} = \frac{(Abs \text{ control} - Abs \text{ muestra})}{Abs \text{ control}} \times 100 \quad (4)$$

Ecuación 4. Porcentaje de inhibición de α -glucosidasa

Dónde:

Abs muestra es la absorción de luz por parte del producto de reacción en presencia de la muestra.

Abs control es la absorción de luz por parte del producto de reacción sustituyendo la muestra por solución amortiguadora.

Las concentraciones de la muestra probadas y los porcentajes de inhibición se analizan con ayuda de un paquete estadístico para determinar la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) que es la cantidad de producto probado que es necesario para inhibir en un 50% la actividad de la enzima.

Es posible determinar en un ensayo enzimático, el tipo de inhibición que presenta algún producto o muestra capaz de reducir la actividad de una enzima. Esto se hace mediante el análisis de la gráfica de Lineweaver–Burk, en donde se realizan cinéticas enzimáticas con concentraciones crecientes del sustrato y en presencia de diferentes concentraciones del inhibidor. Se calcula la constante de inhibición k_i usando las pendientes o interceptos «y» en la gráfica de Lineweaver–Burk. La k_i expresa la constante de equilibrio para la unión de enzima-inhibidor (Majouli et al., 2015).

8.3.3. Otros ensayos

Existen estudios *in vitro* para la búsqueda de nuevos agentes antidiabéticos, además de los ensayos enzimáticos previamente descritos; los cuales buscan analizar los efectos de algún tratamiento en la producción de proteínas que ayuden al restablecimiento del metabolismo de lípidos y carbohidratos sobre diferentes cultivos celulares. El enfoque se encuentra principalmente sobre cultivos de células adipocitarias, células musculares y pancreáticas. En estas células se busca básicamente incrementar el consumo de glucosa, secreción de insulina en el caso de las células β pancreáticas, estimular el reconocimiento y uso adecuado de la insulina y en general el buen funcionamiento de las vías de señalización involucradas en el metabolismo de carbohidratos. Algunos de estos ensayos son: análisis del consumo de glucosa, ensayos de secreción de insulina y estudios de diferenciación celular. Las técnicas de biología molecular y proteómica como el análisis de expresión de genes usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, los micro-arreglos, ELISA, western blot y otras técnicas de inmuno histoquímica son ejemplos de herramientas muy útiles para la búsqueda de novedosos agentes con potencial uso como tratamiento en contra de la diabetes mellitus.

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Actinidia kolomiketa</i>	Extracto etanólico	Ratas normales	Inhibición de maltasa intestinal IC ₅₀ de 1.83 y sucraza intestinal con IC ₅₀ de 1.03 mg/mL Suero: GLUC↓	Fenoles totales (80.49 ± 0.05 mg GAE/g extracto) y flavonoides totales (430.69 ± 0.91 mg RE/g extracto)	(Hu et al., 2015)
<i>Aerva lanata</i>	Extracto metanólico 10 y 20 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Sangre: Glucosa↓	Alcaloides derivados de canthin-6-ona	(Agrawal, Sethiya & Mishra, 2013)
<i>Aegle tamilnadensis</i>	Extracto de acetato de etilo	Ensayo <i>in vitro</i>	Inhibición de α-glucosidasa IC ₅₀ de 100 µg/mL		(Pratap, Nishanth, Manju, Abdul & Dileep, 2015)
<i>Alpinia nigra</i>	Extracto orgánico	Ensayo <i>in vitro</i>	Inhibición de α-glucosidasa	Diterpenos I: (E)-labda-8(17), 12-diene-15, 16-dial and II: (E)-8β, 17-epoxylabd-12-ene-15, 16-dial from A	(Ghosh & Rangan, 2015)
<i>Anacardium humile</i>	Extracto acuoso	Ratas diabéticas inducidas con aloxano	Sangre: Glucosa ↓, ALT ↓, CT ↓		(Urzéda et al., 2013)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Anisopus mannii</i>	Extracto metanólico 400 mg/kg	Ratones diabéticos inducidas con alloxan	Sangre: Glucosa ↓, Urea ↓, Creatinina: AST ↓, ALT ↓, BT ↓	Saponinas	(Zaruwa et al., 2012)
<i>Anoda cristata</i>	Extractos acuoso y orgánico	Ratones hiperglicémicos inducidos con STZ	Extractos y compuestos Glucosa ↓	Acacetina Diosmetina	(Juárez-Reyes et al., 2015)
<i>Amaranthus roxburghii</i>	Extractos de 100 y 300 mg/kg	Ratones diabéticos inducidas con STZ	Sangre: Glucosa ↓, AST ↓, ALT ↓, MDA ↓, CT ↓, TG ↓, LDL-C ↓ Tejido: SOD ↑, Glucogeno hepático ↑, Menor lesión en páncreas e hígado		(J-G. Zhang, Liu, Liu, Li & Yi, 2015)
<i>Amaranthus spinosus</i>	Extracto metanólico	Ensayo <i>in vitro</i>	Inhibición de α -glucosidasa IC ₅₀ de 6.52 μ M/mL.	1.14E, 18E, 22E, 26E) - methyl nonacosanoate 22, 26 tetraenoate 2. β -sitosterol	(Mondal, Guria & Maity, 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Armenia casibirica</i>	Fración de un polisacárido crudo (APPS)	Actividad inhibitoria de α -glucosidasa <i>in vitro</i>	Fración APPS1-2 mostro una buen actividad con un IC_{50} de 6.06 mg/mL	Glycoconjugado 25.93 kDa. Formado de ramnosa, glucosa, manosa y galactosa, Rx relativa de 1,34: 2,01: 0,48: 0,35M.	(Cui, Gu, Wang, Ouyang & Wang, 2015)
<i>Bauhinia malabarica</i>	Extracto de hojas	Actividad inhibitoria de la α -glucosidasa vía Rx enzimática	Inhibición de α -glucosidasa IC_{50} de $745.08 \pm 11.15 \mu\text{g/mL}$		(Dej-Adisai & Pitakbut, 2015)
<i>Beta vulgaris</i>	Extracto acuoso 50 mg/kg	Ratones tratados con el extracto	Papel de acetil colina y GLP-1 en actividad secretora de insulina de <i>B. vulgaris</i> . Aumento captación de glucosa en músculo esqueléticos y la síntesis de glucógeno, papel en la actividad antihiper glucémico de <i>B. vulgaris</i>		(Kabir et al., 2015)
<i>Brassica oleracea</i>	Extracto metanólico	Conejos diabéticos inducidas con STZ	Sangre: Glucosa \downarrow , CT \downarrow , LDL-C \downarrow , HDL-C \uparrow		(Assad, Khan & Feroz, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Buddleja polystachya</i>	Extracto en acetato de etilo 500 mg/kg (i.p.).	Disminución de glucosa en ratón albino Swiss	Actividad antiinflamatoria Actividad hipoglucemiante	phenolicfattyacideste, 1'(4-hydroxyphenyl) ethanolester of docosanoic (1), uvaol (2), sakuranetin (3), kumatakenin (5), cirsimaritin (6), 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (7), oleanolicacid (8), herbacetin 3,7,8-trimethyl ether (9), ursolicacid (10), verbascoside (11), linarin (12), luteolin 7-O-β-D-glucoside (13), luteolin 7-(6»-caffeoyl)-O-β-D-glucopyranoside (14), luteolin (15), and 6-O-α-L-(4'-O-trans-cinnamoyl) rhamnopyranosyl-catalpo	(Al Ati et al., 2015)
<i>Bumelia sartorum</i>	Extracto acuoso	Ratones normoglicemicos	Sangre: Glucosa ↓ Tejido: SERCA ↓		(Ruela et al., 2013)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Extracto hexánico 200 y 400 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Sangre: Glucosa ↓, Insulina ↑ Índice de sensibilidad a la insulina ↑, CT ↓, TG ↓, LDL-C ↓, Peroxidación de lípidos ↓		(Gutierrez & Flores, 2014)
<i>Cassipouia puberrima</i>	Extracto de hojas	Actividad inhibitoria de la α -glucosidasa vía Rx Ez	Inhibición de α -glucosidasa IC ₅₀ 436.97 ± 9.44 μ g/mL		(Dej-Adisai & Pitakbut, 2015)
<i>Caralluma tuberculata</i>	Extractos metanólico, cloroformico y butanólico	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, Mejora tolerancia a glucosa Insulina ↑		(Abdel-Sattar, Abdallah, Kheir, Abdel-Naim & Shehata, 2013)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Castanea mollissima</i>	Extracto alcohólico al 90%	Ensayos biológicos	Disminución de complicaciones antidiabéticas	Kaempferol, kaempferol-3-O-[6"-O-(E)-p-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside, kaempferol-3-O-[6"-O-(E)-p-coumaroyl]- β -D-galactopyranoside, kaempferol-3-O-[2"-O-(E)-p-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside, kaempferol-3-O-[2"-6"-di-O-(E)-p-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside, kaempferol-3-O-[2"-6"-di-O-(E)-p-coumaroyl]- β -D-galactopyranoside, casuarinin, casuarinin castalagin	(L. Zhang et al., 2014)
<i>Caltharanthus roseus</i>	Compuesto	Actividad hipoglucemiente en células β -TC6 y C2C12	Vindogentianina \downarrow glucosa en β -TC6 y células C2C12 mediante la inducción de mayor captación de glucosa y la inhibición significativa <i>in vitro</i> PTP-1B. Ensayo de inhibición <i>in vitro</i> \downarrow de α -amilasa y α -glucosidasa	Vindogentianina, vindolina, vindolicina, vindolicina, vindolinina, perivina, serpentina	(Tiong et al., 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Centella asiatica</i>	Extracto de 1000 y 2000 mg/4 mL/Kg	Ensayo <i>in vitro</i> y rata hiperlipidémica inducidas con emulsión de lípidos	Inhibición lipasa, inhibición de α -glucosidasa Sangre: Glucosa ↓, TG ↓, CT ↓, ALT y AST: NS		(Supkamonseni, Thinkratok, Meksunyen & Srisawat, 2014)
<i>Cáiba pentandra</i>	Extractos acuoso y metanólico	Ensayos <i>in vitro</i>	Extracto Consumo de glucosa por el hígado ↑, DPPH EC ₅₀ 87.84 y 54.77 Peroxidación lipídica +		(Fofie et al., 2014)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Extracto acuoso	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Potencial antioxidante, efecto hipoglucémico, efecto hipolipidémico	procianidinas oligoméricas	(Im et al., 2014)
<i>Citrullus colocynthis</i>	Extractos etanólico, metanólico y acuoso de 10 a 500 mg/kg	Ratas diabéticas	Sangre: Glucosa ↓		(Shi, Karim, Wang, Zhao & Murtaza, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Chlorophytum borivilianum</i>	Extracto acuoso 250 y 500 mg/kg/d	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, HbA1c ↓ TG ↓, CT ↓, Insulina ↑ Peroxidación Lipídica ↑, SOD, catalasa y GPx ↓		(Giribabu, Kumar, Rekha, Muniandy & Salleh, 2014)
<i>Chrysobalanus icaco</i>	Extracto acuoso 100, 200, y 400mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con alloxan	Sangre: Glucosa ↓, Actividad antioxidante +	tanninos, flavonas, triterpenoides, esteroides, saponinas, alcaloides	(Barbosa et al., 2013)
<i>Coptis chinensis</i>	Extracto		Inhibición de α -glucosidasa	coptisina, epi berberina, jatrorrhizina, berberina, palmatina.	(H. Zhou et al., 2014)
<i>Coptis chinensis</i>	Extracto	Ensayo <i>in vitro</i>	Inhibición de α -glucosidasa IC ₅₀ 3.528 mg/mL	Coptisina, epiberberina, jatrorrhizina y berberina	(Ge et al., 2014)
<i>Cornus officinalis</i>	Extracto etanólico	Ratones diabéticos	Sangre: Glucosa ↓, inhibición de α -glucosidasa, alta actividad de captura de especies reactivas de oxígeno	loganina, morronisida, actidoursolico	(He et al., 2016)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Costus speciosus</i>	Extracto etanólico 20, 400 y 600 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Extracto 400 y 600 mg/kg Glucosa ↓, Insulina ↑, Glucocinasa ↑ (GK), Aldolasa ↑, Piruvato quinasa (PK) ↑, Succinato deshidrogenasa (SDH) ↑, Glucógeno sintasa ↑, Mayor nivel de expresión del receptor de la insulina A (IRA), GK, PK, SDH y proteína del transporte de la glucosa.		(Ali, Almaghrabi & Afffi, 2014)
<i>Cucumis prophetarum</i>	Extracto acuoso 0.02-0.1 mg/mL	Ensayo <i>in vitro</i>	Extracto. DPPHIC ₅₀ = 73 µg/mL, Radical superóxido IC ₅₀ = 101 µg/mL, α-amilasa IC ₅₀ = 20.6 µg/mL, α-glucosidasa IC ₅₀ = 73 µg/mL		(Gawli & Lakshmidevi, 2015)
<i>Daphniphyllum macropodium</i>	Compuesto	Ensayos <i>in vitro</i> y Ratas diabéticas inducidas con STZ	Induce diferenciación de preadipocitos 3T#-L1 de ratón, PPARγ↑, Expresión RNAm receptor × hepático↑ Sangre: Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓	1. 5,7-dihidroxi cromona	(Koo, Kwak & Kang, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Derris reticulata</i>	Extracto acuoso	Línea celular de <i>Rattus norvegicus</i> (rata) con diabetes inducida con alloxan	Extracto DPPH IC ₅₀ 12.7 ± 0.5 mg/mL, flavonoides 78,84 ± 0,01 mg GAE/g de extracto contenido catequina/g de extracto 54,72 ± 1,81. ABTS 515.05 ± 0,13 µg/mL, DPPH 239.85 ± 0,13 µg/mL FRAP 0.23 ± 0.05 µmol Fe ²⁺ /mg extracto seco α-glucosidase IC ₅₀ 917.29 ± 0.13 mg/mL	Terpenoides, flavonoides, saponinas y taninos	(Kumkrai, Weerantanapan & Chudapongse, 2015)
<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i>	Extracto acuoso	Ratas diabéticas inducidas con alloxan	Sangre: Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓, HDLc, VLDLc ↓ Tejido: SOD ↑, CAT ↑, GSH peroxidasa ↑, GSH reductasa ↑, G6PDH ↑		(Oloyede, Bello, Ajiboye & Salawu, 2015)
<i>Distylium racemosum</i>	Extracto metanólico	Actividad inhibitoria de la α-glucosidasa	Inhibición de α-glucosidasa IC ₅₀ de 22.6 ± 1.9 µg/mL.		(Prihantini, Tachibana & Itoh, 2014)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Dracaena cochinchinensis</i>	Resina roja	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Sangre Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓ Estrés oxidativo ↓, Actividad antiinflamatoria (IL-6, FNT-a y PCR)	Flavonoides	(Chen et al., 2013)
<i>Elaeocarpus sylhetris</i>	Extracto metanólico	Actividad inhibitoria de la α -glucosidasa	Extracto DPPH IC ₅₀ 12.7 ± 0.5 mg/mL, Poder reductor (491.1 ± 6.3 mg QE g(-1) extracto seco), Peróxido de hidrogeno (IC ₅₀ 65.6 ± 0.4 mg/mL, β -caroteno (IC ₅₀ 5.1 ± 1.9 mg/mL)	Contenido fenólico fue alto para ácido gallico, quercetina y rutina	(Prihantini et al., 2014)
<i>Epaltes divaricata</i>	Extracto de Acetato de Etilo	Actividad inhibitoria de la α -glucosidasa	Extracto Inhibición de α -glucosidasa IC ₅₀ de 525.20 ± 2.37 μ g/mL, DPPH IC ₅₀ 560 ± 2.02 mg/mL, ON IC ₅₀ 648.20 ± 2.09 mg/mL, SO ₂ ON, IC ₅₀ 361.14 ± 1.45 mg/mL	21 compuestos principalmente 2-butenamida, N-(4-fluorofenil)-3-metil transcinnamylglucosilano y tricolorocyclohexylsilano (36.86%).	(Glorybai, Kannan, Arasu, Al-Dhabi & Agastian, 2015)
<i>Forsydia hamiltonii</i>	Extracto metanólico 300 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con alloxan	Suero: Glucosa ↓ Extracto: actividad anti-lipoxi-genasa +		(Hayat et al., 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Ficus amplicissima</i>	Extracto metanólico 50 mg/kg, 100 mg/kg y 150 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓, Glucogeno hepático ↑, Peroxidación lipídica ↑		(Arunachalam & Parimelazhagan, 2013)
<i>Ficus deltoidea</i>	Extracto acuoso	Ensayos <i>in vitro</i>	Extracto: Inhibición de α-glucosidasa IC ₅₀ de 73.33 ± 4.99 µg/mL, Fenoles 121.62±4.86 mg/g de extracto		(Misbah, Aziz & Aminudin, 2013)
<i>Galega officinalis</i>	Extracto de la planta	Ratas diabéticas inducidas con STZ en ratas	Leucocitos: E.R.O. ↓ Sangre: SOD ↑, CAT ↑, GSH peroxidasa ↑		(Lupak et al., 2015)
<i>Ginkgo biloba</i>	Extracto metanólico hojas amarillas 13.8 mg/mL, y verdes 40 mg/mL	Actividad inhibitoria <i>in vitro</i> α-glucosidasa	Inhibición de α-glucosidasa IC ₅₀ de 13.6 y 13.4 µg/mL respectivamente	Ácido ginkgólico	(Sukito & Tachibana, 2014)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Glycine max</i>	Extracto de acetato de etilo	Actividad inhibitoria <i>in vitro</i> α -glucosidasa y ratones C57BL/6J diabéticos por dieta alta en grasa	Sangre: Glucosa↓, HbA1c↓, Insulina↓		(Kim et al, 2014)
<i>Gmelina arborea</i>	Extracto acuoso 250 y 500 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓ Peso corporal ↓ Consumo de alimento y agua ↓		(Kulkarni & Veeranjanyulu, 2013)
<i>Gouania iongapala</i>	Extracto metanólico 50, 100 y 150mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con alloxan	Suero: Glucosa ↓ 62.0, 74.8 y 75.0%, MDA ↓, SOD ↑		(Ezeja, Anaga & Asuzu, 2015)
<i>Gynura procumbens</i>	Extracto etanol-agua (95, 75, 50, 25 y 0%)	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓	Ácido clorogenico, rutina, astragalina kaempferol-3-O-rutinosido	(Algarini et al., 2013)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Hoslandia opposita</i>	Extracto oleoso 110 y 220 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con alloxan	Suero: Glucosa ↓ Tejido: Glucógeno hepático ↑arquitectura ligeramente distorsionada de células β de los islotes pancreáticos		(Akolade, Usman, Okereke & Muhammad, 2014)
<i>Impatiens balsamina</i>	Extracto etanólico del que se aislan 18 compuestos	Actividad antifibrosis hepática contra las células hepáticas murinas estrelladas (t-HSC/CI-6) y actividad antidiabética en contra de α-glucosidasa	Los compuestos 7, 8, 9 mostraron actividad inhibitoria sobre (t-HSC/CI-6) con IC ₅₀ de 42,12, 109, y 34,04 μg/mL, respectivamente. Los compuestos 4,7 (IC ₅₀ de 0, 72 μg/mL) 8,10,11, 17 y 18 inhibición de α-glucosidasa	Methyl 2-O-(4-hydroxybenzoyl)-4-O-β-D-glucopyranosyl-6hydroxyphenyl-lacetato, butoxy 2-O-(4 hydroxyben-zoyl)-4,6 dihydroxy-phenyl-lacetato. 6-O pcou-maroyl)-β-D-gluco-pyranosyl-2-O-(4-hydroxy-benzoyl)-4-O-β-Dglucopyra-nosyl-6 hydroxy-phenylacetato. Acido 4-O-β-Dglucopyra-nosyl-2,6 dihydroxy-phenyl-acetic, kaempferol, querce-tina, dihydromyri-cetina, myricetina	(Li et al., 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Ixeris gracilis</i>	Extracto metanólico al 80% (250-1000 mg/Kg)	Ratones normoglicémicos	Suero: Glucosa ↓, Mejora tolerancia a la glucosa Extracto: Radicales libres (IC ₅₀ 57.544 µg/mL), polifenoles (76.269 ± 0.204 mg GAE/g peso seco glicógeno hepático : SOD ↑, GSH peroxidasa ↑, Mejora los niveles de FNT alfa		(Syiem & Warri, 2015)
<i>Jatropha gossypifolia</i>	Extracto crudo	Diabetes mellitus tipo 2 en ratón	Suero: Glucosa ↓, Mejora tolerancia a la glucosa	Flavanona	(Granados, Balcazar, Guillén & Echeverri, 2015)
<i>Kalanchoe pinnata</i>	Fracción diclorometano 5 y 10 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, HbA1c ↓, Insulina ↓, PL ↓		(Patil, Dongare, Kulkarni, Joglekar & Arvindekar, 2013)
<i>Khaya senegalensis</i>	Extractos de acetato de etilo, etanol y agua	Ensayo <i>in vitro</i>	Inhibición de α-glucosidasa IC ₅₀ 2.89 ± 0.46 µg/mL Inhibición de α-amilasa IC ₅₀ 97.51 ± 5.72 µg/mL	cromonas, p-aminofenol y 3-etil-5- (3-etil- (3H) benzotiazol-2-ílidén) -2- (p-tolil vinilo-imino) -4-tiazoli-dinona	(Ibrahim, Koorbanally & Islam, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Merremia emarginata</i>	Extracto metanólico a 100, 200 y 400 mg/kg	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Sangre: Glucosa ↓, BUN ↓, CREAT ↓, Insulina ↑, Proteínas ↑, Hemoglo-bina ↑, HbA1C ↓ Extracto Hexoquinasa ↑, Fructosa 1-6 bifosfatasa ↓, Glucosa 6 fosfatasa ↓ Tejido: Regeneración de células β del páncreas.		(Gandhi & Sasikumar, 2012)
<i>Morus Alba</i>	Extracto 1g/kg/d	Ratas diabéticas con STZ	Sangre: Glucosa ↓, Insulina ↑ Extracto: Glucocinasa ↑		(Nazari, Hajizadeh, Mahmoodi, Mirzaei & Hassanshahi, 2013)
<i>Nerium oleander</i>	Extracto metanólico 50 y 200 mg/kg	Ratones diabéticos con alloxan	Suero: Glucosa ↓ (73.78%), Mejora tolerancia a la glucosa, CT ↓, TG ↓ Extracto: Peroxidación de lípidos ↓, Normalización del glicógeno hepático		(Dey et al., 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Nigella sativa</i>		Pacientes con diabetes tipo 2	Glucosa (180 ± 5.75 a 180 ± 5.59 en control vs 195 ± 6.57 a 172 ± 5.83 grupo con NS), HbA1c (8.2 ± 0.12 a 8.5 ± 0.14 control vs 8.6 ± 0.13 a 8.2 ± 0.14 en NS), TBARS (48.3 ± 6.89 a 52.9 ± 5.82 en control vs 54.1 ± 4.64 a 41.9 ± 3.16 en NS)		(Kaarabi et al., 2015)
<i>Ocimum gratissimum</i>	Fraciones: Og1-S (300 mg/kg), Og1-A (240 mg/kg) aOg1-B (80 mg/kg)	Ratones diabéticos con STZ	Fraciones redujeron la glicemia: 63%, 76% y 60% (en 120 min) respectivamente.	Acido L-caftarico, Acido L-chicorico, Eugenyl-β-D-glucopyranosido, Vicenina-2 (4)	(Casanova et al., 2014)
<i>Otostegia aucheri</i>	Extracto metanólico	Ratas diabéticas con STZ	Extracto DPPH (IC_{50} 2.23 μg/ml) Suero: Glucosa ↓		(Rashid, Murtaza, Khan & Mir, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Origanum vulgare</i>	Extracto metanólico	Ratones C57BL/6 diabéticos con STZ	Extracto Atenuación de respuesta proinflamatoria mediada por células T17 Incrementa una respuesta antiinflamatoria por células T2. Incrementa una Preservación de células β <i>in vitro</i> de la apoptosis bloqueando la caspasa	Ácido rosmarínico	(Vujicic et al., 2015)
<i>Otostegia integrifolia</i>	Extracto hidroalcohólico 100, 200 y 400 mg	Ratas Wistar diabéticas inducidas con STZ ((antidia-betes) y ratón Swiss albino (hipoglucemiantes))	Suero (antidiabetes): Glucosa ↓ (Extracto 100 y 200 mg/kg) Suero (hipoglucemiantes): Glucosa ↓ (Extracto 200 mg/kg)		(Shewamene, Abdelwuhab & Birhanu, 2015)
<i>Passiflora nitida</i>	Extracto hidroetanólico	Ensayo <i>in vitro</i> y ratones diabéticos con alloxan	Inhibición de α -glucosidasa IC ₅₀ 6.78 μ g/mL Inhibición de α glucosidasa IC ₅₀ de 93.36 μ g/mL, Glucosa ↓, CT ↓, TBARS ↓		(Montefusco-Pereira et al., 2013)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Penthorum chinense</i>	Extracto a dosis de 150 y 300 mg/kg/d	Ratas Wistar diabéticas inducidas con STZ	Suero: HbA1c ↓, TG ↓, CT ↓, LDL-C ↓, HDL-C ↑, Insulina ↑, Mejora la curva de tolerancia a la glucosa	Polifenoles: Pinocembrin-7-O-[4'',6''-hexahydroxydiphenoyl]-β-d-glucosa. Pinocembrin-7-O-[3''-O-galloyl-4'',6''-hexahydroxydiphenoyl]-β-d-glucosa. Thonningianina A	(Huang et al., 2015)
<i>Piper longum</i>	Extracto acuoso 200 mg/kg	Ratas Wistar diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, HbA1c ↓, TG ↓, CT ↓, LDL-C ↓, HDL-C ↑		(Nabi et al., 2013)
<i>Plicosepalus curviflorus</i>	Extracto y suspensión de nanopartículas	Ratas Wistardiabéticas inducidas con STZ	Suero (antidiabetes) Glucosa ↓, Resistencia a insulina ↓, Actividad antioxidante positiva		(Aldawsari, Hanafy, Labib & Badr, 2014)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Polygonatum odoratum</i>	Extracto de acetatoetil-éter-metanol-agua		Compuestos 2 y 4 presentaron una inhibición de α -glucosidasa IC_{50} de 2.3 y 2.7 μ g/ml respectivamente	N-cis-feruloyloctopamina (1); N-trans-p coumaroyloctopamina, N-trans-feruloyloctopamina, N-trans-p-coumaroyl-tyramina, N-trans-feruloyltyramina, (3R)-5,7-dihydroxyl-3-(2',4'-dihydroxyl-benzyl)-chroman-4-ona,(3R)-5,7-dihydroxyl-6-methyl-3-(4'-hydroxylbenzyl)-chroman-4-ona (7), (3R)-5,7-dihydroxyl-6-methyl-8-methoxyl-3-(4'hydroxylbenzyl)-chroman-4-ona, (3R)-5,7-dihydroxyl-6,8-dimethyl-3-(4'-hydroxylbenzyl)-chroman-4-ona	(Zhou et al., 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Portulaca oleracea</i>	Extracto	Células HepG2 y Ratones C57BL/6J diabéticas con STZ	Células: Incremento el consumo de glucosa extracelular Suero: Glucosa ↓, Mejora la CTG, Incrementa insulina ↑ (p<0.05) Incrementa actividad antioxidante (p<0.01)		(Gu et al, 2015)
<i>Phyllanthus amarus</i>	Extracto 200 y 400 mg/kg	Ratas diabéticas con alloxan	Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓	Flavonoides y compuestos fenólicos	(Adedapo & Ofuegbe, 2014)
<i>Pterocarpus marsipium</i>	Extracto etanólico 100 mg/kg	Ratas diabéticas con STZ	Suero: Glucosa ↓, Mejora la CTG ↓, Insulina ↑	Fenoles, C-glicosidos	(Mishra et al, 2013)
<i>Pueraria lobata</i>		Ratones diabéticos con STZ	Suero: Glucosa ↓, Insulina ↑, Participación de la proteína intrapancreática de sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) y factor de crecimiento de insulina-1 (IGF-1), mRNA de receptor de insulina esquelético muscular (InsR) y PPAR ↑	Puerarina	(Wu et al, 2013)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Rhododendron arboreum</i>	Extracto etanólico	Ratas normales y diabéticas con STZ	Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, HbA1c ↓, Creatinina ↓, Urea ↓, Insulina ↑, CT ↓, TG ↓, LDL ↓, VLDL ↓		(N. Verma, Amresh, Sahu, Rao & Singh, 2012)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Extracto acuoso 200 mg/kg	Ratas diabéticas con STZ	Suero (hipoglucemiante): AST ↓, ALT ↓, FA ↓, Albumina ↑, PT ↑		(Ramadan, Khalil, Danial, Alnahdi & Ayaz, 2013)
<i>Salacia chinensis</i>	Extracto Acuoso de 0.25 y 0.50%	Modelo de Diabetes tipo 2 en ratón	Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, HbA1c ↓ Extracto Inhibición de α glucosidasa (IC ₅₀ = 3.9-4.9 μM para maltasa)	Salacinol, Kotalanol, neokotalanol	(Morikawa et al., 2015)
<i>Sarandra glabra</i>	Polisacárido de la planta 150, 300 y 600 mg/kg	Ratones diabéticos inducidas con STZ	Inhibición de α glucosidasa con IC ₅₀ 87.06 ± 11.76 μg/mL Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓ Ácidos grasos libres ↓ Actividad hexoquinasa ↑, Actividad piruvato quinasa ↑		(W. Liu, Zheng, Zhang, Yao & Gao, 2014)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Scutellaria baicalensis</i>	Extracto	Inhibición de α -glucosidase <i>in vitro</i>	Inhibición de α -glucosidasa	Baicaléina, wogonina, chrysin, oroxylina	(Yang, Luo & Kong, 2015)
<i>Semecarpus amacardium</i>	Extracto etanólico 100, 200 y 400 mg	Ratas Long Evans diabéticas inducidas con alloxan (120 mg/kg)	Suero: AST ↓, ALT ↓, CT ↓, TG ↓, LDL ↓ Tejido: Glucogeno hepático ↑ Extracto DPPH IC ₅₀ 72.24 mg/mL	Esteroides, triterpe-noides, flavonoides, glucósidos, saponinas y taninos	(J. Wang et al., 2015)
<i>Senna surattensis</i>	Extracto etanólico	Modelo de rata con hemidiafragma y ensayos <i>in vitro</i>	Suero: Glucosa ↓ Extracto Maltasa IC ₅₀ 209.15 mg/mL, Sucrasa IC ₅₀ 366.44mg/mL, α -amilasa IC ₅₀ 123.95 mg/mL, Fenoles 98 mg de pirocatecol/mg		(Thilagam, Parimaladevi, Kumarappan & Mandal, 2013)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Sida cordata</i>	Extracto con acetato de etilo	Ratas diabéticas con alloxan	Suero: Glucosa ↓, CT ↓, TG ↓ Extracto TBARS ↑, H ₂ O ₂ ↑, Nitritos ↑, Glutation ↑		(Shah & Khan, 2014)
<i>Smallanthus sonchifolius</i>	Extracto acuoso 0.76 g/kg	Ratas diabéticas con STZ	Suero (hipoglucemiante): Glucosa, CT ↓, VLDL-C ↓, LDL-C ↓, TG ↓, ALT ↓, HDL, LDH, Urea y creatinina NS		(Oliveira, Braga & Fernandes, 2013)
<i>Smilax aristolochifolia</i>	Extracto y compuesto	Modelo animal	Suero: Glucosa ↓, TG ↓ Resistencia a la insulina ↓, Citocinas proinflamatorias ↓	N-trans-feruloyl tiramina	(Amaro et al., 2014)
<i>Stenochlaena palustris</i>	Extracto metanólico	Actividad inhibitoria de glucosidasa	Extracto DPPH IC ₅₀ 7.7 mg/mL Peróxido de hidro-geno (IC ₅₀ 838 mg/mL), FT correlación con actividad antioxidante (r = 0.76), AH correlación con actividad antiglicosidasa (r = 0.86)	Fenoles totales (FT) y ácido hydroxy-cinnámico (AH)	(Chai, Kwek, Ong & Wong 2015)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Sweria corymbosa</i>	Extracto de éter de petróleo y acetato de etilo a 50 mg/kg	Ratas diabéticas con STZ	Suero: Glucosa ↓, HbA1c ↓, ALT ↓, AST ↓, FA ↓, BUN, CREAT ↓, insulina ↑, CT, TG, VLDL-C ↓ y HDL-C ↑	1.- 1, 2, 8-trihidroxi-6-metoxi xantonas (1) 2.- 1, 2-dihidroxi-6-metoxi-xantonas 8-O-β-D-xilopiranosil (2) cts	(Mahendran et al., 2014)
<i>Sweria kouitchensis</i>	Extracto etanólico	Ratones normoglicémicos y estudios <i>in vitro</i>	Extracto Inhibición de α-glu-cosidasa, inhibición de α-amilasa, Secreción de insulina ↑		(Wan et al., 2013)
<i>Sweria kouitchensis</i>	Fracción butanólica	Ensayo <i>in vitro</i>	Compuestos 2, 4, 5, 6, 11, 12 y 13 Inhibición de α-glu-cosidasa (IC ₅₀ 126-451 μM)	Diez nuevos glicósidos de xantonas, Kouitchensidos (1-10)	(Wan et al., 2013)
<i>Symplocos cochinchinensis</i>	Extracto etanólico	Ensayos <i>in vitro</i>	Extracto Inhibición de α-glu-cosidasa (IC ₅₀ 82,07 ± 2,10 mg/mL), Captación de glucosa dependiente de insulina ↑, T ↓	β-sitosterol, glucósido de floreína 2, ácido oleanólico	(Antu et al., 2014)
<i>Telaria occidentalis</i>	Extracto acuoso	Ensayo <i>in vitro</i>	Extracto Inhibición de α-glu-cosidasa Inhibición de α-amilasa		(Oboh, Akinyemi & Ademiluyi, 2012)

Continúa

Continuación

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Terminalia chebula</i>	Ácido chebulagico	Adipocitos	Mejora de señalización PPAR, mejora adipogénesis, incrementa la expresión de GLUT4, Incrementa la secreción de adiponectina, incrementa la expresión de mRNA del gen diana de PPAR/C/EBP- α en adipocitos.	Ácido chebulagico	(Shyni et al., 2014)
<i>Terminalia paniculata</i>	Extracto acuoso	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, HbA1c ↓, AST ↓, ALT ↓, Creatinina ↓, Urea ↓ Hemoglobina ↑, Insulina ↑, PT ↑		(Ramachandran, Rajasekaran, & Manisenthilkumar, 2012)
<i>Trigonella foenum</i>	Extracto	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero (hipoglucemiante): Glucosa ↓, TG ↓, CT ↓, Insulina ↑		(Swaroop et al., 2014)

Planta	Tipo y dosis de extracto	Modelo experimental	Resultados (contra el control positivo de daño)	Compuestos aislados	Referencia
<i>Turbinaria ornata</i>	Extracto metanólico y extracto con acetona	Ensayos <i>in vitro</i>	α -amilasa (IC ₅₀ 250.9 g/mL), α -glucosidasa (535.6 g/mL), dipeptidil peptidasa-4 (55.2 mg/mL)	hentriacontane, z, z-6, 28-heptatriacontadien-2-ona, 8-heptadeceno y 1-heptacosanol	(Umnikrishnan, Suthindhiran & Jayasri, 2014)
<i>Vaccinium bracteatum</i>	Polisacárido	Ratas diabéticas inducidas con STZ	Suero: Glucosa ↓, Insulina ↑		(L. Wang et al., 2013)

Abreviaturas: STZ, streptozotocina; RNAm, ácido ribonucleico mensajero; FNT- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL, interleucina; SOD, superóxido dismutasa; GSH, glutatión; MDA, malondialdehído; BUN, nitrógeno de la urea; CREAT, creatinina; CAT, catalasa; DPPH, 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo; TG, triglicéridos; CT, colesterol total; HbA1C, hemoglobina glucosilada; LDH, lactato deshidrogenasa; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartatoaminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; LDL-C, lipoproteínas de baja densidad; HDL-C, lipoproteínas de alta densidad VLDL-C, lipoproteínas de muy baja densidad; PT, protinas totales; PL, perfil de lípidos G6PDH, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; H₂O₂, peróxido de hidrógeno; MPO, mieloperoxidasa; TBARS, especies reactivas de ácido tiobarbitúrico; H₂O₂, peróxido de hidrógeno; FT, fenoles totales; CTG, curva de tolerancia a la glucosa; GLP, péptido ligado a glucagón; SO radical superóxido; ON oxido nítrico; SERCA sarco/retículo endoplasmico Ca+2-ATP asa; N.S., no significativo, ↑ Incremento; ↓ disminución, Rx reacción.

Tabla 1. Plantas con actividad hipoglucemiante evaluadas en diferentes modelos experimentales

8.4. Conclusión

En la revisión realizada se encontró que los principales inductores de diabetes experimental fueron la estreptozotacina, el alloxan y una dieta alta en grasa, mientras que los controles farmacéuticos más utilizados fueron la glibenclamida y la metformina. Estos modelos de daño principalmente fueron realizados en animales de experimentación con ratas y ratones. Los principales mecanismos hipoglucemiantes encontrados en esta revisión fueron la inhibición de enzimas como la α -glucosidasa y α -amilasa; así como la reducción en los niveles de glucosa sérica, enzimas hepáticas, perfil de lípidos, insulina y glucógeno hepático fueron los parámetros con mayor frecuencia para evaluar la actividad de los extractos con potencial hipoglucemiante; además de la disminución de diversos mediadores de estrés oxidativo malondialdehído (MDA) y una restauración de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión reducido (GSH), glutatión peroxidasa (GPx) y actividad antioxidante a través del DPPH.

Los principales metabolitos secundarios reportados con actividad hipoglucemiante fueron: taninos, flavonas, triterpenoides, esteroides, saponinas y alcaloides entre otros.

Referencias

- Abdel-Sattar, E.A., Abdallah, H.M., Khedr, A., Abdel-Naim, A.B., & Shehata, I.A. (2013). Antihyperglycemic activity of *Caralluma tuberculata* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 111-117. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.060>
- Adedapo, A.A., & Ofuegbe, S.O. (2014). The evaluation of the hypoglycemic effect of soft drink leaf extract of *Phyllanthus amarus* (Euphorbiaceae) in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 25(1), 47-57. <http://doi.org/10.1515/jbcpp-2013-0033>
- Aftab-Hossain, M.A, Mostofa, M., Abdul-Awal M., Haque-Chowdhury, E., & Hasan-Sikder, M. (2014). and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with aqueous extracts of *Momordica charantia* (karela) fruits H istomorphological, 4(Suppl 2). [http://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60710-6](http://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60710-6)

- Agrawal, R., Sethiya, N.K., & Mishra, S.H. (2013). Antidiabetic activity of alkaloids of *Aerva lanata* roots on streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes in rats. *Pharmaceutical biology*, 51(5), 635-642. <http://doi.org/10.3109/13880209.2012.761244>
- Akolade, J.O., Usman, L.A., Okereke, O.E., & Muhammad, N.O. (2014). Antidiabetic potentials of essential oil extracted from the leaves of *Hoslundia opposita* Vahl. *Journal of Medicinal Food*, 17(10), 1122-1128. <http://doi.org/10.1089/jmf.2013.0118>
- Al Ati, H.Y., Fawzy, G.A., El Gamal, A.A., Khalil, A.T., El Din El Tahir, K., Abdel-Kader, M.S., & Gilani, A.-H. (2015). Phytochemical and biological evaluation of *Buddleja polystachya* growing in Saudi Arabia. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(4 Suppl), 1533-1540.
- Aldawsari, H.M., Hanafy, A., Labib, G.S., & Badr, J.M. (2014). Antihyperglycemic activities of extracts of the mistletoes *Plicosepalus acaciae* and *P. curviflorus* in comparison to their solid lipid nanoparticle suspension formulations. *Zeitschrift Fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 69(9-10), 391-398.
- Algariri, K., Meng, K.Y., Atangwho, I.J., Asmawi, M.Z., Sadikun, A., Murugaiyah, V. et al. (2013). Hypoglycemic and anti-hyperglycemic study of *Gynura procumbens* leaf extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 358-366. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60077-5](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60077-5)
- Ali, H.A., Almaghrabi, O.A., & Affi, M.E. (2014). Molecular mechanisms of anti-hyperglycemic effects of *Costus speciosus* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Medical Journal*, 35(12), 1501-1506.
- Amaro, C.A.B., Gonzalez-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Roman-Ramos, R., Aguilar-Santamaria, L., Tortoriello, J. et al. (2014). Hypoglycemic and hypotensive activity of a root extract of *Smilax aristolochiifolia*, standardized on N-trans-feruloyl-tyramine. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(8), 11366-11384. <http://doi.org/10.3390/molecules190811366>
- Antu, K.A., Riya, M.P., Mishra, A., Anilkumar, K.S., Chandrakanth, C.K., Tamrakar, A.K. et al. (2014). Antidiabetic property of *Symplocos cochinchinensis* is mediated by inhibition of alpha glucosidase and enhanced in-

- ulin sensitivity. *PloS One*, 9(9), e105829. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0105829>
- Arunachalam, K., & Parimelazhagan, T. (2013). Antidiabetic activity of *Ficus amplicissima* Smith. bark extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(2), 302-310. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.004>
- Ascaso, J.F. (2014). Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. *Medicina Clínica*, 143(03), 117-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.041>
- Assad, T., Khan, R.A., & Feroz, Z. (2014). Evaluation of hypoglycemic and hypolipidemic activity of methanol extract of *Brassica oleracea*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(9), 648-653. [http://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60099-6](http://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60099-6)
- Barbosa, A.P.O., Silveira, G.O., de Menezes, I.A. C., Rezende-Neto, J.M., Bitenfurt, J.L.C., Estavam, C.D.S. et al. (2013). Antidiabetic effect of the *Chrysobalanus icaco* L. aqueous extract in rats. *Journal of Medicinal Food*, 16(6), 538-543. <http://doi.org/10.1089/jmf.2012.0084>
- Bekir, J., Cazaux, S., Mars, M., & Bouajila, J. (2016). *In vitro* anti-cholinesterase and anti-hyperglycemic activities of flowers extracts from seven pomegranate varieties. *Industrial Crops and Products*, 81, 176-179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.11.066>
- Casanova, L.M., da Silva, D., Sola-Penna, M., de Magalhães-Camargo, L.M., de Moura-Celestrini, D., Tinoco, L.W. et al. (2014). Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring *in vivo* study. *Fitoterapia*, 93, 132-141. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.12.024>
- Chai, T.-T., Kwek, M.-T., Ong, H.-C., & Wong, F.-C. (2015). Water fraction of edible medicinal fern *Stenochlaena palustris* is a potent alpha-glucosidase inhibitor with concurrent antioxidant activity. *Food Chemistry*, 186, 26-31. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.099>
- Chen, F., Xiong, H., Wang, J., Ding, X., Shu, G., & Mei, Z. (2013). Antidiabetic effect of total flavonoids from *Sanguis draxonis* in type 2 diabetic rats.

- Journal of Ethnopharmacology*, 149(3), 729-736. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.07.035>
- Chen, J., Wu, Y., Zou, J., & Gao, K. (2016). α -Glucosidase inhibition and anti-hyperglycemic activity of flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* and the flavonoid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24, 1488-1494. <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.018>
- Cui, J., Gu, X., Wang, F., Ouyang, J., & Wang, J. (2015). Purification and structural characterization of an alpha-glucosidase inhibitory polysaccharide from apricot (*Armeniaca sibirica* L. Lam.) pulp. *Carbohydrate Polymers*, 121, 309-314. <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.065>
- Dehghan, H., Sarrafi, Y., & Salehi, P. (2016). Antioxidant and antidiabetic activities of 11 herbal plants from Hyrcania region, Iran. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(1), 179-188. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2015.06.010>
- Dej-Adisai, S., & Pitakbut, T. (2015). Determination of α -glucosidase inhibitory activity from selected Fabaceae plants. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 28, 1679-1683.
- Dey, P., Saha, M.R., Chowdhuri, S.R., Sen, A., Sarkar, M.P., Haldar, B. et al. (2015). Assessment of anti-diabetic activity of an ethnopharmacological plant *Nerium oleander* through alloxan induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 128-137. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.012>
- Esteve Ràfols, M. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100-112. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.011>
- Ezeja, M.I., Anaga, A.O., & Asuzu, I.U. (2015). Antidiabetic, antilipidemic, and antioxidant activities of *Gouania longipetala* methanol leaf extract in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(4), 605-614. <http://doi.org/10.3109/13880209.2014.935864>
- Fofe, C.K., Wansi, S.L., Nguelefack-Mbuyo, E.P., Atsamo, A.D., Watcho, P., Kamanyi, A. et al. (2014). *In vitro* anti-hyperglycemic and antioxidant properties of extracts from the stem bark of *Ceiba pentandra*. *Journal of Com-*

- plementary & Integrative Medicine*, 11(3), 185-193. <http://doi.org/10.1515/jcim-2014-0031>
- Gandhi, G.R., & Sasikumar, P. (2012). Antidiabetic effect of *Merremia emarginata* Burm. F. in streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(4), 281-286. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60023-9](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60023-9)
- Gawli, K., & Lakshmidēvi, N. (2015). Antidiabetic and antioxidant potency evaluation of different fractions obtained from *Cucumis prophetarum* fruit. *Pharmaceutical Biology*, 53(5), 689-694. <http://doi.org/10.3109/13880209.2014.937503>
- Ge, A., Bai, Y., Li, J., Liu, J., He, J., Liu, E. et al. (2014). An activity-integrated strategy involving ultra-high-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry and fraction collector for rapid screening and characterization of the alpha-glucosidase inhibitors in *Coptis chinensis* Franch. (Huanglian). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100, 79-87. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.025>
- Ghosh, S., & Rangan, L. (2015). Molecular docking and inhibition kinetics of alpha-glucosidase activity by labdane diterpenes isolated from tora seeds (*Alpinia nigra* B.L. Burtt.). *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(3), 1477-1489. <http://doi.org/10.1007/s12010-014-1366-4>
- Giribabu, N., Kumar, K.E., Rekha, S.S., Muniandy, S., & Salleh, N. (2014). *Chlorophytum borivilianum* root extract maintains near normal blood glucose, insulin and lipid profile levels and prevents oxidative stress in the pancreas of streptozotocin-induced adult male diabetic rats. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1172-1184. <http://doi.org/10.7150/ijms.9056>
- Glorybai, L., Kannan K.B., Arasu, M.V., Al-Dhabi, N.A., & Agastian, P. (2015). Some biological activities of *Epaltes divaricata* L. An *in vitro* study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 14, 18. <http://doi.org/10.1186/s12941-015-0074-4>
- Granados, S., Balcázar, N., Guillén, A., & Echeverri, F. (2015). Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L. *Molecules*, 20(4), 6181-6193. <http://doi.org/10.3390/molecules20046181>

- Gu, J.-F., Zheng, Z.-Y., Yuan, J.-R., Zhao, B.-J., Wang, C.-F., Zhang, L. et al. (2015). Comparison on hypoglycemic and antioxidant activities of the fresh and dried *Portulaca oleracea* L. in insulin-resistant HepG2 cells and streptozotocin-induced C57BL/6J diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 214-223. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.002>
- Gutierrez, R.M.P., & Flores, J.M.M. (2014). Effect of Chronic Administration of Hexane Extract of *Byrsonima Crassifolia* Seed on B-Cell and Pancreatic Oxidative Parameters in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 11(2), 231-236. <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v11i2.1>
- Hayat, M.M., Sarwar, S., Anjum, S., Uzair, M., Farhan-Rasheed, H.M., Jabeen, Q. et al. (2014). Anti-diabetic and spasmolytic potential of *Farsetia hamiltonii* Royle from Cholistan desert. *Journal of Ethnopharmacology*, 156, 347-352. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.038>
- He, K., Song, S., Zou, Z., Feng, M., Wang, D., Wang, Y. et al. (2016). The Hypoglycemic and Synergistic Effect of Loganin, Morroniside, and Ursolic Acid Isolated from the Fruits of *Cornus officinalis*. *Phytotherapy Research: PTR*, 30(2), 283-291. <http://doi.org/10.1002/ptr.5529>
- Holmes, M., Aydin, E., Jensen, J.M., & Williamson, G. (2015). Inhibition of human α -amylase by dietary polyphenols. *Journal of Functional Foods*, 19, 723-732. <http://doi.org/10.1016/j.jff.2015.10.003>
- Hu, X., Cheng, D., Wang, L., Li, S., Wang, Y., Li, K. et al. (2015). Evaluation of anti-hyperglycemic effect of *Actinidia kolomikta* (Maxim. etRur.) Maxim. root extract. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(3 Suppl), 1135-1140.
- Huang, D., Jiang, Y., Chen, W., Yao, F., Huang, G., & Sun, L. (2015). Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense*. *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 256-263. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.014>
- Hussin, F.R.M., Vitor, R.J.S., Joaquin, J.A.O., Clerigo, M.M., & Paano, A.M. C. (2016). Anti-hyperglycemic effects of aqueous *Lenzites betulina* extracts from the Philippines on the blood glucose levels of the ICR mice (*Mus mus-*

- culus). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(2), 155-158. <http://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.04.013>
- Ibrahim, M.A., Koorbanally, N.A., & Islam, M.S. (2014). Antioxidative activity and inhibition of key enzymes linked to type-2 diabetes (alpha-glucosidase and alpha-amylase) by *Khaya senegalensis*. *Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 64(3), 311-324. <http://doi.org/10.2478/acph-2014-0025>
- Im, K., Issac, A., Nm, J., Ninan, E., Maliakel, B., & Kuttan, R. (2014). Effects of the polyphenol content on the anti-diabetic activity of *Cinnamomum zeylanicum* extracts. *Food & Function*, 5(9), 2208-2220. <http://doi.org/10.1039/c4fo00130c>
- Janani, C., & Ranjitha Kumari, B.D. (2015). PPAR gamma gene - A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
- Juárez-Reyes, K., Brindis, F., Medina-Campos, O.N., Pedraza-Chaverri, J., Bye, R., Linares, E. et al. (2015). Hypoglycemic, antihyperglycemic, and antioxidant effects of the edible plant *Anoda cristata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 36-45. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.052>
- Kaatabi, H., Bamosa, A.O., Badar, A., Al-Elq, A., Abou-Hozaiifa, B., Lebda, F. et al. (2015). *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PloS One*, 10(2), e0113486. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0113486>
- Kabir, A.U., Samad, M. Bin, Ahmed, A., Jahan, M.R., Akhter, F., Tasnim, J. et al. (2015). Aqueous Fraction of *Beta vulgaris* Ameliorates Hyperglycemia in Diabetic Mice due to Enhanced Glucose Stimulated Insulin Secretion, Mediated by Acetylcholine and GLP-1, and Elevated Glucose Uptake via Increased Membrane Bound GLUT4 Transporters. *Plos One*, 10(2), e0116546. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0116546>
- Kazeem, M.I., Akanji, M.A., & Yakubu, M.T. (2015). Amelioration of pancreatic and renal derangements in streptozotocin-induced diabetic rats by polyphenol extracts of Ginger (*Zingiber officinale*) rhizome. *Pathophysiology*. <http://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.08.004>

- Kim, U.H., Yoon, J.H., Li, H., Kang, J.H., Ji, H.S., Park, K.H. et al. (2014). Pterocarpan-enriched soy leaf extract ameliorates insulin sensitivity and pancreatic β -cell proliferation in type 2 diabetic mice. *Molecules*, 19(11), 18493-18510. <http://doi.org/10.3390/molecules191118493>
- Koo, H.J., Kwak, J.H., & Kang, S.C. (2014). Anti-diabetic properties of *Daphniphyllum macropodum* fruit and its active compound. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 78(8), 1392-1401. <http://doi.org/10.1080/09168451.2014.923289>
- Kulkarni, Y.A., & Veeranjanyulu, A. (2013). Effects of *Gmelina arborea* extract on experimentally induced diabetes. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(8), 602-608. [http://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60104-2](http://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60104-2)
- Kumkrai, P., Weeranantanapan, O., & Chudapongse, N. (2015). Antioxidant, α -glucosidase inhibitory activity and sub-chronic toxicity of *Derris reticulata* extract: its antidiabetic potential. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1-10. <http://doi.org/10.1186/s12906-015-0552-4>
- Li, Q., Zhang, X., Cao, J., Guo, Z., Lou, Y., Ding, M., & Zhao, Y. (2015). Depside derivatives with anti-hepatic fibrosis and anti-diabetic activities from *Impatiens balsamina* L. flowers. *Fitoterapia*, 105, 234-239. <http://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.07.007>
- Liu, C., Wang, Y., Lu, H., & Chiang, W. (2014). Optimization of ultrasound-assisted extraction conditions for total phenols with anti-hyperglycemic activity from *Psidium guajava* leaves. *Process Biochemistry*, 4-8. <http://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.06.009>
- Liu, W., Zheng, Y., Zhang, Z., Yao, W., & Gao, X. (2014). Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of *Sarcandra glabra* polysaccharide in type 2 diabetic mice. *Food & Function*, 5(11), 2850-2860. <http://doi.org/10.1039/c4fo00430b>
- Lupak, M.I., Khokhla, M.R., Hachkova, G.Y., Kanyuka, O.P., Klymyshyn, N.I., Chajka, Y.P. et al. (2015). The alkaloid-free fraction from *Galega officinalis* extract prevents oxidative stress under experimental diabetes mellitus. *Ukrainian biochemical journal*, 87(4), 78-86. <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.04.078>

- Mahendran, G., Manoj, M., Muruges, E., Sathish-Kumar, R., Shanmughavel, P., Rajendra Prasad, K.J. et al. (2014). *In vivo* anti-diabetic, antioxidant and molecular docking studies of 1, 2, 8-trihydroxy-6-methoxy xanthone and 1, 2-dihydroxy-6-methoxyxanthone-8-O-beta-D-xylopyranosyl isolated from *Swertia corymbosa*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 21(11), 1237-1248. <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.06.011>
- Majouli, K., Hlila, M.B., Hamdi, A., Flamini, G., Jannet, H. Ben et al. (2015). Antioxidant activity and α -glucosidase inhibition by essential oils from *Hertia cheirifolia* (L.). *Industrial Crops & Products*, 82, 23-28. <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.015>
- Misbah, H., Aziz, A.A., & Aminudin, N. (2013). Antidiabetic and antioxidant properties of *Ficus deltoidea* fruit extracts and fractions. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 1-12. <http://doi.org/10.1186/1472-6882-13-118>
- Mishra, A., Srivastava, R., Srivastava, S. P., Gautam, S., Tamrakar, A. K., Maurya, R. et al. (2013). Antidiabetic activity of heart wood of *Pterocarpus marsupium* Roxb. and analysis of phytoconstituents. *Indian Journal of Experimental Biology*, 51(5), 363-374.
- Mondal, A., Guria, T., & Maity, T.K. (2015). A new ester of fatty acid from a methanol extract of the whole plant of *Amaranthus spinosus* and its α -glucosidase inhibitory activity. *Pharmaceutical Biology*, 53(4), 600-604. <http://doi.org/10.3109/13880209.2014.935863>
- Montefusco-Pereira, C.V., de Carvalho, M.J., de Araujo Boleti, A.P., Teixeira, L.S., Matos, H.R., & Lima, E.S. (2013). Antioxidant, anti-inflammatory, and hypoglycemic effects of the leaf extract from *Passiflora nitida* Kunth. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 170(6), 1367-1378. <http://doi.org/10.1007/s12010-013-0271-6>
- Morikawa, T., Akaki, J., Ninomiya, K., Kinouchi, E., Tanabe, G., Pongpiriyadacha, Y. et al. (2015). Salacinol and related analogs: New leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from the Thai traditional natural medicine *Salacia chinensis*. *Nutrients*, 7(3), 1480-1493. <http://doi.org/10.3390/nu7031480>

- Nabi, S.A., Kasetti, R.B., Sirasanagandla, S., Tilak, T.K., Kumar, M.V.J., & Rao, C. A. (2013). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Piper longum root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 37. <http://doi.org/10.1186/1472-6882-13-37>
- Nazari, M., Hajizadeh, M.R., Mahmoodi, M., Mirzaei, M.R., & Hassanshahi, G. (2013). The regulatory impacts of Morus Alba leaf extract on some enzymes involved in glucose metabolism pathways in diabetic rat liver. *Clinical Laboratory*, 59(5-6), 497-504.
- Oboh, G., Akinyemi, A.J., & Ademiluyi, A.O. (2012). Inhibition of alpha-amylase and alpha-glucosidase activities by ethanolic extract of Telfairia occidentalis (fluted pumpkin) leaf. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(9), 733-738. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60219-6](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60219-6)
- Oche, O., Sani, I., Chilaka, N.G., Samuel, N.U., & Samuel, A. (2014). Pancreatic islet regeneration and some liver biochemical parameters of leaf extracts of Vitex doniana in normal and streptozotocin-induced diabetic albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(14\)60220-3](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(14)60220-3)
- Oliveira, G.O., Braga, C.P., & Fernandes, A.A.H. (2013). Improvement of biochemical parameters in type 1 diabetic rats after the roots aqueous extract of yacon [Smallanthus sonchifolius (Poepp.& Endl.)] treatment. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 59, 256-260. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.050>
- Oloyede, H.O.B., Bello, T.O., Ajiboye, T.O., & Salawu, M.O. (2015). Antidiabetic and antidyslipidemic activities of aqueous leaf extract of Dioscoreophyllum cumminsii (Stapf) Diels in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 313-322. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.049>
- Ovalle-Magallanes, B., Medina-Campos, O.N., Pedraza-Chaverri, J., & Mata, R. (2015). Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of phytopreparations and limonoids from Swietenia humilis. *Phytochemistry*, 110, 111-119. <http://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.11.004>
- Patil, S.B., Dongare, V.R., Kulkarni, C.R., Joglekar, M.M., & Arvindekar, A.U. (2013). Antidiabetic activity of Kalanchoe pinnata in streptozotocin-induced

- diabetic rats by glucose independent insulin secretagogue action. *Pharmaceutical Biology*, 51(11), 1411-1418. <http://doi.org/10.3109/13880209.2013.794364>
- Pratap, R., Nishanth, S., Manju, S., Abdul, S., & Dileep, B.S. (2015). *In vitro* alpha-glucosidase inhibition, antioxidant, anticancer, and antimycobacterial properties of ethyl acetate extract of *Aegle tamilnadensis* Abdul Kader (Rutaceae) leaf. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(2), 1247-1261. <http://doi.org/10.1007/s12010-014-1335-y>
- Prihantini, A.I., Tachibana, S., & Itoh, K. (2014). Evaluation of antioxidant and alpha-glucosidase inhibitory activities of some subtropical plants. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 17(10), 1106-1114. <http://dx.doi.org/10.3923/pjbs.2014.1106.1114>
- Radenkovi, M., Stojanovi, M., & Prostran, M. (2016). Journal of Pharmacological and Toxicological Methods Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art, 78, 13-31. <http://doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.004>
- Ramachandran, S., Rajasekaran, A., & Manisenthilkumar, K.T. (2012). Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of aqueous extract of *Terminalia paniculata* bark in diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(4), 262-268. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60020-3](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60020-3)
- Ramadan, K.S., Khalil, O.A., Danial, E.N., Alnahdi, H.S., & Ayaz, N.O. (2013). Hypoglycemic and hepatoprotective activity of *Rosmarinus officinalis* extract in diabetic rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69(4), 779-783. <http://doi.org/10.1007/s13105-013-0253-8>
- Rashid, R., Murtaza, G., Khan, A.K., & Mir, S. (2014). Antioxidant and hypoglycemic effect of *Otostegia aucheri* methanolic extract in streptozotocin-induced diabetic male long-Evans rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(4), 631-635.
- Richard, A.J., Burris, T.P., Sanchez-Infantes, D., Wang, Y., Ribnicky, D.M., & Stephens, J.M. (2014). Artemisia extracts activate PPARgamma, promote adipogenesis, and enhance insulin sensitivity in adipose tissue of obese mice. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(7-8 Suppl), S31-6. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.013>

- Ruela, H.S., Sabino, K.C.C., Leal, I.C.R., Landeira-Fernandez, A.M., de Almeida, M.R.A., Rocha, T.S.M. et al. (2013). Hypoglycemic effect of *Bumelia sartorum* polyphenolic rich extracts. *Natural Product Communications*, 8(2), 207-210.
- Setyaningsih, I., Bintang, M., & Madina, N. (2015). Potentially Antihyperglycemic from Biomass and Phycocyanin of *Spirulina Fusiformis* Voronikhin by *in Vivo* Test. *Procedia Chemistry*, 14, 211-215. <http://doi.org/10.1016/j.proche.2015.03.030>
- Shah, N.A., & Khan, M.R. (2014). Antidiabetic effect of *Sida cordata* in alloxan induced diabetic rats. *BioMed Research International*, 2014, 671294. <http://doi.org/10.1155/2014/671294>
- Shewamene, Z., Abdelwuhab, M., & Birhanu, Z. (2015). Methanolic leaf extract of *Otostegia integrifolia* Benth reduces blood glucose levels in diabetic, glucose loaded and normal rodents. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1-7. <http://doi.org/10.1186/s12906-015-0535-5>
- Shi, C., Karim, S., Wang, C., Zhao, M., & Murtaza, G. (2014). A review on antidiabetic activity of *Citrullus colocynthis* Schrad. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(3), 363-367.
- Shyni, G.L., Kavitha, S., Indu, S., Arya, A. Das, Anusree, S.S., Vineetha, V.P. et al. (2014). Chebulagic acid from *Terminalia chebula* enhances insulin mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes via PPARgamma signaling pathway. *BioFactors (Oxford, England)*, 40(6), 646-657. <http://doi.org/10.1002/biof.1193>
- Singh, S., Jaiswal, N., Sharma, A., Fatima, S., Sharma, R., Rahuja, N. et al. (2011). A convenient synthesis of novel pyranosyl homo-C-nucleosides and their antidiabetic activities. *Carbohydrate Research*, 346(10), 1191-1201. <http://doi.org/10.1016/j.carres.2011.03.006>
- Sui, X., Zhang, Y., & Zhou, W. (2016). *In vitro* and *in silico* studies of the inhibition activity of anthocyanins against porcine pancreatic α -amylase. *Journal of Functional Foods*, 21, 50-57. <http://doi.org/10.1016/j.jff.2015.11.042>
- Sukito, A., & Tachibana, S. (2014). Potent alpha-glucosidase inhibitors isolated from *Ginkgo biloba* leaves. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 17(11), 1170-1178. <http://doi.org/10.3923/pjbs.2014.1170.1178>

- Supkamonseni, N., Thinkratok, A., Meksuriyen, D., & Srisawat, R. (2014). Hypo-lipidemic and hypoglycemic effects of *Centella asiatica* (L.) extract *in vitro* and *in vivo*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 52(10), 965-971.
- Swaroop, A., Bagchi, M., Kumar, P., Preuss, H.G., Tiwari, K., Marone, P.A., & Bagchi, D. (2014). Safety, efficacy and toxicological evaluation of a novel, patented anti-diabetic extract of *Trigonella Foenum-Graecum* seed extract (Fenfuro). *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(7), 495-503. <http://doi.org/10.3109/15376516.2014.943443>
- Syiem, D., & Warjri, P. (2015). Antidiabetic, antioxidant, and TNF-alpha lowering properties of extract of the traditionally used plant *Ixeris gracilis* in alloxan-induced diabetic mice. *Pharmaceutical Biology*, 53(4), 494-502. <http://doi.org/10.3109/13880209.2014.924151>
- Thilagam, E., Parimaladevi, B., Kumarappan, C., & Mandal, S.C. (2013). alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activity of *Senna surattensis*. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 6(1), 24-30. <http://doi.org/10.1016/j.jams.2012.10.005>
- Tiong, S.H., Looi, C.Y., Arya, A., Wong, W.F., Hazni, H., Mustafa, M.R. et al. (2015). Vindogentianine, a hypoglycemic alkaloid from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae). *Fitoterapia*, 102, 182-188. <http://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.01.019>
- Torres-Piedra, M., Ortiz-Andrade, R., Villalobos-Molina, R., Singh, N., Medina-franco, J.L., Webster, S.P. et al. (2010). A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin e nicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a potential antidiabetic agent acting via 11 b – Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition, 45, 2606-2612. <http://doi.org/10.1016/j.ej-mech.2010.02.049>
- Unnikrishnan, P.S., Suthindhiran, K., & Jayasri, M.A. (2014). Inhibitory potential of *turbinaria ornata* against key metabolic enzymes linked to diabetes. *BioMed Research International*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/783895>
- Urzêda, M.A., Marcussi, S., Silva Pereira, L.L., França, S.C., Pereira, A.M.S., Pereira, P.S. et al. (2013). Evaluation of the hypoglycemic properties of Ana-

- cardium humile aqueous extract. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/191080>
- Verma, N., Amresh, G., Sahu, P.K., Rao, C.V, & Singh, A.P. (2012). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of ethyl acetate fraction of *Rhododendron arboreum* Smith flowers in streptozotocin induced diabetic rats and its role in regulating carbohydrate metabolism. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(9), 696-701. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60212-3](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60212-3)
- Verma, P.R., Itankar, P.R., & Arora, S.K. (2013). Evaluation of antidiabetic antihyperlipidemic and pancreatic regeneration , potential of aerial parts of *Clitoria ternatea*. *Revista Brasileira de Farmacognosia - Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(5), 819-829. <http://doi.org/10.1590/S0102-695X2013000500015>
- Vujcic, M., Nikolic, I., Kontogianni, V.G., Saksida, T., Charisiadis, P., Orescanin-Dusic, Z. et al. (2015). Methanolic extract of *Origanum vulgare* ameliorates type 1 diabetes through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity. *The British Journal of Nutrition*, 113(5), 770-782. <http://doi.org/10.1017/S0007114514004048>
- Wan, L., Chen, C., Xiao, Z., Wang, Y., Min, Q., Yue, Y. et al. (2013). *In vitro* and *in vivo* anti-diabetic activity of *Swertia kouitchensis* extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(3), 622-630. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.052>
- Wang, J., Nie, Y., Li, Y., Hou, Y., Zhao, W., Deng, J. et al. (2015). Identification of target proteins of mangiferin in mice with acute lung injury using functionalized magnetic microspheres based on click chemistry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(45), 10013-10021. <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04439>
- Wang, L., Zhang, Y., Xu, M., Wang, Y., Cheng, S., Liebrecht, A. et al. (2013). Antidiabetic activity of *Vaccinium bracteatum* Thunb. leaves' polysaccharide in STZ-induced diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, 317-321. <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.07.028>
- Wu, K., Liang, T., Duan, X., Xu, L., Zhang, K., & Li, R. (2013). Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating metabolic function. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Publis-*

bed for the British Industrial Biological Research Association, 60, 341-347. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.077>

Yang, J.-R., Luo, J.-G., & Kong, L.-Y. (2015). Determination of alpha-glucosidase inhibitors from *Scutellaria baicalensis* using liquid chromatography with quadrupole time of flight tandem mass spectrometry coupled with centrifugal ultrafiltration. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(3), 208-214. [http://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30006-6](http://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30006-6)

Zaruwa, M.Z., Manosroi, A., Akihisa, T., Manosroi, W., Rangdaeng, S., & Manosroi, J. (2012). Hypoglycemic activity of the *Anisopus manni* NE Br. methanolic leaf extract in normal and alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 10(1), 37-46.

Zhang, J.-G., Liu, Q., Liu, Z.-L., Li, L., & Yi, L.-T. (2015). Antihyperglycemic activity of *Anoectochilus roxburghii* polysaccharose in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 180-185. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.050>

Zhang, L., Gao, H., Baba, M., Okada, Y., Okuyama, T., Wu, L. et al. (2014). Extracts and compounds with anti-diabetic complications and anti-cancer activity from *Castanea mollissima* Blume (Chinese chestnut). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1-9. <http://doi.org/10.1186/1472-6882-14-422>

Zhou, H., Jiang, T., Wang, Z., Ren, S., Zhao, X., Wu, W. et al. (2014). Screening for potential -alpha -Glucosidase inhibitors in *Coptis chinensis* franch extract using ultrafiltration LC-ESI-MSn. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(6 Suppl), 2007-2012.

Zhou, X., Liang, J., Zhang, Y., Zhao, H., Guo, Y., & Shi, S. (2015). Separation and purification of alpha-glucosidase inhibitors from *Polygonatum odoratum* by stepwise high-speed counter-current chromatography combined with Sephadex LH-20 chromatography target-guided by ultrafiltration-HPLC screening. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 985, 149-154. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.01.030>