



Efecto reductor del extracto acuoso de hojas de *Justicia spicigera* contra la hiperglicemia en ratones BALB/ C

Efecto reductor del extracto acuoso de las hojas de *Justicia spicigera* contra la hiperglicemia en ratones inducidos a diabetes

Lener Núñez-Tuesta^{1,2}, José Aranda-Ventura¹, Jorge Villacrés-Vallejo¹, German González-Aspajo¹.

¹ Instituto de Medicina Tradicional (IMET). Seguro Social de Salud. Iquitos-Perú.

² Facultad de Ciencia de la Salud programa académico de Tecnología Médica. Universidad Científica del Perú (UCP). Iquitos-Perú.

RESUMEN

Introducción: El uso de plantas, a través de la historia, han sido y son la base para tratar diversas enfermedades, entre ellas, la hiperglicemia y por consecuencia la diabetes. En la actualidad, investigadores se interesan en estudiar sus propiedades farmacológicas para control de los niveles de glucosa posprandial, que es fundamental en el tratamiento temprano de la diabetes. **Objetivos:** Evaluar el efecto hipoglicemiante *in vitro* e *in vivo* del extracto acuoso de *Justicia spicigera* Schltdl. **Materiales y métodos:** La capacidad inhibitoria *in vitro*, se evaluó con el método de inhibición de la enzima α -glucosidasa y el efecto reductor de la hiperglicemia *in vivo*, se realizó en un modelo de diabetes inducida y la prueba tolerancia oral a la glucosa (OTTG) en ratones Balb/C. **Resultados:** El extracto acuoso mostró tener efecto inhibitorio, con IC50 341.50 ± 25.52 μ g/ml en comparación con la droga control, acarbosa (IC50: 724.52 ± 19.36 μ g/ml). Por otro lado, el ensayo *in vivo* mostró que el efecto reductor de los niveles de glucosa con 126.44 ± 11.97 mg/dl de glucosa plasmática, de manera similar a lo obtenido con la droga acarbosa 107.21 ± 6.30 mg/dl, en comparación con el grupo hiperglicémico con 233.55 ± 7.77 mg/dl. La OTTG, a los 120 min, el extracto obtuvo 118.49 ± 13.05 mg/dl, similar a la droga de referencia (114.24 ± 5.69 mg/dl), en comparación al grupo diabético (231.95 ± 6.15 mg/dl). **Conclusiones:** Estos resultados revelan un significativo efecto inhibitorio sobre la actividad de la α -glucosidasa y una disminución de la glicemia post prandial, direccionadas a disminuir la absorción de los carbohidratos y controlar la hiperglicemia. Estos resultados respaldan el uso tradicional de esta especie como uso hipoglicemiante.

Palabras claves: Hiperglicemia, α -glucosidasa, Plantas Medicinales, Ratones.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud en su informe sobre la diabetes, calculó que en el año 2014, un total de 422 millones de personas padecían de diabetes y en el 2015 estimó que la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de decesos, adicionalmente, reportó que en el año 2012, ocurrieron 2.2 millones de muertes relacionados directamente con los altos niveles de glicemia¹. En el Perú, en el año 2017, el sistema de vigilancia epidemiológica del Perú, registro un total de 15 504 casos de diabetes, siendo la más predominante la diabetes tipo 2 (97%), por otro lado, en el primer semestre del 2018 se registraron 8098 casos de diabetes por los diferentes centros de salud². En 2019, El Ministerio de Salud del Perú, en su encuesta demográfica y de salud (ENDES), registró 3.9 casos de diabetes por cada 100 personas mayores de 15 años³. Las complicaciones de la diabetes, como la polineuropatía, pie diabético, nefropatía, retinopatía diabética, entre otras, que están asociadas a los altos niveles de glicemia son directamente

Información del artículo

Fecha de recibido
11 de octubre del 2022

Fecha de aprobado
14 de diciembre del 2022

Correspondencia
Jose Aranda
jarandaventura@gmail.com

Conflictos de interés
La autora declaran no tener conflicto de interés.

Contribuciones de autoría
La autora participó en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento
Autofinanciado

Citar como: Lener Núñez-Tuesta, José Aranda-Ventura, Jorge Villacrés-Vallejo, German González-Aspajo. Efecto reductor del extracto acuoso de hojas de *Justicia spicigera* contra la hiperglicemia en ratones BALB/ C. Rev Peru Med Integrativa. 2022; 7(4).

dependientes de los tratamientos con hipoglicemiantes y a los hábitos de las personas, siendo, la suma total de los casos de complicaciones más frecuente al rededor del 29.1%, por otro lado, el 71.9% de los nuevos casos presentan niveles de glucemia por encima de lo normal ($>129\text{mg/dL}$) poniendo en evidencia una insuficiencia en el control metabólico². Actualmente, es reconocido que el daño causado por la diabetes, se debe a un inadecuado control de los altos niveles de glucosa en la sangre (hiperglicemia)⁴, asimismo, una de las principales dianas en el control de la hiperglicemia postprandial es la inhibición de las enzimas que participan el proceso catalítico de los carbohidratos, como consecuencia, una reducción en la ingesta o un letargo en la digestión de carbohidratos se evidenciaría, dando como resultado en una disminución de los niveles de glucosa^{5,6}, sin embargo, los tratamientos utilizados en la actualidad para el control de la diabetes y la hiperglicemia presentan limitantes como la pérdida de eficacia y problemas gastrointestinales⁶. La enzima α -glucosidasa, encontrada en el intestino delgado, es una diana terapéutica para el control de la hiperglicemia, esta enzima hidroliza los oligosacáridos a monosacáridos como glucosa y fructuosa⁷.

El control de la hiperglicemia puede realizarse por drogas sintéticas o con el uso de plantas medicinales^{8,9}. Las acción de las plantas y su propiedades fitoquímicas han sido estudiadas en el control de la diabetes como insulino-trópicos sobre las células beta del páncreas¹⁰, la vías de señalización de la insulina en el hígado¹¹, en el tejido adiposo y músculo^{12,13}, sobre la absorción intestinal de la glucosa¹⁴⁻¹⁶ y la capacidad antioxidante y el estrés oxidativo causado por la hiperlipidemia^{17,18}.

A pesar de la gran biodiversidad de los productos naturales, la mayoría de ellas no han sido profundamente investigadas y aun son desconocidas¹⁹.

En este contexto es importante la investigación de nuevas alternativas terapéuticas que nos permita desarrollar nuevas drogas para el control de la hiperglicemia y la diabetes. Por lo que, este trabajo evaluó el efecto hipoglicemiante *in vitro* e *in vivo* del extracto acuoso de *Justicia spicigera*, de manera que se ponga en valor el uso tradicional de nuestras plantas medicinales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal y reactivos

Muestra de la especie, fueron recolectadas del jardín botánico del Instituto de Medicina Tradicional N° 205 (S 03°45'52.9"; W 073°16'21.9"). La enzima α -glucosidasa (α -Glu), el sustrato p-Nitrofenil- \pm -D-glucopiranosido (p-NGP)

y la acarbosa ($\geq 95\%$), carbonato de sodio ($\text{CNa}_2\text{O}_3 \geq 99.5\%$), buffer citrato, estreptozocina ($\geq 98\%$), fueron adquiridos de la compañía Sigma-aldrich.

Certificación de la especie vegetal

La identificación y certificación de la especie botánica fue realizada por el Herbarium Amazonense - AMAZ - Centro de Investigación de Recursos Naturales de la Universidad Nacional de Amazonía Peruana con número de voucher de espécimen (NV: 02963).

Preparación del extracto vegetal

Las hojas frescas de *J. spicigera*, fueron seleccionadas y lavadas con agua potable y seguidamente con agua destilada, posteriormente las muestras fueron cortadas para luego ser sometidas a un calentamiento constante a 70 °C en una proporción de 1/10 (1 kg de materia prima/10 L de agua) por un espacio de 3 horas. el preparado obtenido fue filtrado, a través de un colador de metal y un papel de filtro (tamaño del poro 20 micras ,150 mm de diámetro), luego fue Atomizado a una temperatura de 170 °C de entrada y 90 °C de salida, velocidad de succión de 5 rpm, por 3 horas y teniendo como micro encapsulante: gelatina BLOOM 275-280 al 0.5%.

Prueba de α -glucosidasa

Este método consiste en la hidrolisis enzimática del sustrato p-Nitrofenil- α -D-glucopiranosido (p-NGP) por acción de la enzima α -Glucosidasa (α -GLC) que libera unidades de p-nitrofenolato y α -D-glucosa. El ensayo de inhibición de α -glucosidasa se realizó según lo propuesto por Artanti et al. y Srianta et al., con algunas modificaciones. Se pipeteo en el tubo de ensayo para el estándar los siguientes volúmenes: 350 μl de buffer fosfato pH 6,8; 125 μl de p-Nitrofenil α -D-glucopiranosido; no lleva inhibidor o muestra; 25 μl de la enzima α -GLC; para el control droga que es acarbosa se utilizó los siguientes volúmenes: 300 μl de buffer fosfato pH 6,8; 125 μl de p-Nitrofenil α -D-glucopiranosido; 50 μl de acarbosa; 25 μl de la enzima α -GLC y fue medida a varias concentraciones (200, 1000 y 2000 $\mu\text{g/ml}$) ; para los extractos se utilizó: 300 μl de buffer fosfato pH 6,8; 125 μl de p-Nitrofenil α -D-glucopiranosido; 50 μl de acarbosa; 25 μl de la enzima α -Glucosidasa y fue medida a varias concentraciones (1, 10,100 y 1000 $\mu\text{g/ml}$). La reacción inició al agregar 25 μL de la enzima α -Glucosidasa seguidamente se incubo por 15 min. a 37°C. al terminar la incubación se detuvo la reacción adicionando 500 μl de solución de Carbonato de sodio (Na_2CO_3 200 mM) y la absorbancia del p-Nitrofenil α -D-glucopiranosido restante se midió en un espectofotometro a 400 nm. El porcentaje de inhibición de la α -glucosidasa fue calculada por la siguiente ecuación: $[1 - (B/A)] \times 100\%$; donde A es la absorbancia en ausencia de muestra, y B es la absorbancia en presencia de muestra. Los resultados de inhibición se expresan como la concentración inhibitoria media (IC_{50}), que es una medida de la eficacia de

un compuesto en la inhibición de la función bioquímica. La IC_{50} fue determinada usando el análisis Probit. La IC_{50} es la concentración del extracto o compuesto químico que inhibe el 50% de la actividad enzimática de la α -glucosidasa.

Prueba del efecto antihiperglucemiante

El ensayo se realizó con ratones cepa *Balb/c* machos, de 6-8 semanas de edad con peso corporal aproximado de 18-25 g, la temperatura de la sala de animales estuvo en 22°C (± 3 °C), humedad relativa de 50-60 % y con una iluminación artificial 12 horas luz y 12 horas de oscuridad y acceso de agua y alimento *ad libitum*. A los cuales se les administró el extracto atomizado de *Justicia spicigera* a 300 mg/kg p.c. durante 5 días, el grupo control positivo fue con estreptozotocina 200 mg/kg, control sano agua destilada y control droga negativo fue acarbosa a 100 mg/kg.

Inducción a diabetes mellitus tipo 2.

Se utilizó el modelo descrito por (Bae UJ. *et al.*, 2015) con leves modificaciones. La inducción de la diabetes se realizó vía intraperitoneal, con 200 mg/kg de peso de estreptozotocina (STZ) disuelta en 0.09 mol/L de buffer citrato a pH 4.

Ensayo del efecto terapéutico

Para evaluar el efecto terapéutico, el primer día se extrajo sangre de los ratones a fin de determinar su glicemia basal y posteriormente se administró STZ para generar diabetes tipo 2. Al quinto día, se extrajo sangre de los ratones con niveles de hiperglicemia inducida experimentalmente. A partir del sexto día se inició los tratamientos, oralmente a través de una sonda gástrica hasta el décimo día. Al onceavo día se extrajo (nuevamente) sangre de los ratones para determinar el efecto de los tratamientos.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Para realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa se administró vía oral 0.5 ml de glucosa anhidra en relación de 1g por kilogramo de peso corporal, posteriormente se midió la glucosa en sangre a las 15, 30, 60 y 120 minutos. Después de ello los ratones fueron sacrificados en una cámara con dióxido de carbono.

Análisis bioquímico

Los niveles de glucosa fueron medidos con el método GOD-PAP, descrito por Aranda et al., 2014.

Análisis y procesamiento de los datos

La información obtenida se incorporó a una base de datos a través del programa SPSS Versión 29.0, fueron expresados como media \pm desviación estándar. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo, entre los valores obtenidos de los tratamientos.

RESULTADOS

Inhibición de la enzima de alfa-glucosidasa

El resultado mostró el potencial inhibitorio del extracto acuoso de *J. spicigera* sobre la actividad de la enzima α -GLC obteniéndose un IC_{50} de 341,5 \pm 25,52 μ g/ml menor que el mostrado por la droga de referencia Acarbosa con IC_{50} de 724,52 \pm 19,36 μ g/ml.

Efecto Hipoglicemiante

La Tabla 01 muestra los resultados del extracto acuoso de *J. spicigera* del estudio *Terapéutico*. En el estudio *Terapéutico*, observamos que no existe diferencias significativas entre los niveles de glucosa plasmática en los diferentes grupos en el día 01, antes de la administración i.p. de estreptozotocina. Al día 05, los ratones mostraron un incremento significativo en los niveles de glucosa en los grupos ii, iii y iv. Al fin del ensayo, los grupos iii y iv, disminuyeron significativamente los niveles de glucosa con 126.44 \pm 11.97 y 107.21 \pm 6.30, respectivamente, en comparación con el grupo ii, 233.55 \pm 7.77.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa

El estudio terapéutico en la prueba OTTG, se muestra el efecto del extracto sobre el incremento de la glucosa postprandial en ratones inducidos con STZ, donde se muestra un incremento progresivo luego de la administración oral de glucosa anhidra, observándose el mayor incremento a los 15 y 30 min, disminuyendo progresivamente hacia los 120 min Tabla 2. Los resultados sugieren que el tratamiento con el extracto acuoso de hojas de *J. spicigera*, previene el

Tabla 1. Niveles de glucosa plasmática (mg/dl) de los diferentes grupos.

Grupos	Basala	Post inducción ^b	Fin del ensayo ^b
i. Sanos	97.38 \pm 2.80	92.35 \pm 10.90	85.85 \pm 9.74 ⁺
ii. Inducidos	105.04 \pm 10.97	228.01 \pm 13.04*	233.55 \pm 7.77*
iii. Justicia spicigera	105.60 \pm 14.97	239.68 \pm 9.15*	126.44 \pm 11.97 * ⁺
iv. Acarbosa	97.19 \pm 7.80	234.0 \pm 12.73*	107.21 \pm 6.30 * ⁺

Ensayo realizado por cinco unidades experimentales por grupo, se muestra la media \pm desviación estándar

* Diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al grupo Sanos.

+ Diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto al grupo inducidos.

^a. Anova no significativo; ^b. Anova significativo

Tabla 2. Test de tolerancia oral a la glucosa.

Grupos	Tiempo (min)				
	Basal	15	30	60	120
i. Sano	85.85 ± 9.74	83.07 ± 17.33	171.68 ± 8.42	148.52 ± 6.50	99.49 ± 16.27
ii. Inducidos	233.55 ± 7.77	235.78 ± 6.30	313.47 ± 22.14	285.82 ± 6.22	231.95 ± 6.15
iii. <i>J. spicigera</i>	126.44 ± 11.97	192.34 ± 35.64	297.47 ± 15.24	286.66 ± 7.65	118.49 ± 13.05
iv. Acarbosa	107.21 ± 6.30	207.55 ± 13.02	311.83 ± 5.42	280.12 ± 13.04	114.24 ± 5.69

Ensayo realizado por cinco unidades experimentales por grupo, se muestra la media ± desviación estándar

incremento de los niveles de glucosa en plasma, de manera semejante al efecto encontrado con la acarbosa.

Discusión

Se utilizó dos métodos para medir el efecto antidiabético *in vitro* e *in vivo* obteniendo resultados favorables en ambos métodos, en el estudio *in vitro* se utilizó la prueba de la inhibición de la α -GLC y en *in vivo* se evaluó el efecto terapéutico, donde primero se indujo a hiperglicemia, y posteriormente recibieron tratamientos.

Los resultados de la actividad inhibitoria de *J. spicigera* frente a la α -GLC, esta enzima ejerce su actividad en el intestino delgado, donde cataliza el paso final en el proceso digestivo de los carbohidratos, siendo una diana importante en el control de la glicemia.

Los resultados de la tabla 2 muestra la actividad del efecto terapéutico del extracto acuoso atomizado de *J. spicigera*, que presenta moderada actividad hipoglicemiante; y guardan relación con la revisión realizada por Teresa De Jesús, (México 2016), donde encontró estudios de actividad antidiabética con *J. spicigera*, y evidenció resultado semejante al antes mencionado. En la prueba de OTTG, se observa que la glucosa en todos los grupos aumenta gradualmente después de la administración de glucosa anhidra, y posteriormente observándose una recuperación a sus niveles normales hacia los 120 minutos. Sin embargo, el grupo inducido los niveles de glucosa se mantuvieron altos durante todos los tiempos evaluados, esto debido al efecto citotóxico de la estreptozotocina.

La actividad hipoglicemiante de *J. spicigera* puede estar relacionado a su alto contenido en flavonoides, donde se encuentra dos moléculas con relacionadas, la kaempferitrin y la antocianina. Los flavonoides se encuentran en diversas plantas, según la revisión de Bai L, (China 2019), tiene propiedades hipoglicemiantes y no solo esta actividad, sino también en el tratamiento de complicaciones diabéticas. El consumo de flavonoides está asociado a la disminución de la prevalencia de obesidad abdominal y obesidad en mujeres reportado por Sangah Shin, (Corea 2020) para la prevención

de diabetes tipo 2. Fufeng Chen (China 2013) en un estudio de flavonoides totales exhibió resultados de actividad hipoglicemiante significativa de ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina.

Ortiz-Andrade (México, 2012), encontró la molécula de Kaempferitrin en *J. spicigera*; Vishnu Prasad (India 2009) describe que esta molécula tiene acción inhibitoria de la translocación de GLUT4 (transportador de glucosa 4) estimulada por insulina y la absorción de glucosa en células 3T3-L1 (adipocitos), inhibiendo la activación del AKT (acoplamiento molecular). Generalmente GLUT4 se encuentra en compartimentos especializados y se transloca en la membrana en función de estímulos de la insulina, dado que la translocación es esencial para el transporte de la glucosa. También es posible que la kaempferitrin y la glucosa compita para interactuar con GLUT4 unidos a la membrana. Gonzales trujano (México, 2017) realizó un estudio demostrando el potencial de *J. spicigera* como posible anticonvulsivo.

El color del extracto de *J. spicigera* es de tonalidad azulada propio de las antocianinas que son pigmentos hidrosolubles, presentes en las vacuolas de las células vegetales que otorgan el color rojo y púrpura o azul visible para el ojo humano. Referente a la actividad biológica de las antocianinas (Miyazawa *et al.* 1999) en Garzón (Colombia, 2008) mencionó que, durante el paso del tracto digestivo al torrente sanguíneo de los mamíferos, las antocianinas permanecen intactas y ejercen efectos terapéuticos como antidiabéticos, antiinflamatorio, antitumoral, anticancerígeno, reducción de enfermedades coronarias y mejoramiento de la agudeza visual y comportamiento cognitivo. Los efectos de las antocianinas están relacionados con su alta actividad antioxidante. En cuanto a la actividad anticancerígena Chang Y. (Taiwán 2005) reportaron muerte celular apoptótica inducida por extractos ricos en antocianinas en células de leucemia premitocítica humana.

Conclusión

En este estudio se evaluó el efecto antidiabético del extracto acuoso atomizado de *J. spicigera*. *In vitro* e *In vivo* sobre la inhibición de la α -GLC y el modelo murino inducido por estreptozotocina y se determinó que en ambos estudios el extracto vegetal atomizado presentó actividad antidiabética.

En el estudio de la inhibición de la α -GLC el extracto de *J. spicigera* (IC50: 341,50 \pm 25,52 μ g/ml) tuvo mejores resultados que el control droga acarboxa (IC50: 724,52 \pm 19,36 μ g/ml).

En el ensayo del tratamiento preventivo de *J. spicigera* se observó que no tiene efecto hipoglicemiente, los niveles de glucosa se mantuvieron elevados (hiperglicemia).

En el ensayo terapéutico la dosis de 300 mg/kg pc del extracto acuoso de *J. spicigera* mostro actividad hipoglicemiente al día 11 (fin del ensayo). En el presente estudio demostró que el extracto acuoso atomizado de *J. spicigera* posee actividad hipoglicemiente y debería ser considerado como producto herbario para tratar diabetes mellitus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>.
- Revilla L. Situación epidemiológica de la diabetes al semestre de 2018. Boletín Epidemiológico del Perú. 2018;27 (36): 837-840.
- Minsa: Cuatro de cada cien peruanos mayores de 15 años padecen diabetes en el Perú [consultado el 14 de junio 2022] disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/314367-minsa-cuatro-de-cada-cien-peruanos-mayores-de-15-anos-padecen-diabetes-en-el-peru>.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Am J Cardiol [Internet]. 2011;108(3SUPPL.):3B–24B. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.013>
- Beejmohun V, Peytavy-Izard M, Mignon C, Muscente-Paque D, Deplanque X, Ripoll C, et al. Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: Alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. BMC Complement Altern Med. 2014;14(1):1–11. Available form: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-351>.
- Giordani MA, Collicchio TCM, Ascêncio SD, De Oliveira Martins DT, Balogun SO, Bieski IGC, et al. Hydroethanolic extract of the inner stem bark of *Cedrela odorata* has low toxicity and reduces hyperglycemia induced by an overload of sucrose and glucose. J Ethnopharmacol [Internet]. 2015;162:352–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.059>
- Teng H, Chen L. α -Glucosidase and α -amylase inhibitors from seed oil: A review of liposoluble substance to treat diabetes. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(16):3438–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1129309>.
- Prabhakar PK, Doble M. A target based therapeutic approach towards diabetes mellitus using medicinal plants. Current Diabetes Reviews. 2008; 4(4):291–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/157339908786241124>.
- Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(4):1277–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1277>.
- Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. Chem Biol Interact [Internet]. 2010;188(3):643–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.026>
- Baviloni PD, dos Santos MP, Aiko GM, de Lima Reis SR, Latorraca MQ, da Silva VC, et al. Mechanism of anti-hyperglycemic action of *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae): Investigation in peripheral tissues. J Ethnopharmacol. 2010;131(1):135–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.015>.
- Kim B, Ku CS, Pham TX, Park Y, Martin DA, Xie L, et al. *Aronia melanocarpa* (chokeberry) polyphenol-rich extract improves antioxidant function and reduces total plasma cholesterol in apolipoprotein E knockout mice. Nutr Res [Internet]. 2013;33(5):406–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.03.001>
- Yoon S-A, Kang S-I, Shin H-S, Kang S-W, Kim J-H, Ko H-C, et al. p-Coumaric acid modulates glucose and lipid metabolism via AMP-activated protein kinase in L6 skeletal muscle cells. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2013;432(4):553–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485470>
- Alzaid F, Cheung HM, Preedy VR, Sharp PA. Regulation of glucose transporter expression in human intestinal Caco-2 cells following exposure to an anthocyanin-rich berry extract. PLoS One. 2013;8(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078932>.
- Goto T, Horita M, Nagai H, Nagatomo A, Nishida N, Matsuura Y, et al. Tiliroside, a glycosidic flavonoid, inhibits carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract. Mol Nutr Food Res. 2012;56(3):435–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201100458>.
- Manzano S, Williamson G. Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco-2 cells. Mol Nutr Food Res. 2010;54(12):1773–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201000019>.
- Naik SR, Niture NT, Ansari AA, Shah PD. Anti-diabetic activity of embelin: Involvement of cellular inflammatory

- mediators, oxidative stress and other biomarkers. *Phyto-medicine* [Internet]. 2013;20(10):797–804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.03.003>
18. Ahmed D, Kumar V, Verma A, Gupta PS, Kumar H, Dhingra V, et al. Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of *Albizia Lebbeck* Benth. stem bark (ALEX) on streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-243>.
 19. Nguta JM, Appiah-Opong R, Nyarko AK, Yeboah-Manu D, Addo PG, Otchere I, Kissi-Twum A. Antimycobacterial and cytotoxic activity of selected medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol*. 2016 Apr 22;182:10-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.010>.
 20. Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R, Delgado H. Efecto de los extractos de *Geranium ayavacense* W. (Pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(2):261-6.
 21. Mora, Teresa & Delgado, Silvia & Padilla-Raygoza, Nicolas & Martínez, Maria & Olalde, Gloria & Robles-Bermúdez, Agustín & López, Mariano. (2016). Propiedades hipoglucemiantes de la especie *Justicia spicigera* Schlechtendal (Scrophulariales: Acanthaceae).. *Métodos en Ecología y Sistemática*. 11. 24-33.
 22. Bae UJ, Park SH, Jung SY, Park BH, Chae SW. Hypoglycemic effects of aqueous persimmon leaf extract in a murine model of diabetes. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):2547-54. doi: 10.3892/mmr.2015.3766. Epub 2015 May 8. PMID: 25955179; PMCID: PMC4464271.
 23. Ortiz-Andrade, Rolffy & Cabañas-Wuan, Angel & Arana-Argáez, Víctor & Alonso-Castro, Angel & Zapata, Rocio & Salazar-Olivo, Luis & Dominguez, Fabiola & Chávez, Marco & Carranza Alvarez, Candy & García-Carrancá, Alejandro. (2012). Antidiabetic effects of *Justicia spicigera* Schltldl (Acanthaceae). *Journal of ethnopharmacology*. 143. 455-62. 10.1016/j.jep.2012.06.043.
 24. González-Trujano ME, Domínguez F, Pérez-Ortega G, et al. *Justicia spicigera* Schltldl. and kaempferitrin as potential anticonvulsant natural products. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:240-248. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.075
 25. GARZÓN, GLORIA ASTRID, LAS ANTOCIANINAS COMO COLORANTES NATURALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS: REVISIÓN. *Acta Biológica Colombiana* [Internet]. 2008; 13 (3): 27-36. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=319028004002>
 26. CHANG, Y., HUANG, H., HSU, J., YANG, S. y WANG, C. (2005). Muerte celular apoptótica inducida por extracto rico en antocianinas en células de leucemia promielocítica humana. *Toxicología y farmacología aplicada*, 205 (3), 201–212. doi: 10.1016 / j.taap.2004.10.014