



Efecto antidiabético de los extractos liofilizados de *Guazuma ulmifolia* Lam., *Dracontium lorentense* Krause, *Physalis angulata* L, y *Handroanthus obscurus* (Bureau & K. Schum) Mattos, mediante la inhibición *in vitro* de la alfa α -glucosidasa

Antidiabetic effect of freeze-dried extracts of *Guazuma ulmifolia* Lam, *Dracontium lorentense* Krause, *Physalis angulata* L, and *Handroanthus obscurus* (Bureau & K. Schum) Mattos, through *in vitro* inhibition of alpha α -glucosidase

Tatiana Ayarza Contreras¹, José Aranda-Ventura², Jorge Villacrés Vallejo^{2,3}, Lener Núñez Tuesta², Germán González-Aspajo²

¹ Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela de Farmacia y Bioquímica. Iquitos, Perú.

² Seguro Social de Salud, Instituto de Medicina Tradicional. Iquitos, Perú.

³ Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Facultad de Agronomía, Iquitos, Perú.

Recibido: 20/1/2020 Aprobado: 4/2/2020

RESUMEN

La etnomedicina es una disciplina idónea para elegir especies vegetales con el fin de ser estudiadas farmacológicamente; las cuatro especies seleccionadas para el presente estudio se usan como hipoglucemiantes en la medicina tradicional de la Amazonía peruana.

Objetivos. Estudiar la capacidad inhibitoria *in vitro* de los extractos de cuatro plantas de uso tradicional, sobre la actividad de la α -glucosidasa, una enzima importante involucrada en la regulación de la glicemia. **Materiales y métodos.** Mediante el ensayo de inhibición de la enzima α -glucosidasa se evaluaron diferentes concentraciones de cada extracto para determinar la concentración inhibitoria media (IC50) y compararlos con la droga control acarbose. **Resultados.** El extracto acuoso liofilizado de *Guazuma ulmifolia* mostró un efecto inhibitorio (IC50 :13,49±3,65 μ g/mL), al compararlo con la droga control, acarbose (IC50: 858,67±29,73 μ g/mL) y los otros extractos. **Conclusiones.** Los resultados sugieren que la actividad antidiabética de la *Guazuma ulmifolia* estaría mediada por la inhibición de la α -glucosidasa, lo que implicaría su potencial en la reducción de la glucosa posprandial.

Palabras clave: Alfa-glucosidasas; Hiperglicemia; Diabetes mellitus tipo 2; Medicina tradicional; Plantas medicinales (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Ethnomedicine is an ideal discipline for choosing plant species to be studied pharmacologically; the four species selected for this study are used as hypoglycemics in the traditional medicine of the Peruvian Amazon. **Objectives.** To study the inhibitory capacity *in vitro* of the extracts of four plants of traditional use, on the activity of α -glucosidase, an important enzyme involved in the regulation of glycemia. **Materials and methods.** Using the inhibition test of the enzyme α -glucosidase, different concentrations of each extract were evaluated to determine the average inhibitory concentration (IC50) and to compare them with the control drug acarbose. **Results.** The freeze-dried aqueous extract of *Guazuma ulmifolia* showed a significant inhibitory effect (IC50:13,49±3,65 μ g/mL) when compared with the control drug, acarbose (IC50: 858,67±29,73 μ g/mL), and the other extracts. **Conclusions.** The results suggest that the antidiabetic activity of *Guazuma ulmifolia* would be mediated by the inhibition of α -glucosidase, which would imply its potential in the reduction of postprandial glucose.

Keywords: Alpha-glucosidasas; Hyperglycemia; Diabetes mellitus type; Medicine, traditional; plants, medicinal (Source: MeSH).

Información del artículo

Correspondencia

Germán González Aspajo
Psje. San Lorenzo 205, Punchana,
Cusco, Perú.
+51 988 103 137; +51 65 26 56 69
gergonza.a@gmail.com; german.
gonzalez@essalud.gob.pe

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del artículo.

Fuente de financiamiento

Este estudio fue financiado por el Instituto de Medicina Tradicional.

Citar como: Ayarza Contreras T, Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, Núñez Tuesta L, González-Aspajo G. Efecto antidiabético de los extractos liofilizados de *Guazuma ulmifolia* Lam., *Dracontium lorentense* Krause, *Physalis angulata* L, y *Handroanthus obscurus* (Bureau & Schum) Mattos, mediante la inhibición *in vitro* de la α -glucosidasa Rev Peru Med Integrativa. 2020; 5(1):05-11

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se manifiesta cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no usa eficientemente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia que, con el tiempo, daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos ⁽¹⁾. Esta enfermedad se clasifica en diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 (DM2) y en prediabetes, según la American Diabetes Association- ADA ⁽²⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de la diabetes en adultos ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. Se estima que en el 2016 la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes ⁽¹⁾. Los últimos datos indican que más de 600 millones de personas contraerán DM2 en el mundo para el año 2045, una cifra que se vería igualada aproximadamente por la prediabetes ⁽²⁾. En el 2019, una revisión sistemática sobre DM2 en el Perú, concluyó que la prevalencia de diabetes ha aumentado y se registran aproximadamente dos casos por cada cien personas al año ⁽³⁾. Según el reporte epidemiológico de la DM2 del 2018, en el Perú, el 71,9% de los nuevos casos presentan niveles de glicemia ≥ 130 mg/dL, y entre los casos prevalentes el 65,3% presenta niveles ≥ 130 mg/dL; en ambos casos se evidencia un insuficiente control metabólico ⁽⁴⁾.

El plan de tratamiento establecido para esta enfermedad incluyen medidas no farmacológicas, como los estilos de vida saludable (dieta y ejercicio), y/o el tratamiento farmacológico hipoglucemiante tales como: a) sensibilizadores a la insulina (metformina, pioglitazona); b) estimuladores de la liberación de insulina (insulina, sulfonilureas, meglitinidas); c) miméticos de las incretinas (agonistas del receptor GLP-1 e inhibidores de la DPP4); d) inhibidores de la glucosa intestinal (acarbosa), y e) inhibidores de la reabsorción renal de glucosa (inhibidores del SGLT2) ⁽²⁾. A pesar de los grandes avances preventivos y terapéuticos, esta enfermedad sigue en aumento.

La OMS mantiene el interés en el campo de las plantas y la medicina tradicional, lo cual se expresa en la Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2014-2023. En dicho documento la OMS pone entre sus objetivos prestar apoyo a los estados miembros a fin de que «Promuevan la utilización segura y eficaz de la Medicina Tradicional y Complementaria, a través de la reglamentación y la investigación, así como mediante la incorporación de productos, profesionales y prácticas en los sistemas de salud, según proceda» ⁽⁵⁾. Por otro lado, según EsSalud, en el Boletín N.º 2 sobre Prioridades de Investigación en Salud 2017-2018-IETSI, se reportó que la diabetes *mellitus* ocupa el segundo lugar ⁽⁶⁾.

Existen revisiones que reportan el efecto antidiabético y/o hipoglucemiante de diferentes especies vegetales de otros países, en varios tipos de diseño, tanto *in vitro* como *in vivo* ⁽⁷⁾; otras revisiones reportan el cribado de componentes de plantas medicinales como inhibidores potenciales de la α -glucosidasa, lo cual permite evaluar el efecto antidiabético *in vitro* ^(8,9); en ese aspecto, el Instituto de Medicina Tradicional (IMET)-EsSalud reportó que la especie *Juglans neotropica* (nogal peruano) inhibe la α -glucosidasa ⁽¹⁰⁾. El IMET- EsSalud, en Iquitos-Loreto, tiene como una de sus líneas de investigación los estudios preclínicos de especies vegetales con potencial efecto antidiabético, a través de ensayos *in vitro* e *in vivo*, con la finalidad de desarrollar una medicina herbal eficaz y segura que complemente los tratamientos convencionales. En ese sentido, el IMET-EsSalud realizó la evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa de cuatro especies vegetales que tienen reportes de uso tradicional en el Perú, como *Guazuma ulmifolia* Lam ⁽¹¹⁾, *Dracontium lorentense* Krause ⁽¹²⁾, *Physalis angulata* L ⁽¹³⁾, y *Handroanthus obscurus* (Bureau & K. Schum) Mattos ⁽¹⁴⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal y reactivos

Se usó la corteza de *Handroanthus obscurus*, el cormo (una forma de tallo) de *Dracontium lorentense*, las hojas de *Guazuma ulmifolia* y los frutos de *Physalis angulata*, los cuales fueron recolectados del jardín botánico del IMET – EsSalud, Iquitos- Loreto; su georreferencia es 18M 0691839- 9583738. Los reactivos usados fueron la enzima α -glucosidasa (α -Glu), el sustrato p-Nitrofenil- α -D-glucopiranosido (p-NGP) y la acarbosa (>99%), los cuales fueron adquiridos en la compañía Sigma-Aldrich Inc., USA.

Certificación de la especie vegetal

La identificación taxonómica 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 (NV) de espécimen : *Guazuma ulmifolia* Lam. (42450) pertenece a la familia Malvaceae; *Dracontium lorentense* Krause (41691) pertenece a la familia Araceae; *Physalis angulata* L (33677) pertenece a la familia Solanaceae; y *Handroanthus obscurus* (Bureau & Schum) Mattos (41694) pertenece a la familia Bignoniaceae. Sus nombres comunes son bolaina negra, jergón sacha, bolsa mullaca y tahuari oscuro, respectivamente. Cabe señalar que la especie *Dracontium lorentense* Krause, también se le conoce con este nombre científico *Dracontium spruceanum* (Schott), y la especie *Handroanthus obscurus* (Bureau & K. Schum) Mattos antes tenía el nombre científico de *Tabebuia obscura* (Bureau & Schumann) Sandwith.



Figura 1. *Guazuma ulmifolia* Lam. (NV: 42450)

Preparación del extracto vegetal

La corteza de *Handroanthus obscurus*, los cormos de *Dracontium lorentense*, las hojas de *Guazuma ulmifolia* fueron lavadas, picadas en fragmentos pequeños y secadas a una temperatura entre 37 a 40 °C en un ambiente con deshumidificador durante cinco días. Los fragmentos de cada especie fueron pulverizados y guardados en frascos ámbar de tapa ancha en refrigeración a 5 °C; mientras que el extracto de los frutos de *Physalis angulata*, obtenido en un equipo extractor, fue deshidratado en un horno a 40 °C hasta obtener un polvo que fue guardado en frasco ámbar a 5 °C. A partir de los polvos se procedió a la elaboración del extracto acuoso utilizando 50 g de material vegetal disuelto en 500 mL de agua destilada y calentada a 70 °C durante 3 h; luego, se filtró y concentró lo obtenido en un equipo rotavapor a 50 °C y 50 rpm. Finalmente, la solución concentrada fue congelada a -20 °C para luego pasar al equipo liofilizador Labotec®, de donde se obtuvo un polvo fino, el cual se denominó extracto acuoso liofilizado; este producto fue almacenado en frascos de vidrio con tapa hermética en refrigeración a 4-5 °C. Este



Figura 2. *Handroanthus obscurus* (Bureau & K. Schum.) Mattos (NV: 41694)

proceso se realizó en el Laboratorio de Farmacognosia del IMET-EsSalud.

Prueba de α -glucosidasa

Este método consiste en la hidrólisis 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.* (15,16), con algunas modificaciones. Brevemente, 50 μ L de la muestra a varias concentraciones (1000, 100, 10 y 1 μ g/mL) fue adicionada a un tubo de ensayo, el diseño de experimentación en detalle se muestra en la Tabla 1. La acarbosa se usó como estándar. 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 (IC₅₀), que es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función bioquímica. La



Figura 3. *Physalis angulata* L. (NV: 33677)



Figura 4. *Dracontium lorentense* K. Krause (NV: 41691)

Tabla 1. Esquema experimental, prueba de α -glucosidasa

	STD	Acarbosa			Muestra			
		2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Buffer fosfato pH 6,8	350 μL	300 μL	300 μL	300 μL	300 μL	300 μL	300 μL	300 μL
p-Nitrofenil α -D-glucopiranosido	125 μL	125 μL	125 μL	125 μL	125 μL	125 μL	125 μL	125 μL
Inhibidor/ Muestra	-	50 μL	50 μL	50 μL	50 μL	50 μL	50 μL	50 μL
Enzima α -Glucosidasa	25 μL	25 μL	25 μL	25 μL	25 μL	25 μL	25 μL	25 μL
Incubación a 37 °C por 15 min								
Na_2CO_3	500 μL	500 μL	500 μL	500 μL	500 μL	500 μL	500 μL	500 μL
Leer las absorbancias a 400 nm								

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.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con la ayuda del programa estadístico STATA v. 12.0. Los datos fueron expresados como la media \pm SD. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo empleando la prueba de Anova de una vía, seguido por la prueba post-hoc de Dunnet. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Inhibición de la enzima alfa-glucosidasa

El potencial inhibitorio de los diferentes extractos evaluados se presenta en la Tabla 2. El extracto con mejor actividad inhibidora sobre la α -glucosidasa fue el de la *Guazum ulmifolia* con IC_{50} de $13,49 \pm 3,65 \mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que la acarbosa tuvo una IC_{50} $858,67 \pm 29,73 \mu\text{g}/\text{mL}$. La concentración máxima de cada extracto evaluado fue 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tabla 2. Evaluación de los liofilizados de extractos vegetales sobre la inhibición de la enzima alfa-glucosidasa

Planta medicinal	$\text{IC}_{50} \pm \text{SD} (\mu\text{g}/\text{mL})$
<i>Physalis angulata</i>	>1000
<i>Dracontium lorentense</i>	>1000
<i>Handroanthus obscurus</i>	>1000
<i>Guazuma ulmifolia</i>	$13,49 \pm 3,65^*$
Acarbosa	$858,67 \pm 29,73$

Ensayo realizado por triplicado.

*Indica diferencias significativas con respecto al control (acarbosa), prueba de Dunnet ($\alpha = 0,05$).

Los promedios se muestran con el límite de confianza al 95%.

DISCUSIÓN

La diabetes *mellitus* es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglicemia resultante de defectos en la secreción de insulina, en su acción en las células blanco de esta, o ambas ⁽¹⁾. El tratamiento farmacológico hipogluceante oral estándar, frecuentemente es efectivo en el control de esta enfermedad, aunque con algunos efectos secundarios ⁽¹⁷⁾. A pesar de los avances farmacológicos y preventivos, esta enfermedad sigue en aumento ^(1,2). De allí la relevancia de realizar investigaciones que contribuyan con estudios de especies vegetales de uso en la medicina tradicional, con potencial efecto antidiabético. Al respecto, hay un precedente que relaciona a la especie *Galega officinalis*, rica en guanidina, planta utilizada en la medicina tradicional europea y que dio origen a la metformina (dimetilbiguanida), dado que esta molécula fue producto de la síntesis de derivados de guanidina ⁽¹⁸⁾.

Se ha demostrado que la hiperglicemia posprandial, la hipertrigliceridemia y la inflamación sistémica concomitante, aumentan el riesgo de complicaciones vasculares en la DM2 ^(19,20). Uno de los principales enfoques para disminuir la hiperglicemia posprandial en pacientes con DM2 es la prevención de la hidrólisis y la absorción de carbohidratos después de la ingesta de alimentos, debido a que el control efectivo de la glicemia es un paso importante para prevenir las complicaciones diabéticas y así mejorar la calidad de vida de los pacientes ⁽²¹⁾. Entre los fármacos que controlan la glicemia posprandial está la acarbosa, la cual actúa como un inhibidor competitivo de las α -glucosidasas que están localizadas en el intestino delgado y cuya función es retrasar la absorción intestinal de los hidratos de carbono y así reducir la glicemia posprandial ⁽²¹⁾; actualmente hay varios estudios que reportan que extractos vegetales, o sus componentes, inhiben la α -glucosidasa de forma semejante, o mejor, que la acarbosa, según ensayos *in vitro* ^(8-10, 22).

En el presente estudio se evaluaron cuatro especies vegetales, preparados como extractos liofilizados de diferentes partes de cada una de las especies, en la Tabla 2 se puede evidenciar sus capacidades inhibitorias sobre la α -glucosidasa; es importante señalar que, según la búsqueda bibliográfica, hasta la fecha no se han reportado estudios de la capacidad inhibitoria sobre la α -glucosidasa de estas cuatro especies. Existen estudios de cribado de compuestos procedentes de plantas, con potencial efecto inhibidor de la α -glucosidasa, que consideran un efecto inhibidor significativo si el valor de IC_{50} es inferior a 50 $\mu\text{g/mL}$ (9). Según los resultados, el liofilizado del extracto acuoso de las hojas de *Guazuma ulmifolia* (IC_{50} 13,49 \pm 3,65 $\mu\text{g/mL}$) es el único extracto vegetal que cumple este criterio y además según su IC_{50} , resultó ser más potente inhibiendo esta enzima, cuando se compara con el fármaco control acarboxa que tuvo IC_{50} 858,67 \pm 29,73 $\mu\text{g/mL}$.

La capacidad inhibitoria sobre la α -glucosidasa, por efecto de la de *Guazuma ulmifolia* (IC_{50} 13,49 \pm 3,65 $\mu\text{g/mL}$) es menos potente que el flavonoide genisteína cuyo IC_{50} es 9,00 $\mu\text{g/mL}$ (22) y el fenol ácido gálico cuyo IC_{50} es 4,37 $\mu\text{g/mL}$ (22); pero la *Guazuma ulmifolia* es más potente inhibiendo la α -glucosidasa, que los flavonoides: (+)-catequina (IC_{50} 34,36 $\mu\text{g/mL}$), (-)-epicatequina (IC_{50} 34,05 $\mu\text{g/mL}$), y un tipo de procianidina (IC_{50} 19,99 $\mu\text{g/mL}$) (22). La *Guazuma ulmifolia* también es más potente inhibiendo esta enzima, con respecto a los extractos de *Juglans neotropica* (IC_{50} 399,99 $\mu\text{g/mL}$) (10) y *Smilax sonchifolius* (IC_{50} 1300 $\mu\text{g/mL}$) (23). Otras especies vegetales recolectadas en Perú también reportaron efecto inhibidor sobre la α -glucosidasa como: *Schinus molle*, *Smilax officinalis*, *Uncaria tomentosa*, *Lepidium meyenii* Walp, *Cyclanthera pedata* y *Tagetes minuta* (24).

En otros tipos de ensayo *in vitro*, la *Guazuma ulmifolia* demostró que inhibe la actividad de la citocina proinflamatoria(TNF- α)(25), inhibe la HMG-CoA reductasa (26), inhibe la lipasa pancreática (25) e inhibe la adipogénesis (25); por otro lado, se reportó que disminuye el estrés oxidativo (27) y estimula la captación de glucosa en adipocitos (28); con respecto a estudios *in vivo*, se halló que disminuye la glicemia en modelos de diabetes experimental (29). La integración de toda esta información, incluyendo el resultado del presente estudio, sugiere que los extractos vegetales y/o sus compuestos bioactivos de la *Guazuma ulmifolia*, pueden tener una utilidad promisoría en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico, las cuales están vinculadas por la inflamación sistémica. Los mecanismos detrás de este planteamiento se muestran en la Figura 5.

El efecto antidiabético *in vitro* demostrado en el presente estudio, y los otros efectos reportados, indican que esta especie es promisoría, pues sugiere la presencia de compuestos bioactivos o fitocomplejos en los extractos estudiados. Los estudios de composición química de esta especie reportan la presencia de compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, saponinas y flavonoides (25). La composición química de un determinado extracto vegetal es importante porque permite plantear determinado efecto farmacológico, hasta un posible mecanismo de acción, esto se sustenta en una revisión en la que se resumieron 411 compuestos que mostraron actividad inhibitoria de la α -glucosidasa y que fueron aislados de especies vegetales con potencial medicinal (22).

Si bien es cierto, los demás extractos vegetales como *Dracontium lorentense*, *Physalis angulata* L, y *Handroanthus obscurus* no mostraron un significativo efecto inhibitorio

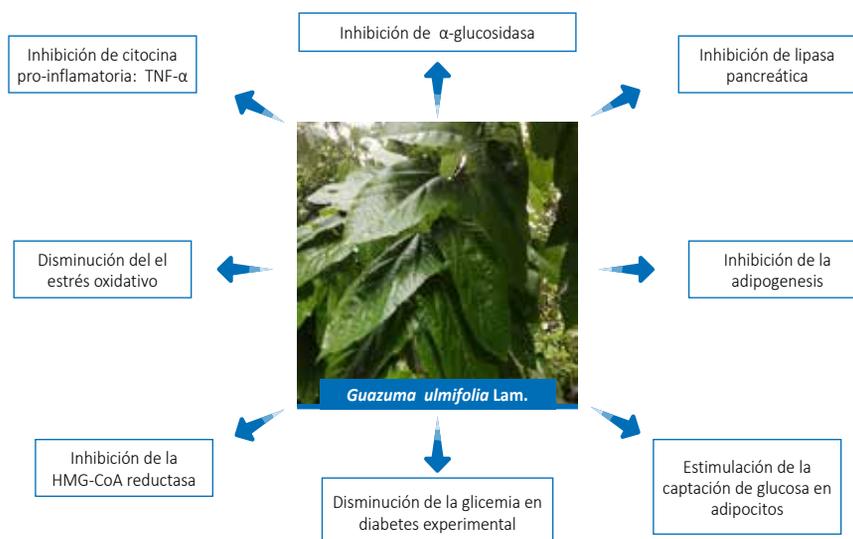


Figura 5. Efecto de la *Guazuma ulmifolia* Lam. (bolaina negra) sobre varias vías de señalización molecular que están detrás de la diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

sobre la α -glucosidasa ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$)⁽⁹⁾, no quiere decir que no tienen efecto promisorio como antidiabéticos, puesto que hay reportes de estas especies que muestran su efecto hipoglucemiante en modelos de diabetes experimental *in vivo*; así como el estudio en el cual se reportó que la corteza de *Handroanthus obscurus* tiene efecto hipoglucemiante, semejante a la glibenclamida, en ratas con diabetes experimental inducida⁽¹⁴⁾.

Actualmente, la biodiversidad vegetal continúa siendo una fuente potencial de compuestos bioactivos para nuevos fármacos para la DM2, así lo expresa este reciente reporte, en donde se menciona que los nuevos fármacos contra la diabetes han sido desarrollados a partir de flavonoides obtenidos de vegetales, estos compuestos son: kaempferol, quercetina, luteolina, quercetina 3-O-(6-O'-galloyl)-alfa-glucopiranosido y 3,7,8,3',4'-pentahidroxiflavona. Los cuales han mostrado posibles actividades inhibitorias para evitar la reacción catalítica de la alfa-glucosidasa⁽³⁰⁾. El Perú tiene dos grandes ventajas para este tipo de investigaciones, una gran biodiversidad y el conocimiento ancestral de su población basado en la riqueza de su medicina tradicional.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que la actividad hipoglicemiante de la *Guazuma ulmifolia* estaría mediada por la inhibición de la α -glucosidasa, ocasionando su potencial en la reducción de la glucosa posprandial. Estos resultados proporcionan un punto de partida para la realización de una serie de estudios farmacológicos en modelos de diabetes experimental *in vivo* y, posiblemente, esta especie se constituya en una fuente para el desarrollo de nuevos fármacos para la DM2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes: Datos y cifras. Citado el 10 septiembre 2020. Disponible desde: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
- Cosentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey C, Ceriello A, et al. (2020) Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD) [2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD]. Revista Española de Cardiología, 73(5), 404.e1-404.e59. doi: 10.1016/j.recesp.2019.11.024
- Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019;36(1):26-36.doi:10.17843/rp-mesp.2019.361.
- Revilla Tafur L. Situación epidemiológica de la diabetes al I semestre 2018. Boletín Epidemiológico del Perú SE 36-2018 (del 02 al 08 de septiembre del 2018). [Citado el 21 de septiembre 2020]. Disponible desde: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/36.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Organización Mundial de la Salud. Citado el 16 septiembre 2020. Disponible desde: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95008>
- EsSalud-IETSI. Boletín N.º 2 sobre Prioridades de Investigación en Salud 2017-2018-IETSI. Citado el 16 de septiembre 2020. Disponible desde: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/Boletin_2_DGFyT_03012017.pdf
- Osadebe P, Odoh E., Uzor P. The search for new hypoglycemic agents from plant. Afr J. Pharmacol.2014; 8(11): 292-303. doi:10.5897/AJPP2014.3933.
- Alam F, Shafique Z, Amjad ST, Bin Asad MHH. Enzymes inhibitors from natural sources with antidiabetic activity: A review. Phytother Res. 2019;33(1):41-54. doi:10.1002/ptr.6211
- Trinh BTD, Staerk D, Jäger AK. Screening for potential α -glucosidase and α -amylase inhibitory constituents from selected Vietnamese plants used to treat type 2 diabetes. J Ethnopharmacol. 2016;186:189-195. doi:10.1016/j.jep.2016.03.060
- Aranda-Ventura J, Villacrés J, García D, Sotero V, Vásquez D, Monteiro U, González G, Mego R, Vigo W. Actividad antioxidante *in vitro* y antidiabética *in vitro* e *in vivo* del extracto de *Juglans neotropica* Diels (Nogal peruano). Revista Peruana de Medicina Integrativa.2016; 1(4):16-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2016.14.37>
- Instituto de Medicina Tradicional. Plantas medicinales del jardín botánico. Seguro Social de Salud-EsSalud.2da Edición. EsSalud;1999.66 p.
- Gallegos X. Etnobotánica cuantitativa de la comunidad Infierno, Madre Dios-Perú. 2017;15(3):24-40.Citado el 21 de septiembre 2020.Disponible desde: <file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/Dialnet-Etnobotanica-CuantitativaDeLaComunidadNativaInfierno-6237983.pdf>
- Rengifo-Salgado E; Vargas-Arana G. *Physalis angulata* L. (Bolsa Mullaca): A Review of its Traditional Uses, Chemistry and Pharmacology. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.2013;12(5):431-445
- Aranda-Ventura J., Villacrés J., Mego R. Efecto hipoglucemiante de los extractos de *Tabebuia obscura* (tahuari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. Revista peruana de Medicina Integrativa. 2016; 1(1): 19-24.DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2016.11.8>
- Artanti N, Firmansyah T, Darmawan A. Bioactivities evaluation of indonesian mistletoes (*Dendrophthoe*

- pentandra* (L.) Miq.) leaves extracts. J Appl Pharm Sci. 2012;2(1):24–7.
16. Srianta I, Kusumawati N, Nugerahani I, Artanti N, Xu GR. *In vitro* α -glucosidase inhibitory activity of *Monascus*-fermented durian seed extracts. Int Food Res J. 2013;20(2):533–6.
 17. Grunberger, G. Should side effects influence the selection of antidiabetic therapy in type 2 diabetes? Curr Diab. Rep. 2017; 17, 1–12. doi: 10.1007/s11892-017-0853-8
 18. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017;60(9):1566-1576. doi:10.1007/s00125-017-4318-z
 19. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wuess S, Thevenet J, Thienel C, et al. Postprandial macrophage-derived IL- β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. Nat Immunol 2017; 18: 283–292. doi: 10.1038/ni.3659
 20. Leon-Acuna A, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, Torres-Pena JD, López-Moreno J, Camargo A, et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15: 68. doi:10.1186/s12933-016-0380-y
 21. Singla, R.; Singh, R.; Dubey, A. Important aspects of post-prandial antidiabetic drug, Acarbose. Curr Top Med Chem. 2016, 16, 2625–2633. doi:10.2174/15680266166666160414123500
 22. Yin Z, Zhang W, Feng F, Zhang Y, Kang W. α -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. Food Sci Hum Wellness [Internet]. 2014;3(3–4):136–74. doi:10.1016/j.fshw.2014.11.003
 23. Russo D, Valentão P, Andrade PB, Fernandez EC, Milella L. Evaluation of antioxidant, antidiabetic and anticholinesterase activities of *Smilax* and Correlation with their phytochemical profiles. Int J Mol Sci. 2015;16(8):17696-17718. doi:10.3390/ijms160817696
 24. Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and *in vitro* inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. Bioresour Technol. 2010;101(12):4676-4689. doi:10.1016/j.biortech.2010.01.093
 25. Cunha E, Barros S, Perim M, Dos Santos K, Martins M. L, Do Nascimento G. Atividade biológica da *Guazuma ulmifolia* Lamark.- Revisão sistemática. Desafios - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins.2019; 6(3), 54-65. doi: 10.20873/uftv6-6006
 26. Sulistiyani, Falah S, Wahyuni WT, Andrianto D, Lelono AA, Nurcholis W, et al. Nrf2-inducing and HMG-CoA reductase inhibitory activities of a polyphenol-rich fraction of *Guazuma ulmifolia* leaves. Asian Pac J Trop Biomed. 2019; 9(9): 389-396. doi: 10.4103/2221-1691.267659
 27. Dos Santos JM, Alfredo TM, Antunes KÁ, et al. *Guazuma ulmifolia* Lam. Decreases Oxidative Stress in Blood Cells and Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018:2935051. doi:10.1155/2018/2935051
 28. Alonso-Castro AJ, Salazar-Olivo LA. The anti-diabetic properties of *Guazuma ulmifolia* Lam are mediated by the stimulation of glucose uptake in normal and diabetic adipocytes without inducing adipogenesis. J Ethnopharmacol. 2008;118(2):252-256. doi: 10.1016/j.jep.2008.04.007.
 29. Adnyana IK, Yulinah E, Yuliet and Kurniati NF. Antidiabetic activity of aqueous leaf extracts of *Guazuma ulmifolia* Lamk., ethanolic extracts of *Curcuma xanthorrhiza* and their combinations in alloxan-induced diabetic mice. Research Journal of Medicinal Plant. 2013; 7(3): 158-164. doi:10.3923/rjmp.2013.158.164
 30. Kim JH, Kim HY, Jin CH. Mechanistic investigation of anthocyanidin derivatives as α -glucosidase inhibitors. Bioorg Chem. 2019; 87:803-809. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.01.033