

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-17, 2025.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.773>

Papel de *Costus* spp. en la regulación de la hiperglucemia

Yury Rodríguez-Yáñez, Ramón Reynoso-Orozco,
Luis Javier Arellano-Rodríguez, Salvador Mena Munguía y Benito Minjarez*

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Laboratorio de Descriptores
Genéticos de la Universidad de Guadalajara, Camino Ramón Padilla Sánchez # 2100,
Las Agujas, 44600, Zapopan, Jalisco, México. E-mail: *benito.minjarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Las estadísticas de La Federación Internacional de Diabetes refieren que, en el año 2019, había un aproximado de 463 millones de adultos con diabetes mellitus (DM), y la probabilidad de aumentar a 853 millones para el año 2050. Entre las consecuencias de padecerla sin atención, son las complicaciones crónicas graves como el daño al sistema nervioso, la ceguera, la insuficiencia cardíaca y renal, problemas dentales, y los accidentes cerebrovasculares, entre otras. En la actualidad, algunos medicamentos antidiabéticos como la Metformina tienen limitaciones y efectos secundarios, por lo que ha crecido el interés en el uso de agentes naturales para su tratamiento. Un ejemplo a notar es el uso de las plantas del género *Costus* spp. conocida con los nombres comunes de apagafuego, huilamote o caña brava en diferentes estados de México; el género consta de aproximadamente 175 especies. Se ha demostrado que su consumo, tiene efectos favorables en la reducción del colesterol y de la hemoglobina glicosilada, pero también en el aumento del glucógeno hepático; con efectos comparables a los del fármaco Glibenclamida. Por lo expuesto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión del avance en el uso potencial de las plantas del género *Costus* como hipoglucemiante en pacientes diabéticos y su relación con el control de la hiperglucemia para evitar daños oculares, renales y nerviosos.

Palabras clave: *Costus*, diabetes, glucosa, glucólisis, hiperglucemia

Costus spp. in the regulation of hyperglycemia

ABSTRACT

The International Diabetes Federation estimated that in 2019, there were approximately 463 million adults with diabetes mellitus; it projects this figure will increase to 853 million by 2050. The consequences of uncontrolled diabetes mellitus include serious chronic complications such as nervous system damage, blindness, heart failure, dental disease, kidney failure, and stroke, among others. Currently, antidiabetic medications may have some limitations and side effects, which has led to a growing interest in the use of natural agents for the treatment of diabetes. A notable example is the use of plants of the genus *Costus* spp., also known as fire extinguisher, huilamote, or wild cane in different states of Mexico; this genus consists of approximately 175 species. Its consumption has been shown to have favorable effects on reducing cholesterol, glycosylated hemoglobin, and increasing liver glycogen. effects comparable to those of the hypoglycemic drug glibenclamide. Therefore, the main objective of this study was to conduct a comprehensive review of the progress made in the potential use of plants of the *Costus* genus as a hypoglycemic agent in diabetic patients and their relationship with the control of one of the main consequences of hyperglycemia.

Keywords: *Costus*, diabetes, glucose, glycolysis, hyperglycemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) representa un desafío para la salud pública mundial, por ser una enfermedad crónica que se presenta con una alteración en el nivel de glucosa en la sangre. En los últimos años al alcanzar la proporción de una epidemia, por su permanencia, la situación es crítica y de atención mundial urgente (King, Aubert & Herman, 1998). La enfermedad está vinculada a complicaciones en los sistemas macrovascular (enfermedad cardiovascular) y en el microvascular (nefropatía, retinopatía y neuropatía diabéticas), (Cole & Florez, 2020), que reducen la calidad de vida del paciente, y generan un impacto económico a nivel individual, así como en los sistemas de salud pública en general. Por esto, son necesarias diversas acciones que incluyan la promoción de estilos de vida más saludables, la detección temprana y el acceso a tratamientos adecuados; la educación y la concientización son fundamentales para su control además de estrategias efectivas de prevención y manejo.

Como se mencionó, la DM es una condición crónica que surge cuando el nivel de glucosa en la sangre es elevado (hiperglucemia). Resultado de una limitación corporal en la producción de insulina, por las células beta pancreáticas, o a la incapacidad de utilizarla con eficacia debido a una resistencia endógena de las células somáticas (IDF Atlas, 2025).

Etiología y clasificación de la DM

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha clasificado en tres tipos principales: **a)** tipo 1, antes conocida como diabetes insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia (con una baja producción de insulina), por lo que requiere de una administración diaria; **b)** tipo 2, surge de una resistencia celular a la insulina, lo que conlleva a una menor eficacia y, eventualmente, a un aumento en su producción; sin embargo, con el tiempo, esto conduce a una insuficiencia en la producción de insulina por disfunción de las células beta del páncreas para mantener al día la demanda, y **c)** tipo gestacional, surge en el embarazo con un nivel de glucosa en la sangre superior al normal y aunque no alcanza el umbral para diagnosticarla como diabetes; quienes la presentan tienen el riesgo de una complicación mayor y en el futuro desarrollar DM tipo 2, las madres y los hijos (Sun *et al.*, 2022; OMS, 2023; ElSayed *et al.*, 2023).

Para que la regulación de la glucemia, en todos los tipos de diabetes, se mantenga en un nivel de rango saludable son necesarios cuidados preventivos y a largo plazo, que mejoren la calidad de vida de los pacientes (Stolar, 2009).

Panorama global de la diabetes

En los datos publicados por la Federación Internacional de la Diabetes, se conoce que, en el transcurso del 2025 alrededor de 589 millones de adultos de entre los 20 y los 79

años desarrollaron esta enfermedad. Asimismo, se considera que para el año 2050 esta cifra alcance los 853 millones de personas (IDF Atlas, 2025). Incluso cada año se presenta un aumento significativo de niños y adolescentes (hasta los 19 años) con diabetes. Por ejemplo, en el año 2021, más de 1.2 millones de ellos padecían DM tipo 1, lo opuesto es que en el transcurso del 2025 se calcula que el número de casos se incrementará a 1.8 millones. También, es importante destacar que, si bien la incidencia de la DM tipo 2 es en extremo baja en niños, esta aumenta gradualmente durante la pubertad y debido a los cambios hormonales hay resistencia a la insulina asociados con esta etapa de la vida, incluido un incremento en la obesidad infantil y a un estilo de vida sedentario. Por lo anterior, la DM tipo 2 es la más común a nivel mundial, con representación de más del 90 % de todos los casos (IDF Atlas, 2025).

China, India y Estados Unidos son los países con la mayor cantidad de adultos entre los 20 y 79 años con DM (147, 98 y 37 millones de personas, respectivamente), y en los que continuará el aumento con un mayor número de casos, pero además se estima que otras regiones, especialmente África y partes de Asia, experimenten incrementos porcentuales aún mayores. Sin embargo, no necesariamente los países con el mayor número de personas diagnosticadas tienen la prevalencia más alta de la enfermedad (IDF Atlas, 2025). Pues, en el mismo año, México ocupó el séptimo lugar con 14.1 millones de adultos diagnosticados, y se cree llegar a los 21.2 millones para el 2045. Sin embargo, una probabilidad es que en el 2021 existían alrededor de 7 millones de personas no diagnosticadas en el país. Además, durante ese año, la DM representó el 13 % de las defunciones registradas en México (140,729 casos), acorde a las estadísticas registradas. Del total de muertes, el 74.9 % fue de personas con DM tipo 2 (105,395 casos), y solo el 2.2 % se asoció a DM tipo 1 (3,109 casos). En relación con el género, el 51 % de las defunciones ocurrió en hombres (71,330) y el 49 % en mujeres (69,396). Si bien el porcentaje de mortalidad por diabetes entre hombres y mujeres parece similar (51% vs. 49%), la diferencia es de 1,934 defunciones adicionales en hombres con un impacto significativo para el sistema de salud y las familias, ya que implica miles de muertes que se hubieran evitado, al analizar el total de las cifras que revelan una brecha epidemiológica relevante. En conjunto, estos datos evidencian que la tasa de mortalidad nacional por DM fue de 11 defunciones por cada 10,000 habitantes, lo que pone de manifiesto la elevada carga de esta enfermedad en la población mexicana. (IDF Atlas 2025; INEGI, 2021; Basto-Abreu *et al.*, 2023).

Complicaciones de la diabetes

Las complicaciones de la DM tipo 1 y tipo 2 incluyen a las microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía, a las macrovasculares como coronaria, cerebrovascular y arterial

periférica (Cole & Florez, 2020; Zakir *et al.*, 2023). Ambos tipos de diabetes aumentan el riesgo de un padecimiento renal crónico con pérdida de la visión (Nusinovici, Sabanayagam, Teo, Tan & Wong, 2019). La DM tipo 2 provoca apnea del sueño, hígado graso no alcohólico (Dharmalingam & Yamasandhi, 2019; Choi *et al.*, 2023) y mayor riesgo de cáncer (Shahid, Akhter, Sukaina, Sohail & Nasir, 2021). Ambos tipos de diabetes requieren de un control cuidadoso como medida preventiva o para retrasar su aparición y eludir un impacto significativo en la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

Tratamientos convencionales de la diabetes

Respecto al tratamiento para la DM1, este se centra en una terapia con insulina, y para la DM2 en medicamentos como las biguanidas, sulfonilureas que inhiben: a la dipeptil peptidasa-4, al cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y a la alfa-glucosidasa, a las tiazolidinedionas agonistas del receptor de GLP-1, o meglitinidas, ya sean solos o combinados (Davies *et al.*, 2022; ElSayed *et al.*, 2023).

El problema con los medicamentos antidiabéticos disponibles son sus limitaciones y efectos secundarios significativos, que van desde malestar abdominal hasta graves como las cataratas o la ceguera (Maruthur *et al.*, 2014). Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas innovadoras, como la formación de complejos entre los fármacos (Metformina, Clorpropamida y Glibenclamida) con iones metálicos (vanadio, zinc) o ciclodextrinas, que demuestren potencial para mejorar su perfil terapéutico y reducir la toxicidad (González-Barbosa, Hipólito-Nájera, Gómez-Balderas, Rodríguez-Laguna & Moya-Hernández, 2023). El progreso farmacológico sumado al creciente interés científico por los compuestos naturales con actividad antidiabética, como las hierbas medicinales (Awanish, Poonam, Rishabh, Rashmi & Shambaditya, 2011), evidencia la necesidad de desarrollar terapias combinadas que integren lo mejor de ambos, o sea, la precisión de la farmacología moderna y el perfil de seguridad de las alternativas naturales. En la actualidad la tendencia en el manejo de la DM apunta hacia tratamientos complementarios con principios activos de origen vegetal que potencien o modulen el efecto de los fármacos convencionales, al reducir sus limitaciones terapéuticas. Así, diversos tratamientos relacionados a la medicina tradicional están ganando fuerza como opciones interesantes y potenciales en el desarrollo de nuevas terapias para atención de la diabetes (Xu *et al.*, 2018; Kasole, Martin & Kimiywe, 2019; Alzahrani, Alshareef, Balubaid, Alzahrani, Alsoubhi & Shaheen, 2023).

El género *Costus* como alternativa en el control de la diabetes

Actualmente, se sabe que existen más de 1,200 especies de plantas con actividad hipoglucemiante, entre las que destacan las del género *Costus*, conocidas y consumidas en diversos países por numerosas personas (Ediriweera & Ratnasooriya,

2009). La importancia de *Costus* spp. es el de una planta de interés medicinal con uso potencial e hipoglucemiante en la medicina tradicional que recién ha cobrado mayor relevancia en el contexto mundial. Diferentes estudios relacionan su uso al de un tratamiento alternativo y/o complementario para el control de la diabetes (Pawar & Pawar, 2014; Tchamgoue, Tchokouaha, Tsabang, Tarkang, Kuiate & Agbor, 2018; Bhuyan & Chetia, 2020).

El género *Costus* es una planta fanerógama de la familia Costaceae (Zingiberaceae) con un aproximado de 175 especies (Pawar & Pawar, 2014). Es utilizado por las comunidades indígenas de las regiones neotropicales de América del Sur, México y las Indias Occidentales; e identificadas hasta 20 especies en Asia y África (Bhuyan & Chetia, 2020). En la Taxonomía, al género *Costus* se le clasifica en el Reino: Plantae, Phylum: Traqueophyta, Clase: Liliopsida, Orden: Zingiberales, Familia: Costaceae, Género: *Costus*. Entre las especies de relevancia en la medicina alternativa y por el número de referencias bibliográficas se encuentran: *Costus pictus*, *Costus afer*, *Costus spicatus* y *Costus spiralis* (Soladoye & Oyesika, 2008; Tchamgoue *et al.*, 2018; Bhuyan & Chetia, 2020; Femi-Olabisi, Ishola, Faokunla, Agboola & Babalola, 2021).

C. pictus es una planta erecta de un máximo de 3 metros de altura. El portainjerto es tuberoso y el tallo es sub-leñoso en la base. Las hojas son elípticas y están dispuestas en espiral alrededor del tallo. La superficie de la hoja es firme y coriácea. Las brácteas primarias nacen de la inflorescencia en una filotaxia espiral (Figura 1). Las flores son de color amarillo con franjas rosadas que se originan en la base (Figura 2). La época de floración en México y otros países como India es de agosto a octubre. Se utilizan principalmente para tratar condiciones febriles, tos, afecciones de la piel, retención de la placenta, sangrado posparto, amenaza de aborto, contractilidad uterina insuficiente y mordeduras de serpientes (Bhuyan & Chetia, 2020).

Mecanismos bioquímico-moleculares de *Costus* spp. en la diabetes

Las plantas medicinales son parte de la cultura humana y el 80 % de la población mundial las utiliza en atención primaria a la salud (Ali, Almaghrabi & Afifi, 2014). En un estudio reciente realizado en Sri Lanka el porcentaje de uso a base de hierbas es del 76 % y en un grupo de 252 pacientes con diabetes tipo 2, el 47 % consumía hojas de *Costus* spp. de forma permanente en las ensaladas de sus comidas principales (Medagama, Bandara, Abeysekera, Imbulpitiya & Pushpakumari, 2014). Diferentes estudios coinciden en que una buena fuente de inhibidores son la α -amilasa y la α -glucosidasa, relacionadas al metabolismo de los carbohidratos de cadena larga y a la descomposición del almidón y disacáridos en la glucosa respectivamente.

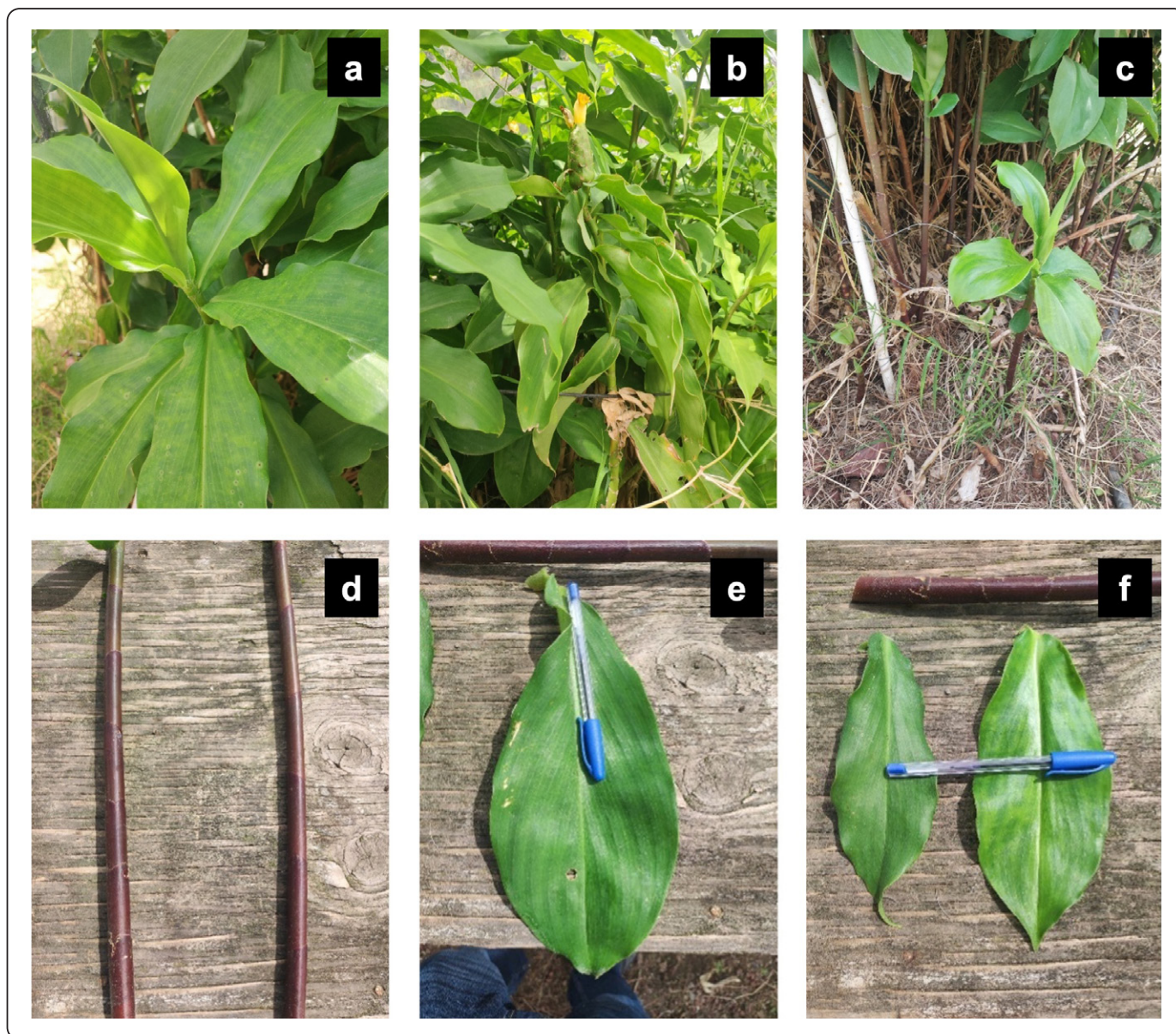


Figura 1. Características morfológicas de *Costus* spp.: a) hojas verdes y succulentas; b) vista general de la planta con flores; c) propagación por rizomas; d) entrenudos cortos y presencia de antocianinas en el tallo y e) presenta variación en el tamaño de las hojas.

Un ejemplo es *C. afer*, los estudios comprueban sus propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias, antimicrobianas, antiartríticas y para las molestias estomacales (Soladoye & Oyesika, 2008). Por otro lado, el extracto con hexano de los rizomas de *Costus* tiene actividad antihiper glucémica e hipolipidémica (Daisy, Eliza & Ignacimuthu, 2008), lo que favorece la reversión de la diabetes y los problemas, con una mejoría en la actividad de las enzimas antioxidantes hepáticas, actúa en los neurotransmisores y en la actividad de la monoamina oxidasa (Bavarva & Narasimhacharya, 2008; Binny, Kumar & Dennis, 2008; Daisy *et al.*, 2008). Verma y colaboradores en 2009 señalaron que las plantas

del género *Costus* contienen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y una importante actividad hepatoprotectora contra el tetracloruro de carbono. Asimismo, *C. speciosus* contiene glucósidos de espirostanol, y furostanol glucósido 26-O-b-glucosidasa (F26G), de efectos hipoglucemiantes (Qari, 2010).

Diversas investigaciones en modelos de ratas en experimentación que fueron inducidas a diabetes con Aloxano o Estreptozotocina, tuvieron efectos hipoglucemiantes al usar el rizoma de diferentes especies del género *Costus*: *C. spicatus*, *C. afer*, *C. speciosus* y *C. pictus*, entre las más

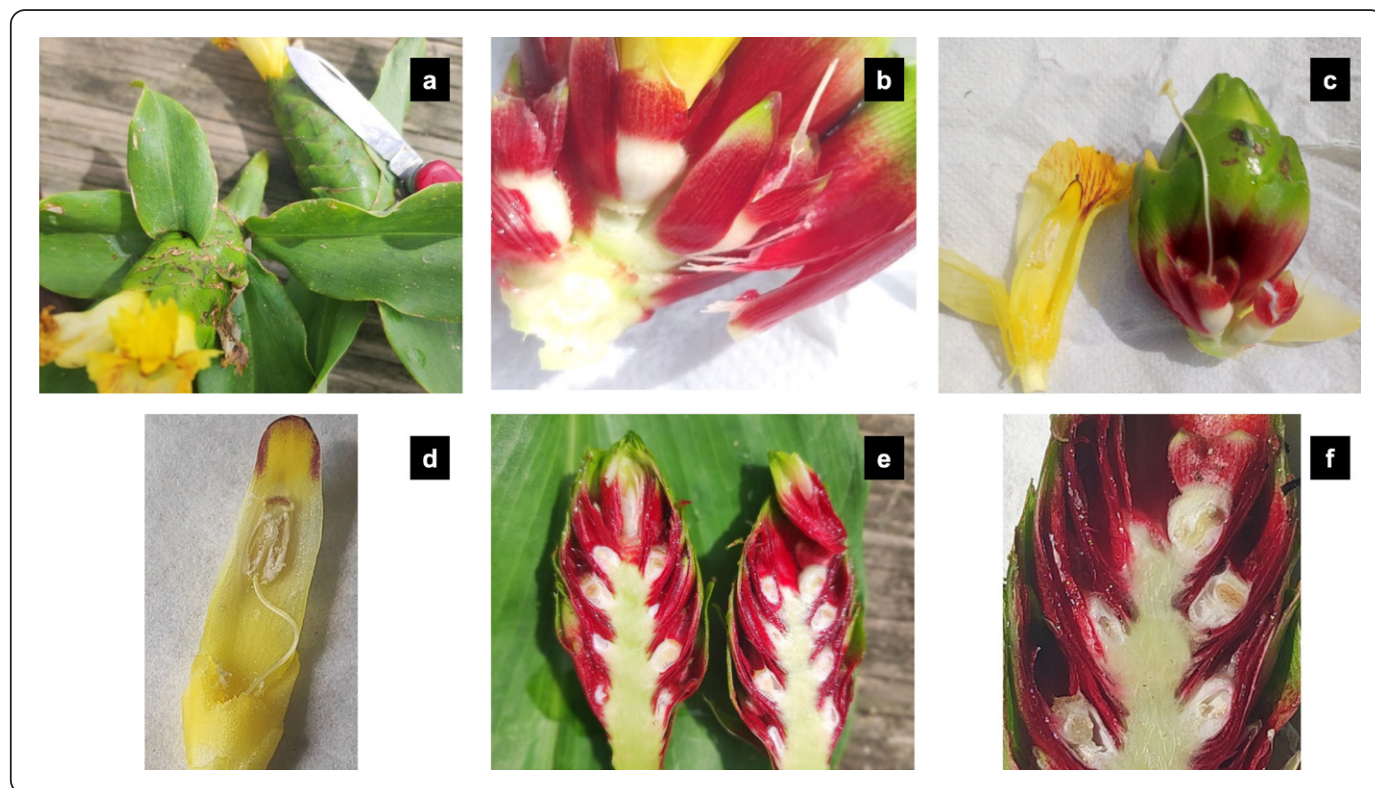


Figura 2. Aspecto general de la inflorescencia. Se muestran flores individuales con pétalos amarillos y una coloración rojiza en el borde superior del pétalo; a) y b) vista de la flor individual inserta en inflorescencia; c) corola con pétalos amarillos, y vista general del estigma con el estilo emergido en una flor; d) estigma inserto en el androceo y adherido a la pared del pétalo; e) y f) corte longitudinal de la inflorescencia en el que se aprecian las semillas en estado lechoso insertas en el raquis de la inflorescencia.

estudiadas. Los resultados indican que el rizoma de *Costus* aumenta la secreción de insulina y la absorción periférica de glucosa, con una evidente disminución de esta en la sangre, acompañada de un incremento en la expresión de la insulina y de las proteínas clave como el receptor de la hormona, el transportador de glucosa, la glucoquinasa, la aldolasa, el piruvato cinasa, el succinato deshidrogenasa y la glucógeno sintasa (Bavarva & Narasimhacharya, 2008; Binny *et al.*, 2008; Daisy *et al.*, 2008). También los extractos de *Costus* favorecen la reducción del colesterol y de la hemoglobina glicosilada y la elevación de la cantidad del glucógeno hepático. Estos efectos son comparables a los del fármaco hipoglucemiante Glibenclamida (Ali *et al.*, 2014; Perera, Premadasa & Poongunran, 2016).

Es favorable la inexistencia de reportes que señalen como tóxicas a las hojas de *Costus*, pero sí se conoce la resistencia a los efectos tóxicos causados por sustancias como la Estreptozotocina, un fármaco sintetizado de hongos que destruye a las células beta del páncreas en modelos animales. Un estudio realizado por Girgis en 2015 reveló que diferentes dosis de (50, 100, 150 mg/kg) del extracto acuoso de las hojas de *Costus* inhibieron la genotoxicidad y las alteraciones histopatológicas de la

Estreptozotocina en ratas (Girgis, Shoman, Kassem, El-Din & Abdel-Aziz, 2015). Incluso, al administrarles dosis más altas de (1,500 a 3,000 mg/kg) del extracto acuoso de la hoja de *C. speciosus* por vía oral durante 12 semanas no mostraron signos de toxicidad hepática o renal en el modelo de rata (Subasinghe, Hettihewa & Gunawardena, 2012).

En esa línea, Pawar & Pawar, 2014, llevaron a cabo una revisión que proporcionó información detallada sobre la distribución, morfología, constituyentes químicos, uso tradicional, así como los usos farmacológicos y medicinales de *C. speciosus*. Estos trabajos demostraron que el uso de las hojas de esta especie podían ser utilizadas no sólo con fines ornamentales, sino también medicinales por su acción: antibacteriana, antifúngica, anticolinesterasa, antioxidante, antihiperglucémica, antiinflamatoria, analgésica, antipirética, antidiurética, larvicida, antiestrés y estrogénica.

Este hallazgo se ve respaldado por los trabajos realizados por Tchamgoue *et al.*, 2018. Ellos observaron que el uso de *C. afer* aporta beneficios cardio y hepatoprotectoras y es un potente agente antioxidante. Estas conclusiones se obtuvieron a partir de las investigaciones en modelos de ratas Wistar a las

que se les administró una dosis de 55 mg/kg de peso corporal de Estreptozotocina lo que provocó un aumento significativo en los niveles de transaminasas, urea y proteínas totales. Sin embargo, posterior a ocho semanas de tratamiento con el extracto hidroetanólico de *C. afer*, se logró contrarrestar el efecto del fármaco al mantenerse el estado antioxidante del tejido y recuperarse los parámetros bioquímicos plasmáticos a niveles fisiológicos normales. Estos resultados sugieren que *C. afer* con su actividad antioxidante regula el daño tisular causado por los fármacos.

Bhuyan & Chetia, 2020, evaluaron la actividad antidiabética tradicionalmente atribuida a las partes áreas de *C. pictus*.

Para ello, utilizaron ratas Wistar sanas, inducidas a diabetes con Estreptozotocina y tratadas durante 14 días con dosis diarias del extracto de la especie referida en tres cantidades diferentes (50, 100 y 200 mg/kg/día). Los resultados se compararon con los del grupo estándar tratado con Glibenclamida (10 mg/kg/día); sin embargo, debido a una falla en la coordinación al adicionar un ión metálico necesario para la estabilidad de la actividad de los extractos de *C. pictus*, a su vez, influyó en la actividad antidiabética observada en el grupo tratado con Glibenclamida. Para una descripción más detallada de los estudios sobre el potencial del género *Costus* como tratamiento alternativo y/o complementario en el control de la hiperglucemia y la diabetes (consultar la Tabla I).

Tabla I. Componentes identificados en *Costus* spp. con diferentes metodologías y su trascendencia biológica en la hiperglucemia.

Protocolo ^a	Compuesto ^b	Implicaciones ^c	Referencias ^d
1. Lavado con agua simple	Ácido oxálico	Causante de oxalatos de calcio.	Ivanovski & Druke, 2013
2. Cloroformo, Cromatografía en columna de gel de sílica	β-Sitosterol-3-O-β-D-glucósido (daucosterol)	Inestable a pH ácido; Inhibe la α-amilasa en el intestino delgado y disminuye la glicemia sanguínea en los ratones. Reduce el estrés oxidativo, la infiltración de MØ y la respuesta inflamatoria en un modelo de colitis inducida en ratones. Acelera la autofagia dependiente de especies oxígeno reactivas al disminuir la capacidad proliferativa de varios cánceres: el de mama, el gástrico y el carcinoma hepático. Combinado con los exosomas de las Células Troncales mesenquimales primarias del Cordón Umbilical de ratón (UCMSCs) regula la vía de señalización IL-6/STAT3 en un modelo de daño hepático. Inhibe el metabolismo de las enzimas clave para mantener los niveles de glucosa en la sangre, el de la α-amilasa y el de la α-glucosidasa, hipolipidémico. En esta última actúa (con 100 moléculas más) sobre el Receptor Nuclear de Ácidos Biliares NR1H4 y el PPAR-γ.	Benny, Antony, Aravind, Gupta, Joseph & Benny, 2020 El Omari <i>et al.</i> , 2022
3. Etanol	Quercetina	Mejora el funcionamiento de los islotes pancreáticos y la desaparición de las crestas mitocondriales, reduce el nivel de hierro contra la ferroptosis, disminuyeron parcialmente los efectos tanto de la DM2 en los ratones en experimentación, como sobre el glutatión peroxidasa 4 y el estrés oxidativo. También se le relaciona con la función inhibidora de la deposición del hierro pancreático.	Chen & Schemske, 2019 Li <i>et al.</i> , 2021
4. Extracción con CO ₂	Kaempferol	Tiene actividad antiinflamatoria como antioxidante al regular la función de NF-kB. Con el Dasatinib se reduce la β-galactosidasa en la expresión de los genes <i>p16</i> , <i>p21</i> y la proteína P16 en el tejido adiposo blanco perigonadal. Suprime la expresión de las moléculas proinflamatorias asociadas al fenotipo secretor (SASCP) asociado a la senescencia en el tejido adiposo (MCP1, TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, CXCL2 y CXCL10), pero no en el hígado ni en el tejido músculo esquelético. Aunque no se observa una diferencia relacionada con la edad en la tolerancia a la glucosa.	Hu <i>et al.</i> , 2022 Yamazaki, Tsuge, Takahashi & Uchida, 2021 Riaz <i>et al.</i> , 2021

Tabla I. Componentes identificados en *Costus* spp. con diferentes metodologías y su trascendencia biológica en la hiperglucemia (continuación).

Protocolo ^a	Compuesto ^b	Implicaciones ^c	Referencias ^d
5. Etanol al 80 %	Astragalina o Kaempferol 3-glucósido	Regulación y modulación de diversas dianas moleculares como los factores de transcripción (NF- κ B, TNF- α , y TGF- β 1); las enzimas (iNOS, COX-2, PGE2, MMP-1, MMP-3, MIP-1 α , COX -2, PGE-2, HK2, AChE, SOD, DRP-1, DDH, PLC γ 1 y GPX); las quinasas (JNK, MAPK, Akt, ERK, SAPK, I κ B α , PI3K y PKC β 2); las proteínas de adhesión celular (E-cadherina, vimentina PAR-2 y NCAM); las proteínas apoptóticas y antiapoptóticas (Beclin-1, Bcl-2, Bax, Bcl-x L, citocromo c, LC3A/B, caspasa-3, caspasa-9, procaspasa-3, procaspasa-8 e IgE) y las citocinas inflamatorias. (SOCS-3, SOCS-5, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, MCP-1, CXCL-1, CXCL-2 e IFN- γ). Induce a un eflujo de colesterol en los Macrófagos mediante la expresión de los canales de ATP dependientes de (ABCA1 y ABCG1). Reprime a NF κ B en las células epiteliales del colon humano y reemplaza o apoya a la insulina en la DM.	Li <i>et al.</i> , 2021 Abouelwafa, Zaki, Sabry, El-Shiekh, Caprioli & Abdel-Sattar, 2024
6. Temperatura (50, 70 y 100 °C); etanol y dimetil sulfoxido	Isovitexina	La Vitexina e Isovitexina extraídas de las hojas de <i>Ficus deltoidea</i> muestran en experimentos <i>in vivo</i> la reducción de la α -glucosidasa y SGLT2. La sopa de frijol mungo retrae la función de la α -amilasa con IC50 0,1437 y 0,2826 mg/mL y disminuye a la alfa-glucosidasa con IC50 0,0239 y 0,0469 mg/mL. Son compuestos relacionados con la Aspalatina para mejorar tanto la señalización de la insulina a través de la activación de AMPK y AKT como la función mitocondrial.	Cueva, 2023 Purba, Rahayu & Timotius, 2023
7. Temperatura 80 °C/H ₂ O	Licocalcona A	LicA regula negativa y de forma significativa la expresión de las proteínas de AGEs/RAGE, TGF- β 1, HIF-1 α y GLUT1, y positivamente la expresión de las proteínas de Nrf2 (Factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2). Su mecanismo de influencia está estrechamente relacionado con la regulación positiva de la vía de señalización IRS-2/PI3K/AKT del hígado y el páncreas. Actividad antiinflamatoria y antialérgica mediada por IgE en modelos de ratón e <i>in vitro</i> en células LAD2 a través de la vía PLC/ERK/STAT3. Promueve la proliferación e inhibe la apoptosis de IEC (Células Intestinales Epiteliales) a través de la vía uc.173/miR-195.	Tsukiyama, Katsura, Tokuriki & Kobayashi, 2002 Sun <i>et al.</i> , 2021 Wang <i>et al.</i> , 2018
8. Extracción líquido-líquido	Ácido Gentísico 2,5-dihydroxy-benzoico	Actividad reductora moderada <i>in silicio</i> con los receptores (dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4), proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), receptor 1 de ácidos grasos libres (FFAR1), aldosa reductasa (AldR), glucógeno fosforilasa (GP), α -amilasa, receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) y α -glucosidasa), respecto al estudio <i>in vitro</i> observaron un posible efecto inhibitorio del GA contra la α -amilasa y la α -glucosidasa. Actividad hepatoprotectora en ratas.	Wang <i>et al.</i> , 2018 Mechchate, Es-Safi, Mohamed Al Kamaly & Bousta, 2021 Han, Guo, Gao, Zhan, You & Huang, 2021 Pujari & Bandawane, 2021 Razliqi, Harooni, Neisi, Sameri & Ahangarpour, 2023

Tabla I. Componentes identificados en *Costus* spp. con diferentes metodologías y su trascendencia biológica en la hiperglucemia (continuación).

Protocolo ^a	Compuesto ^b	Implicaciones ^c	Referencias ^d
8. Extracción líquido-líquido		<p>Modulación de la vía Nrf2 mediante una regulación positiva de la proteína Nrf2, NAD (P); H: quinona oxidoreductasa 1 (Nqo1) y p21, y negativa de miR-200^a, proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap1) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa-2 (NOX2); GA atenuó la inflamación por una regulación positiva del lncRNA (MALAT1) e IL-10 y negativa de miR-125b, NF-κB, TNF-α e IL-1β. Aumentó los niveles de NGAL, KIM-1, BUN y Cr en suero, así como MDA, NO, GSH, TNF-α e IL-1β en el tejido renal. La administración de la Gentamicina (GEN) redujo la actividad de CAT, SOD y GPx en el tejido renal. No obstante, la administración de GA antes y junto con la GEN mitigó estos efectos nocivos.</p> <p>Redujo el peso de órganos importantes, mejoró la sensibilidad a la insulina y disminuyó la acumulación sistémica de lípidos. La administración de DHB o Ácido Gentísico aumentó significativamente el metabolismo energético, lo que se debió (en parte) a la activación de la termogénesis del Tejido Adiposo Pardo (BAT).</p> <p>La suplementación con DHB mejoró la expresión de las proteínas para la oxidación de los ácidos grasos relacionadas con BAT y los adipocitos marrones, lo que indica que la DHB aumentó la utilización de los ácidos grasos por BAT, que es la sustancia principal de la termogénesis.</p>	
9. Etanol al 80 %	Ácido cis y trans -p-cumárico	<p>Diferentes resultados han demostraron que el ácido p-cumárico es un agente neuroprotector gracias a sus potentes propiedades antioxidantes y antiapoptóticas. Además, ha mostrado tener la capacidad de reducir la isquemia focal.</p>	<p>Guyen <i>et al.</i>, 2015</p> <p>Amalan, Vijayakumar, Indumathi & Ramakrishnan, 2016</p>
10. Hidroalcohólico Etanol a 95 °C	Ácido 3,5-dihidroxi-benzoico	<p>Activa los receptores del ácido 3,5-dihidroxi-benzoico y como consecuencia hay una reducción en la lipólisis de los adipocitos con posibles mejoras de los perfiles de lípidos en sangre.</p> <p>Media la regulación negativa del microARN-1271 y su asociación con las vías IRS1/PI3K/AKT/FOXO1.</p> <p>8.14 mg/día arriba de la media. En un análisis multivariado, la media superior de la ingesta de ácido hidroxibenzoico se asoció con menores probabilidades de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), (OR 0,72; IC del 95 %: 0,51 a 0,99; p = 0,049); HRI alto (OR 0,63; 95 % IC 0,45–0,89; p = 0,008) y fibrosis significativa (OR 0,28; 95 % IC 0,12–0,64; p = 0,003, respectivamente). No hubo asociación entre la ingesta de ácido hidroxibenzoico y Resistencia a la Insulina (RI). Se propone para la prevención.</p>	<p>Valluru & Mani, 2009</p> <p>Akani, Nwachukwu & Hakam, 2020</p> <p>Hu <i>et al.</i>, 2022</p> <p>Khan & Agarwal, 2022</p>

^a Se indica el tipo de protocolo utilizado para la extracción de los compuestos contenidos en *Costus* spp.; ^b Compuesto identificado posterior al protocolo de purificación; ^c Implicaciones en las que se ha relacionado el funcionamiento del extracto de *Costus* spp. en la hiperglucemia; ^d Citas de las diferentes Referencias consultadas.

El uso de las plantas del género *Costus* no solo ha sido estudiado por su posible uso en el control de la hiperglucemia, sino también en otras patologías como lo demuestran los estudios *in silico* de Femi-Olabisi *et al.*, 2021, quienes investigaron las actividades inhibitoras de los fitoesteroles y sacáridos del extracto acuoso del rizoma de *C. spicatus* contra la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la α -amilasa, la β -glucosilada y la fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPasa) como posibles nuevos tratamientos terapéuticos para el síndrome del ovario poliquístico asociado a DM2. Los constituyentes fitoquímicos de *C. spicatus*, se determinaron con cromatografía de gases-espectrofotometría de masas, lo que reveló la presencia de tres compuestos relacionados a la Metformina. La adición de estos compuestos a los existentes ampliaría el de sustancias antidiabéticas si se les agrega un ion metálico en experimentos que forman complejos de coordinación y que suelen potenciar la actividad biológica de manera específica (González-Barbosa *et al.*, 2023).

También se identificó la Lyxo-D-mano-nonionic-1,4-lactona como un posible inhibidor multiobjetivo de PEPCK, α -amilasa, β -glucosilada y FBPasa con propiedades farmacocinéticas razonables y sin toxicidad significativa, lo que la convierte en un posible agente terapéutico para el tratamiento de la resistencia a la insulina en el síndrome del ovario poliquístico (Femi-Olabisi *et al.*, 2021).

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue integrar la información más relevante del uso del consumo de plantas de diferentes especies del género *Costus* spp. y su posible participación como tratamiento alternativo o complementario en la regulación de la glicemia y la diabetes, entre las que destacan las especies *C. spicatus*, *C. afer*, *C. speciosus* y *C. pictus* por la frecuencia de su uso en países como China, Pakistán, India y en los últimos años en México. Se muestra un panorama más amplio en el uso potencial de *Costus* spp. por el control de la glucosa en la sangre. Cabe señalar, que el presente trabajo hace mayor énfasis en la especie *C. igneus* (también conocida como *C. pictus* o “planta de la insulina”) debido a su perfil fitoquímico diverso y con propiedades terapéuticas validadas por estudios preclínicos y por ser una especie originaria de México e introducida posteriormente en la India, donde se emplea para el manejo de la diabetes y trastornos renales; a su vez, esta planta ha demostrado efectos farmacológicos multifacéticos; contiene en sus compuestos bioactivos a algunos alcaloides, terpenos, flavonoides, ácidos grasos (hexadecanoico, oleico) y metabolitos especializados como la diosgenina, el ácido corosólico y la quercetina, que se encuentran distribuidos en sus hojas, tallos, rizomas y flores (Singh *et al.*, 2024; 2016; Shinde & Kondhalkar, 2025).

Es importante mencionar que existe diversa evidencia científica que respalda su potencial antidiabético, como el

realizado por Arivu, Muthulingam & Selvakumar (2023) y quienes mediante el uso de modelos animales y dosis de 250 mg/kg de extracto etanólico de hojas de *C. igneus* redujeron la hiperglucemia, es posible que sucediera por estimulación de las células β pancreáticas. Asimismo, estudios clínicos preliminares en humanos coinciden con estos hallazgos, al reportar mejoría en el control glucémico tras el consumo diario de sus hojas. Muestra actividad antilipidémica, al reducir el colesterol total, LDL y triglicéridos, e incrementar el HDL, lo que sugiere un efecto cardioprotector (para mayores detalles ver la revisión de Shinde & Kondhalkar, 2025). *Costus* spp. destaca por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, mediadas por la modulación de enzimas como SOD, CAT y GSH, lo que explica sus efectos neuroprotectores observados en modelos de diabetes, donde reduce el estrés oxidativo (TBARS) y promueve la regeneración de las células gliales y los astrocitos. Presenta actividad hepatoprotectora comparable a la obtenida por el consumo de Silimarina, y normaliza diferentes marcadores enzimáticos hepáticos como al ALT, AST y ALP. El género ha generado interés en el ámbito oncológico, porque los extractos de *C. speciosus* (especie relacionada) inhiben la proliferación de las células cancerosas en el hígado, el colon y la próstata de manera dosis-dependiente. Su potencial antimicrobiano es relevante frente a cepas multirresistentes, atribuido a compuestos como el ácido hexadecanoico y la β -ionona (Ver artículos: Singh *et al.*, 2024; Shinde & Kondhalkar, 2025).

Un análisis nos permitió clasificar con herramientas bioinformáticas, la función molecular y los procesos biológicos en los que están involucradas las principales proteínas identificadas como objetivos de estudio en los diferentes trabajos consultados (Figura 3). Por lo que observamos que un total de 17 proteínas han sido mencionadas por distintos autores (Tabla II). Estas proteínas fueron clasificadas mediante la plataforma de Análisis de Proteínas a través de Relaciones Evolutivas versión 18.0 (PANTHER, por sus siglas en inglés), (Mi *et al.*, 2019). Los resultados muestran que, en cuanto a la función molecular, 12 de las 17 proteínas (el 80 % del total analizado) están relacionadas con funciones catalíticas; entre ellas, las hidrolasas y las transferasas son las más representativas con cinco y tres miembros respectivamente, lo que equivale a un 41 y 25 % del total (Figura 3a). Algunos ejemplos son: A) las hidrolasas: la α -glucosidasa neutra AB (Q14697), es una subunidad catalítica de la glucosidasa II, ubicada en el aparato de Golgi y en el retículo endoplasmático, actúa secuencialmente sobre los dos residuos de glucosa más internos mediante el enlace α -1,3 del oligosacárido Glc2Man9GlcNAc2 que es un precursor de las glicoproteínas inmaduras (Porath *et al.*, 2016); B) la β -glucosidasa citosólica (Q9H227), al tener una amplia especificidad de sustratos desempeña un papel importante en el catabolismo de las glicosilceramidas, al hidrolizar una amplia variedad de glucósidos dietéticos, incluidos los fitoestrógenos, los

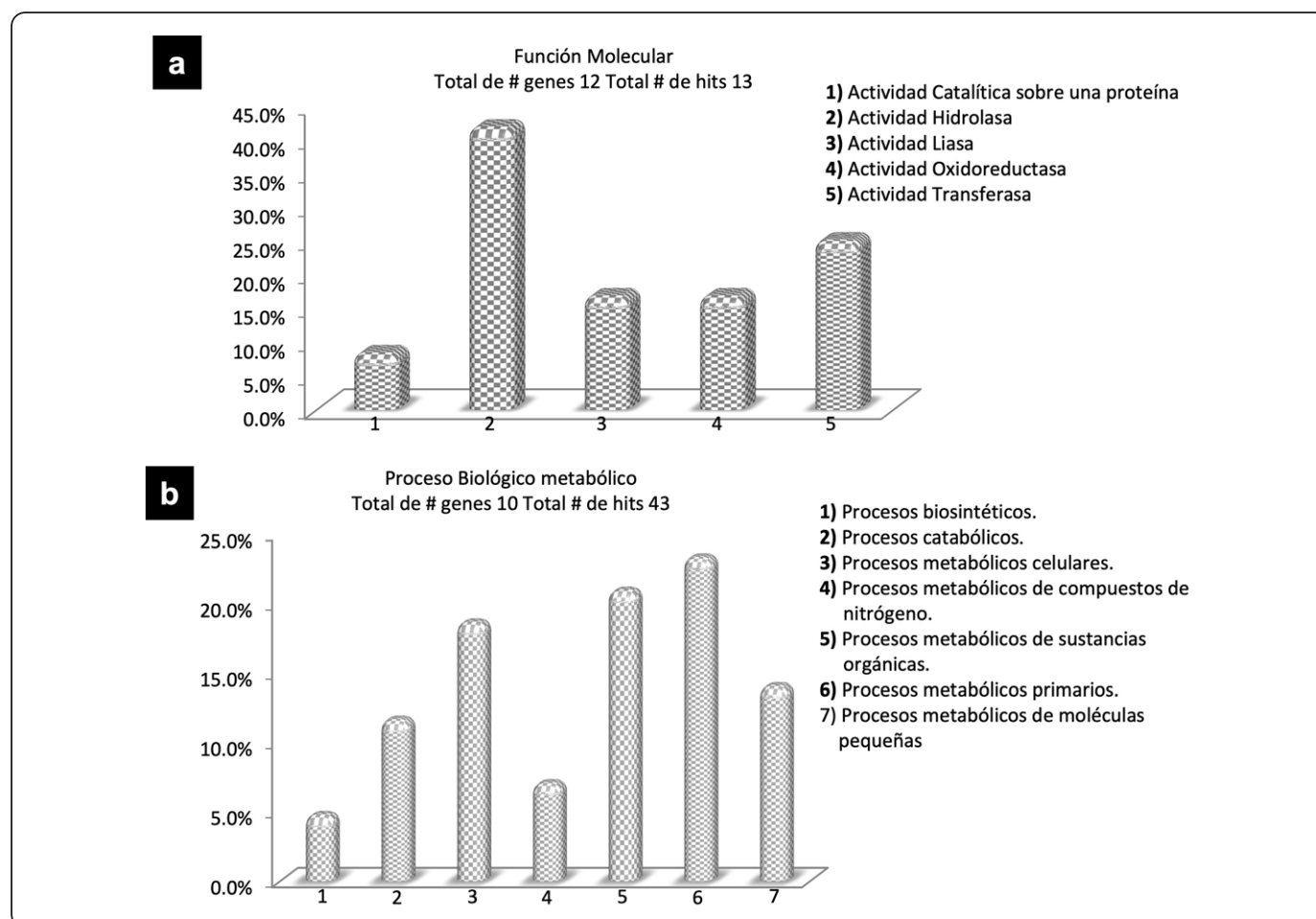


Figura 3. Clasificación funcional de los polipéptidos mencionados en trabajos previos para estudios de *Costus* spp. Las proteínas documentadas en los estudios del género *Costus* y relacionadas a la regulación glucémica se clasificaron según su función molecular y los procesos biológicos en los que interactúan; ver en la plataforma bioinformática PANTHER versión 18.0 Sistema de clasificación del Proyecto Genoma de Referencia de Ontología Genética (Imágenes creadas con <http://www.pantherdb.org/>).

flavonoles, las flavonas y las flavanonas (Berrin *et al.*, 2002; Hayashi *et al.*, 2007); C) la α -amilasa pancreática (P04746), que regularmente es secretada al espacio extracelular realiza una amplia variedad de reacciones que incluyen la ciclación, la transglucosilación y la dismutación, e incide sobre diferentes sustratos, incluidos en aquellos con enlaces glucosídicos α -1,4, α -1,6, o α -1,1 (Rydberg *et al.*, 1999).

En lo referente a las hidrolasas, se identificó al receptor de la insulina (P06213), la tirosina cinasa que regula las acciones pleiotrópicas de la hormona. Así, la interacción de esta con su receptor provoca una serie de fosforilaciones en diferentes sustratos intracelulares, al activar a las vías de señalización PI3K-AKT y PI3K-PKB, responsables de los procesos metabólicos intrínsecos de la insulina y de la expresión de las enzimas gluconeogénicas y lipogénicas (Pandini, Frasca, Mineo, Sciacca, Vigneri & Belfiore, 2002; Fiory *et al.*, 2005).

Participa en la vía Ras-MAPK, que regula la expresión de los genes relevantes para el crecimiento y la diferenciación celular, lo que ha relacionado estas vías y a la interacción de la insulina y su receptor con otras patologías, como distintos tipos de cáncer (Frasca *et al.*, 1999; Belfiore, 2007). Dentro de este grupo de hidrolasas se incluye al piruvato cinasa PKLR (P30613) y a la Hexoquinasa-4 (P35557). Ambas con un papel activo en el metabolismo de los carbohidratos; la PKLR es una proteína citoplasmática que cataliza la conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato para la síntesis de ATP, clave en la glucólisis (Valentini *et al.*, 2002). La hexoquinasa-4 es una enzima que se encuentra en las células β -pancreáticas y en el hígado y participa en la fosforilación de las hexosas, como D-glucosa a hexosa 6-fosfato. A diferencia de otras hexoquinasas, tiene una baja afinidad por la D-glucosa y solo es eficaz cuando la glucosa es abundante (Takeda *et al.*, 1993; Heredia, Carlson, Garcia & Sun, 2006).

Tabla II. Proteínas relacionadas al control de la hiperglucemia por el consumo de extractos de *Costus* spp. en modelos de ratas en experimentación.

Nombre de la Proteína	UniProt/ KB_ID ^a	PM ^b	pI ^c	Gene ^d	Función Molecular/Biológica	Referencias
1. Monoamina oxidasa	P21397	59681.66	7.94	MAOA	Oxidasa	Verma & Khosa, 2009
2. Glucosa-6-fosfato1-deshidrogenasa	P11413	59125.56	6.41	G6PD	Deshidrogenasa	Ali <i>et al.</i> , 2014
3. Succinato deshidrogenasa	O14521	17043.01	8.92	SDHD	Óxidorreductasa	Ali <i>et al.</i> , 2014 Bakhshwin, Faddladdeen, Ali, Alsaggaf & Ayuob, 2022
4. Aldolasa hepática	P04075	39420.02	8.30	ALDOA	Aldolasa	Ali <i>et al.</i> , 2014
5. Piruvato cinasa hepática	P35558	69194.52	5.80	PCK1	Cinasa	Ali <i>et al.</i> , 2014
6. Glucógeno sintasa	P35557	52191.43	5.10	GCK	Cinasa	Ali <i>et al.</i> , 2014
7. Receptor de insulina A	P06213	156332.86	5.83	INSR	Receptor de señal transmembrana	Ali <i>et al.</i> , 2014
8. Glucocinasa hepática	Q14397	68685.26	6.24	GCKR	Modulador de la actividad de unión a proteínas	Kalailingam, Kannaian, Tamilmanni & Kaliaperumal, 2014
9. Transportador de glucosa 2	Q9BYW1	53702.69	8.57	SLC2A11	Transportador secundario	Ali <i>et al.</i> , 2014
10. Piruvato cinasa	P30613	61830.17	7.65	PKLR	Cinasa	Ali <i>et al.</i> , 2014
11. Alfa-amilasa pancreática	P04746	57706.85	6.60	AMY2A	Amilasa	Perera <i>et al.</i> , 2016
12. Alfa-glucosidasa lisosomal	P10253	105323.79	5.62	GAA	Glucosidasa	Perera <i>et al.</i> , 2016
13. Alfa amilasa pancreática	P04746	57593.69	6.60	AMY2A	Amilasa	Perera <i>et al.</i> , 2016
14. Beta glucosidasa citosólica	Q9H227	53695.68	5.39	GBA3	Glicosidasa	Femi-Olabisi <i>et al.</i> , 2021
15. Alfaglucosidasa neutra ab	Q14697	106873.99	5.74	GANAB	Glucosidasa	Perera <i>et al.</i> , 2016
16. Fructosa-1,6-bisfosfatasa 1	P09467	36842.47	6.54	FBP1	Fosfatasa de carbohidratos	Kalailingam <i>et al.</i> , 2014

Número de acceso de proteínas por UniProtKB ^a; Peso Molecular ^b; Punto Isoeléctrico ^c; Gen ^d.

En cuanto a los procesos metabólicos, se encontró que las proteínas mencionadas en los modelos experimentales como reguladoras de la hiperglucemia, están relacionadas con los procesos metabólicos y 10 de ellas representan el 66 % del total identificado (Figura 3b). Los procesos metabólicos primarios son el grupo mayoritario con 10 proteínas un (23 %) seguidos de las sustancias orgánicas con nueve (20 % del total de las proteínas analizadas). Dentro del grupo de estos procesos en las sustancias orgánicas están las proteínas ligadas al metabolismo de los carbohidratos, con ocho de las 10 proteínas totales (datos no mostrados); entre ellas figura la fosfoenol piruvato carboxiquinasa citosólica (P35558), que cataliza la descarboxilación y la fosforilación reversible del oxalacetato, por su capacidad para modular la velocidad en la gluconeogénesis. Esta enzima regula los procesos que controlan los niveles de intermediarios metabólicos en el ciclo de Krebs, denominados cataplerosis y la anaplerosis, dirige la conversión del oxaloacetato a fosfoenolpiruvato cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos o a la inversa del fosfoenolpiruvato a oxalacetato cuando son altos (Latorre-Muro *et al.*, 2018). Se identificó a la α -glucosidasa lisosomal (P10253) proteína esencial que degrada al glucógeno de los lisosomas (GAA), (Hermans, Kroos, van Beeumen, Oostra & Reuser, 1991). Se han reportado diferentes mutaciones en el gen que codifica a la GAA, lo que permitió determinar, una relación no solo con el metabolismo de los carbohidratos sino también con una correlación entre el genotipo y el fenotipo en patologías como la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II y la enfermedad de Pompe, ambas relacionadas a la acumulación de glucógeno y debilidad muscular progresiva (Hermans *et al.*, 2004; Pittis *et al.*, 2008). En el caso de las proteínas identificadas en el grupo de los procesos metabólicos de las sustancias orgánicas, también se encuentra la fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 (P09467), la fructosa-bifosfato aldolasa A (P04075) y la glucosa-6-fosfato-1-deshidrogenasa (P11413), que participan en la glucólisis, la gluconeogénesis y la vía oxidativa de las pentosas-fosfato respectivamente. Estas proteínas representan una ruta para la disimilación de los carbohidratos y de la glucólisis. La función principal de estas enzimas es proporcionar un poder reductor (NADPH) y pentosas fosfatos para la síntesis de ácidos grasos y ácidos nucleicos.

CONCLUSIONES

El presente estudio tuvo como objetivo ofrecer un panorama general sobre el papel de *Costus* spp. en la regulación de la hiperglucemia, a partir de la revisión de trabajos previos realizados en modelos experimentales y en su uso tradicional mundial, como un tratamiento alternativo, en diversas culturas, ya sea mediante el consumo en fresco de sus hojas o en infusiones.

Asimismo, en esta revisión quedó en evidencia no solo su capacidad para contribuir al control que ejercen en la

hiperglucemia y las proteínas que son causa del efecto, sino también identificar las proteínas reportadas en los estudios como posibles marcadores o blancos terapéuticos por estar asociadas a funciones moleculares y procesos biológicos claves relacionados con el metabolismo y transporte de la glucosa, así como con las vías de señalización implicadas en la glucogénesis.

Lo expuesto plantea una nueva línea de investigación orientada a explorar los posibles usos de *Costus* spp. en patologías como el cáncer, el ovario poliquístico y la hipertensión entre otros padecimientos. Sin embargo, aunque los resultados son prometedores, aún persisten limitaciones, pues, la mayoría de los estudios se han realizado *in vitro* o en modelos animales, y no existen revisiones sistemáticas que integren la evidencia disponible. Por lo que, futuras investigaciones deberán hacerse en: (1) el aislamiento e identificación de sus principios activos mediante técnicas como la del fraccionamiento guiado por bioactividad; (2) elucidar sus mecanismos de acción moleculares y (3) la evaluación de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos rigurosos. Finalmente, es importante la mención que la sinergia entre su uso tradicional y el científico moderno posiciona a *Costus* spp. como un candidato viable para el desarrollo de terapias integrativas, especialmente en el manejo de enfermedades metabólicas (diabetes, dislipidemia) y complicaciones asociadas (neuropatía y daño hepático). No obstante, su implementación en la medicina, aunque, basada en la evidencia, todavía, requerirá de estudios adicionales que validen estos hallazgos preclínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el tiempo y el apoyo técnico brindado por el Dr. Pedro Macedonio y a los alumnos de licenciatura Eva Aréchiga y Alejandro Sánchez.

REFERENCIAS

- Abouelwafa, E., Zaki, A., Sabry, O. M., El-Shiekh, R. A., Caprioli, G. & Abdel-Sattar, E. (2024). Unveiling the chemical profiling and remarkable modulation of carbohydrate metabolism by costus root, *Dolomiaea costus* (Falc.) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **326**, 117911. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117911>
- Akani, N. P., Nwachukwu, C. & Hakam, I. O. (2020). Evaluation of the Antibacterial Activity of *Gongronema latifolium* and *Costus afer* Leaf Extracts on *E. coli* (ATCC 29455) and *S. aureus* (ATCC 25923). *International Journal of Pathogen Research*, **5**(4), 11-16. DOI: 10.9734/ijpr/2020/v5i430139
- Ali, H. A., Almaghrabi, O. A. & Afifi, 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. PMID: 25491216; PMCID: PMC4362175

- Alzahrani, A. M., Alshareef, R. J., Balubaid, M. M., Alzahrani, M., Alsoubhi, M. & Shaheen, M. (2023). Perception and attitude of type 2 diabetic patients toward insulin therapy in the primary care of National Guard for Health Affairs (NGHA) in Jeddah, Saudi Arabia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **12**(11), 2768-2773. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2484_22
- Amalan, V., Vijayakumar, N., Indumathi, D. & Ramakrishnan, A. (2016). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of p-coumaric acid in diabetic rats, role of pancreatic GLUT 2: In vivo approach. *Biomed Pharmacother*, **84**, 230-236. PMID: 27662473. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.039
- Arivu, I., Muthulingam, M. & Selvakumar, G. (2023). Detailed study on *Costus igneus* plant for its medicinal importance-A review. *International Journal of Zoology and Applied Biosciences*, **8**(1), 34-39. DOI: org/10.55126/ijzab.2023.v08.i01.005
- Awanish, P., Poonam, T., Rishabh, P., Rashmi, S. & Shambaditya, G. (2011). Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy and Bioallied. Sciences*, **3**, 504-512. DOI: 10.4103/0975-7406.90103
- Bakhshwin, D., Faddladdeen, K. A. J., Ali, S. S., Alsaggaf, S. M. & Ayuob, N. N. (2022). Nanoparticles of *Costus speciosus* Ameliorate Diabetes-Induced Structural Changes in Rat Prostate through Mediating the Pro-Inflammatory Cytokines IL 6, IL1 β and TNF- α . *Molecules*, **27**(3), 1027. DOI: 10.3390/molecules27031027
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martinez, M., Barquera, S. & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: *Ensanut 2022. Salud Pública México*, **65**, s163-s168. DOI: 10.21149/14832
- Bavarva, J. H. & Narasimhacharya, A. V. (2008). Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of *Costus speciosus* in alloxan induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, **22**(5), 620-626. DOI: 10.1002/ptr.2302
- Belfiore, A. (2007). The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **13**(7), 671-686. <https://doi.org/10.2174/138161207780249173>
- Benny, M., Antony, B., Aravind, A., Gupta, K., Joseph, B. & Benny, I. (2020). Purification and characterization of anti-hyperglycemic bioactive molecule from *Costus pictus* d. don. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **11**, 2075-2081. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(5).2075-81
- Berrin, J. G., McLauchlan, W. R., Needs, P., Williamson, G., Puigserver, A., Kroon, P. A. & Juge, N. (2002). Functional expression of human liver cytosolic beta-glucosidase in *Pichia pastoris*. Insights into its role in the metabolism of dietary glucosides. *European Journal of Biochemistry*, **269**(1), 249-258. <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2001.02641.x>
- Bhuyan, B. & Chetia, D. (2020). In Vivo Validation of Folkloric Use of *Costus pictus* D. Don as Antidiabetic Plant in Assam, Using Streptozotocin Induced Wister Rat Model. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **35**(2), 225-231. DOI: 10.1007/s12291-019-00819-y
- Binny, K., Kumar, S. G. & Dennis, T. (2010). Anti-inflammatory and antipyretic properties of the rhizome of *Costus speciosus* (koen.) sm. *Journal of Basic and Clinical pharmacy*, **1**(3), 177-181. PMID: 24825984; PMCID: PMC3979190
- Chen, G. F. & Schemske, D. W. (2019). Adaptation to seasonal drought in two closely related species of Neotropical *Costus* (Costaceae). *Biotropica*, **51**(3), 311-315. <http://doi.org/10.1111/btp.12645>
- Choi, J. H., Lee, K. A., Moon, J. H., Chon, S., Kim, D. J., Kim, H. J., Kim, N. H., Seo, J. A., Kim, M. K., Lim, J. H., Song, Y., Yang, Y. S., Kim, J. H., Lee, Y. B., Noh, J., Hur, K. Y., Park, J. S., Rhee, S. Y., Kim, H. J., Kim, H. M., Ko, J. H., Kim, N. H., Kim, C. H., Ahn, J., Oh, T. J., Kim, S. K., Kim, J., Han, E., Jin, S. M., Choi, W. S. & Moon, M. K. (2023). Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus of the Korean Diabetes Association. *Diabetes & Metabolism Journal*, **47**(5), 575-594. Epub 2023 Sep 26. DOI: 10.4093/dmj.2023.0282
- Cole, J. B. & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, **16**(7), 377-390. DOI: 10.1038/s41581-020-0278-5
- Cueva Chamba, A. M. (2023). Usos medicinales tradicionales y actividades biológicas de las especies del género *Desmodium*: una revisión de la literatura. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, **22**(6), 700-746. <https://doi.org/10.37360/blacpma.23.22.6.51>
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A. & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, **65**(12), 1925-1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- Daisy, P., Eliza, J. & Ignacimuthu, S. (2008). Influence of *Costus speciosus* (Koen.) Sm. Rhizome extracts on biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Health Science*, **54**(6), 675-681. <https://doi.org/10.1248/jhs.54.675>
- Dharmalingam, M. & Yamasandhi, P. G. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **22**(3), 421-428. PMID: 30090738; PMCID: PMC6063173. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_585_17
- El Omari, N., Jaouadi, I., Lahyaoui, M., Benali, T., Taha,

- D., Bakrim, S. & Bouyahya, A. (2022). Natural sources, pharmacological properties, and health benefits of daucosterol: versatility of actions. *Applied Sciences*, **12**(12), 5779. DOI: 10.3390/app12125779
- Ediriweera, E. R. H. S. S. & Ratnasooriya, W. D. (2009). A review on herbs used in treatment of diabetes mellitus by Sri Lankan ayurvedic and traditional physicians. *The AYU Journal*, **30**(4), 373–391. DOI: <https://www.researchgate.net/publication/285706172>
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C. & Gabbay, R. A. (2023). On behalf of the American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, **46**(Suppl 1), S140-S157. PMID: 36507650; PMCID: PMC9810476. DOI: 10.2337/dc23-S009
- Femi-Olabisi, F. J., Ishola, A. A., Faokunla, O., Agboola, A. O. & Babalola, B. A. (2021). Evaluation of the inhibitory potentials of selected compounds from *Costus spicatus* (Jacq.) rhizome towards enzymes associated with insulin resistance in polycystic ovarian syndrome: an *in silico* study. *Journal Genetic Engineering & Biotechnology*, **19**(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00276-2>
- Fiory, F., Alberobello, A. T., Miele, C., Oriente, F., Esposito, I., Corbo, V., Ruvo, M., Tizzano, B., Rasmussen, T. E., Gammeltoft, S., Formisano, P. & Beguinot, F. (2005). Tyrosine phosphorylation of phosphoinositide-dependent kinase 1 by the insulin receptor is necessary for insulin metabolic signaling. *Molecular and Cellular Biology*, **25**(24), 10803–10814. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.24.10803-10814.2005>
- Frasca, F., Pandini, G., Scalia, P., Sciacca, L., Mineo, R., Costantino, A., Goldfine, I. D., Belfiore, A. & Vigneri, R. (1999). Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Molecular and Cellular Biology*, **19**(5), 3278–3288. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.5.3278>
- Girgis, S. M., Shoman, T. M. T., Kassem, S. M., El-Din, A. E. & Abdel-Aziz, K. B. (2015). Potential protective effect of *Costus speciosus* or its nanoparticles on streptozotocin-induced genotoxicity and histopathological alterations in rats. *Journal of Nutrition and Food Sciences*, **5**(3), S3-002 ref. 30. DOI: 10.4172/2155-9600.1000S3002
- González-Barbosa, J., Hipólito-Nájera, A. R., Gómez-Balderas, R., Rodríguez-Laguna, N. & Moya-Hernández, R. (2023). Metformin, Chlorpropamide, and Glibenclamide: Interactions with Metal Ions and Cyclodextrins. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **20**, 1-23. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570193X20666230117105443>
- Guven, M., Aras, A. B., Akman, T., Sen, H. M., Ozkan, A., Salis, O., Sehitoglu, I., Kalkan, Y., Silan, C., Deniz, M. & Cosar, M. (2015). Neuroprotective effect of p-coumaric acid in rat model of embolic cerebral ischemia. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **18**(4), 356-363. PMID: 26019798; PMCID: PMC4439450
- Han, X., Guo, J., Gao, Y., Zhan, J., You, Y. & Huang, W. (2021). Gentisic acid prevents diet-induced obesity in mice by accelerating the thermogenesis of brown adipose tissue. *Food & Function*, **12**(3), 1262-1270. PMID: 33434262. DOI: 10.1039/d0fo02474k
- Hayashi, Y., Okino, N., Kakuta, Y., Shikanai, T., Tani, M., Narimatsu, H. & Ito, M. (2007). Klotho-related protein is a novel cytosolic neutral beta-glycosylceramidase. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**(42), 30889–30900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700832200>
- Heredia, V. V., Carlson, T. J., Garcia, E. & Sun, S. (2006). Biochemical basis of glucokinase activation and the regulation by glucokinase regulatory protein in naturally occurring mutations. *The Journal of Biological Chemistry*, **281**(52), 40201–40207. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607987200>
- Hermans, M. M., Kroos, M. A., van Beeumen, J., Oostra, B. A. & Reuser, A. J. (1991). Human lysosomal alpha-glucosidase. Characterization of the catalytic site. *The Journal of Biological Chemistry*, **266**(21), 13507-13512. PMID: 1856189. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)92727-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)92727-4)
- Hermans, M. M., van Leenen, D., Kroos, M. A., Beesley, C. E., Van Der Ploeg, A. T., Sakuraba, H., Wevers, R., Kleijer, W., Michelakakis, H., Kirk, E. P., Fletcher, J., Bosshard, N., Basel-Vanagaite, L., Besley, G. & Reuser, A. J. (2004). Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Human mutation*, **23**(1), 47–56. <https://doi.org/10.1002/humu.10286>
- Hu, X. F., Liu, W. X., Zhang, R., Zhang, W., Wang, C., Chen, M. & Wang, Q. (2022). Essential oil from *Saussurea costus* inhibits proliferation and migration of Eca109 cells via mitochondrial apoptosis and STAT3 signaling. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **12**(6), 253-261. DOI: 10.4103/2221-1691.345517
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th. Brussels, Belgium: 2025. <https://www.diabetesatlas.org>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. Comunicado de prensa **645/21**. México. INEGI, 2021. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Dia
- Ivanovski, O. & Drüeke, T. B. (2013). A new era in the treatment of calcium oxalate stones? *Kidney International*, **83**(6), 998-1000. PMID: 23728004. DOI: 10.1038/ki.2013.41
- Kalailingam, P., Kannaian, B., Tamilmani, E. & Kaliaperumal, R. (2014). Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin

- (STZ)-induced diabetic rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, **21**(10), 1154–1161. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.005>
- Khan, A. S. & Agarwal, S. (2022). Biopesticide activity of *Costus igneus*-A preliminary study. *Journal of Clinical & Biomedical Research*, **4**(150), 2–3. [https://doi.org/10.47363/JCBR/2022\(4\)150](https://doi.org/10.47363/JCBR/2022(4)150)
- Kasole, R., Martin, H. D. & Kimiywe, J. (2019). Traditional medicine and its role in the management of diabetes mellitus: “Patients’ and herbalists’ perspectives”. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2019**, 2835691. <https://doi.org/10.1155/2019/2835691>
- King, H., Aubert, R. E. & Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, **21**(9), 1414–1431. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414>
- Latorre-Muro, P., Baeza, J., Armstrong, E. A., Hurtado-Guerrero, R., Corzana, F., Wu, L. E., Sinclair, D. A., López-Buesa, P., Carrodegua, J. A. & Denu, J. M. (2018). Dynamic acetylation of phosphoenolpyruvate carboxykinase toggles enzyme activity between gluconeogenic and anaplerotic reactions. *Molecular Cell*, **71**(5), 718–732.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.07.031>
- Li, H., Li, Y., Zhang, X., Ren, G., Wang, L., Li, J. & Huang, X. (2021). The combination of *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg and *Aucklandia costus* Falc. volatile oils exerts antidepressant effects in a CUMS-induced rat model by regulating the HPA axis and levels of neurotransmitters. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, 614413. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.614413>
- Maruthur, N. M., Gribble, M. O., Bennett, W. L., Bolen, S., Wilson, L. M., Balakrishnan, P., Sahu, A., Bass, E., Kao, W. H. & Clark, J. M. (2014). The pharmacogenetics of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, **37**(3), 876–886. <https://doi.org/10.2337/dc13-1276>
- Mechchate, H., Es-Safi, I., Mohamed Al Kamaly, O. & Bousta, D. (2021). Insight into gentisic acid antidiabetic potential using *in vitro* and *in silico* approaches. *Molecules*, **26**(7), 1932. <https://doi.org/10.3390/molecules26071932>
- Medagama, A. B., Bandara, R., Abeysekera, R. A., Imbulpitaya, B. & Pushpakumari, T. (2014). Use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) among type 2 diabetes patients in Sri Lanka: A cross sectional survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, 374. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-374>
- Mi, H., Muruganujan, A., Huang, X., Ebert, D., Mills, C., Guo, X. & Thomas, P. D. (2019). Protocol for the PANTHER classification system (v.14.0). *Nature Protocols*, **14**(3), 703–721. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0128-8>
- Nusinovici, S., Sabanayagam, C., Teo, B. W., Tan, G. S. W. & Wong, T. Y. (2019). Vision impairment in CKD patients: Epidemiology, mechanisms, differential diagnoses, and prevention. *American Journal of Kidney Diseases*, **73**(6), 846–857. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.047>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Pandini, G., Frasca, F., Mineo, R., Sciacca, L., Vigneri, R. & Belfiore, A. (2002). Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *Journal of Biological Chemistry*, **277**(42), 39684–39695. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202766200>
- Pawar, V. & Pawar, P. (2014). *Costus speciosus*: An important medicinal plant. *International Journal of Science and Research*, **3**(7), 28–33. www.ijsr.net
- Perera, H. K., Premadasa, W. K. & Poongunran, J. (2016). α -glucosidase and glycation inhibitory effects of *Costus speciosus* leaves. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**, 2. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0982-z>
- Pittis, M. G., Donnarumma, M., Montalvo, A. L., Dominissini, S., Kroos, M., Rosano, C., Stroppiano, M., Bianco, M. G., Donati, M. A., Parenti, G., D’Amico, A., Ciana, G., Di Rocco, M., Reuser, A., Bembi, B. & Filocamo, M. (2008). Molecular and functional characterization of eight novel GAA mutations in Italian infants with Pompe disease. *Human Mutation*, **29**(6), E27–E36. <https://doi.org/10.1002/humu.20753>
- Porath, B., Gainullin, V. G., Cornec-Le Gall, E., Dillinger, E. K., Heyer, C. M., Hopp, K., Edwards, M. E., Madsen, C. D., Mauritz, S. R., Banks, C. J., Baheti, S., Reddy, B., Herrero, J. I., Bañales, J. M., Hogan, M. C., Tasic, V., Watnick, T. J., Chapman, A. B., Vigneau, C., Lavainne, F., Audrézet, M. P., Ferec, C., Le Meur, Y. & Torres, V. E. (2016). Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II α subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *American Journal of Human Genetics*, **98**(6), 1193–1207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>
- Pujari, R. R. & Bandawane, D. D. (2021). Hepatoprotective activity of gentisic acid on 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity in wistar rats. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, **18**(3), 332–340. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.95870>
- Purba, F. R., Rahayu, I. & Timotius, K. H. (2023). Phytomolecules & pharmacology. *Journal of Phytomolecule and Pharmacology*, **2**(2), 83–94. <https://doi.org/10.56717/jpp.2023.v02i02.020>
- Qari, S. H. (2010). DNA-RAPD fingerprinting and cytogenetic screening of genotoxic and antigenotoxic effects of aqueous extracts of *Costus speciosus* (Koen). *Journal of King Abdulaziz University: Science*, **22**, 133–152. <https://doi.org/10.4197/Sci.22-1.10>
- Razliqi, R. N., Harooni, E., Neisi, N., Sameri, M. J. & Ahangarpour, A. (2023). Hepatoprotective effects of gentisic acid through its anti-oxidant properties in nicotinamide-

- streptozotocin induced diabetic mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **26**(12), 1409–1415. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2023.70659.15359>
- Riaz, U., Iqbal, S., Sohail, M. I., Samreen, T., Ashraf, M., Akmal, F. & Akhter, R. M. (2021). A comprehensive review on emerging importance and economical potential of medicinal and aromatic plants (MAPs) in current scenario. *Pakistan Journal of Agricultural Research*, **34**(2), 381–392. <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjar/2021/34.2.381.392>
- Rydberg, E. H., Sidhu, G., Vo, H. C., Hewitt, J., Côte, H. C., Wang, Y., Numao, S., MacGillivray, R. T., Overall, C. M., Brayer, G. D. & Withers, S. G. (1999). Cloning, mutagenesis, and structural analysis of human pancreatic alpha-amylase expressed in *Pichia pastoris*. *Protein Science*, **8**(3), 635–643. <https://doi.org/10.1110/ps.8.3.635>
- Shahid, S., Akhter, Z., Sukaina, M., Sohail, F. & Nasir, F. (2021). Association of diabetes with lower back pain: A narrative review. *Cureus*, **13**(6), e15776. <https://doi.org/10.7759/cureus.15776>
- Shinde, S. P. & Kondhalkar, S. M. (2025). A review on insulin plant (*Costus igneus* L.) and its remedial approaches. *Asian Journal of Research in Botany*, **8**(1), 14–21. <https://doi.org/10.9734/ajrib/2025/v8i1238>
- Singh, V. K., Yadav, K. S., Thomas, S. C., Gupta, A., Luqman, S., Shanker, K. & Yadav, N. P. (2024). An update on pharmacological and phytochemical aspects of *Costus pictus* D. Don—A promising anti-diabetic plant. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **24**(9), 810-829. <https://doi.org/10.2174/0115680266284994240118071737>
- Soladoye, M. O. & Oyesika, O. O. A. (2008). *A textbook of medicinal plants from Nigeria*. University of Lagos Press. https://opac.fuhs.edu.ng/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=42&shelfbrowse_itemnumber=76#holdings_panel
- Stolar, M. (2009). Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, **123**(3, Suppl.), S3–S11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.004>
- Subasinghe, H. W. A. S., Hettihewa, L. M. & Gunawardena, S. (2012). Rapid onset of action of *Costus speciosus* leaf extracts on insulin resistance in experimental Wistar rats. *Proceedings of Annual Scientific Sessions of Faculty of Medical Sciences*, **12**, 28. <https://journals.sjp.ac.lk/index.php/ASS/article/view/842>
- Sun, X. D., Cai, X. L., Pang, Q. Q., Zhou, M., Zhang, W., Chen, Y. S. & Bian, Q. (2021). First record of leaf spot disease on *Costus speciosus* caused by *Nigrospora oryzae* in Hainan, China. *Plant Disease*, **105**(2), 506. <https://doi.org/10.1094/PDIS-12-18-2181-PDN>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J. & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Takeda, J., Gidh-Jain, M., Xu, L. Z., Froguel, P., Velho, G., Vaxillaire, M., Cohen, D., Shimada, F., Makino, H., Nishi, S., Stoffel, M., Vionnet, N., St. Charles, R., Harrison, R. W., Weber, I. T., Bell, G. I. & Pilkis, S. J. (1993). Structure/function studies of human beta-cell glucokinase. Enzymatic properties of a sequence polymorphism, mutations associated with diabetes, and other site-directed mutants. *Journal of Biological Chemistry*, **268**(20), 15200–15204. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)82456-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)82456-5)
- Tchamgoue, A. D., Tchokouaha, L. R. Y., Tsabang, N., Tarkang, P. A., Kuiate, J. R. & Agbor, G. A. (2018). *Costus afer* protects cardio-, hepato-, and reno-antioxidant status in streptozotocin-intoxicated Wistar rats. *BioMed Research International*, **2018**, 4907648. <https://doi.org/10.1155/2018/4907648>
- Tsukiyama, R., Katsura, H., Tokuriki, N. & Kobayashi, M. (2002). Antibacterial activity of licochalcone A against spore-forming bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(5), 1226–1230. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1226-1230.2002>
- Valentini, G., Chiarelli, L. R., Fortin, R., Dolzan, M., Galizzi, A., Abraham, D. J., Wang, C., Bianchi, P., Zanella, A. & Mattevi, A. (2002). Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *Journal of Biological Chemistry*, **277**(26), 23807–23814. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202107200>
- Valluru, J. R. & Mani, S. (2009). Ethnobotanical information on medicinal plants for treatment of menstrual problems used by the tribes of salur mandal in Vizianagaram district, Andhra Pradesh, India. *Journal of Phytological Research*, **22**(2), 335–337. https://www.jphytolres.org/system/files/old_papers/31_1.pdf
- Verma, N. & Khosa, R. L. (2009). Evaluation of protective effect of ethanolic extract of *Costus speciosus* (Koen.) Sm. Rhizomes of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *Natural Product Radiance*, **8**, 123–126. URL. <https://nopr.nisep.res.in/bitstream/123456789/4045/1/NPR%208%282%29%20123-126.pdf>
- Wang, J., Zhang, Y. S., Thakur, K., Hussain, S. S., Zhang, J. G., Xiao, G. R. & Wei, Z. J. (2018). Licochalcone A from licorice root, an inhibitor of human hepatoma cell growth via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest. *Food and Chemical Toxicology*, **120**, 407–417. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.044>
- Xu, G., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Snetselaar, L. G., Hu, F. B. & Bao, W. (2018). Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population

- based study. *British Medical Journal*, **4**, 362-1497. PMID: 30181166; PMCID: PMC6122253. DOI:10.1136/bmj.k1497
- Yamazaki, H., Tsuge, H., Takahashi, O. & Uchida, R. (2021). Germacrane sesquiterpenes from leaves of *Eupatorium chinense* inhibit protein tyrosine phosphatase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **53**, 128422. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128422>
- Zakir, M., Ahuja, N., Surksha, M. A., Sachdev, R., Kalariya, Y., Nasir, M., Kashif, M., Shahzeen, F., Tayyab, A., Khan, M. S. M., Junejo, M., Manoj, F., Varrassi, G., Kumar, S., Khatri, M. & Mohamad, T. (2023). Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus*, **15(9)**, e45835. PMID: 37881393; PMCID: PMC10594042. DOI:10.7759/cureus.45835