



Revista Mexicana de Ciencias
Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Gómez Bache, U. M.; Barbosa Navarro, L.; Petricevich, V. L.
Estudio preliminar del efecto hipoglucémico del extracto de *Bougainvillea xbuttiana*
(variedad naranja) en modelo murino
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 47, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp.
60-66
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
.png, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956611005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Trabajo científico

Estudio preliminar del efecto hipoglucémico del extracto de *Bougainvillea xbuttiana* (variedad naranja) en modelo murino

Preliminary study of the hypoglycemic effect of the extract of *Bougainvillea xbuttiana* (variety orange) in murine model

Gómez Bache U. M., Barbosa Navarro L., Petricevich V. L.*

Laboratorio de Inflamación y Toxicología, Facultad de Medicina
de Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Resumen

Bougainvillea sp es utilizada en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de diferentes enfermedades. Este estudio evaluó los efectos hipoglucémicos del extracto de *Bougainvillea xbuttiana*. Se realizaron el análisis fitoquímico del extracto. Ratones de la cepa CD1 fueron separados por grupos: control normal; control diabético (animales administrados con Streptozocin (200 mg/kg) intraperitonealmente; grupos diabéticos administrados intraperitonealmente con extracto (63 mg/kg) a cada 48 horas, durante 4 semanas. En diferentes tiempos se determinaron la concentración de glucosa. El análisis fitoquímico del extracto indicó la presencia de alcaloides, flavonoides, saponinas y triterpenos. La administración del extracto redujo los niveles de glucosa sanguínea en un 31.82 y 44.56% en los grupos diabéticos en la segunda semana de tratamiento. Los resultados confirman la actividad hipoglucemiante de esta planta.

Abstract

Bougainvillea sp is used in traditional Mexican medicine for the treatment of different diseases. In this study the hypoglycemic effects of extract of *Bougainvillea xbuttiana* were evaluated. The phytochemical analysis of the extract was performed. CD1 strain mice were separated into groups: normal control; diabetic control (administered intraperitoneally with Streptozocin (200 mg/kg); diabetic groups intraperitoneally administered with extract (63 mg/kg) every 48 hours for 4 weeks. At the times, indicated glucose concentration was determined. The phytochemical analysis of extract indicated the presence of alkaloids, flavonoids, saponins and triterpenes. The administration of the extract reduced blood glucose levels at 31.82 and 44.56% in the second week of treatment. The results confirm the hypoglycemic activity of this plant.

Palabras clave: *Bougainvillea xbuttiana*, hipoglucemia, hiperglucemia, toxicidad.

Key words: *Bougainvillea xbuttiana*, hypoglycemic, hyperglycemic, toxicity.

Correspondencia:

Vera L. Petricevich
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
Iztacciuhuatl esq. Leñeros
Volcanes, C.P. 62350
Cuernavaca, Morelos, México
Teléfono/Fax: +52 (777) 329 7048.
Correo electrónico: vera.petricevich@uaem.mx

Fecha de recepción: 31 de agosto de 2016

Fecha de recepción de modificaciones: 11 de noviembre de 2016

Fecha de aceptación: 16 de noviembre de 2016

Introducción

La primera clasificación aceptada de la Diabetes *Mellitus* (DM) fue publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980, y modificada en 1985. En 1980 y 1985 las clasificaciones de Diabetes *Mellitus* y categorías aliadas a la tolerancia de la glucosa incluyendo clases clínicas y dos clases de riesgo. En 1980 el Comité Experto propuso dos clases de DM nombrándolos como Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM-1) y Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM-2).¹

La diabetes *mellitus* tipo 2 está caracterizada por desórdenes de acción y secreción de la insulina, y el organismo no la utiliza de manera correcta. La mayoría de las personas con DM-2 la adquieren después de los 30 años de edad habiendo diversos factores de riesgo que pueden causar la DM-2. Estos factores incluyen una historia de diabetes en la familia, tener más de 30 años de edad, sobrepeso y falta de ejercicio¹. La diabetes *mellitus* puede ser equilibrada a través del control de peso, planificación de dietas adecuadas y actividad física. No obstante, la mayoría depende de la intervención farmacológica de hipoglucemiantes orales. A veces se requiere de terapéutica con insulina para lograr concentraciones satisfactorias de glucosa en la sangre.² Según estimaciones, en el mundo hay más de 22 millones de niños menores de 5 años obesos o con sobrepeso, todos ellos corren un riesgo considerable de padecer DM-2, según afirman la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes.³ En México la población aproximada con diabetes asciende entre 6.5 y 10 millones de personas según datos de la Federación Mexicana de Diabetes.⁴ Los primeros testimonios que se conocen sobre el tratamiento de la diabetes se refieren al uso de las plantas.⁵ Más de 400 plantas y extractos han sido descritos como beneficiosos para el paciente diabético. Aunque en la mayor parte de los casos los efectos hipoglucemiantes se ha investigado lo suficiente para confirmar.⁶ Respecto al tratamiento farmacológico en la diabetes el principal objetivo es alcanzar y mantener el control glucémico.⁷

Bien se sabe que la DM tipo 2 es una enfermedad causada por la deficiente secreción de insulina, pero hay muchas plantas que se utilizan como tratamiento alternativo,⁸ ya sea para el retraso del desarrollo de complicaciones diabéticas y la corrección de anomalías metabólicas; remedios tradicionales a base de plantas han sido y están siendo utilizados en todo el mundo, por ejemplo en pacientes de China, India y México.⁹

Bougainvillea es un tipo de planta perteneciente a la familia *Nyctaginacea* nativa de América del Sur, pero también se puede hallar ampliamente distribuida en Cuernavaca Morelos y otros lugares de la República Mexicana. La *Bougainvillea*

xbuttiana, es una especie utilizada en la medicina tradicional, existen diferentes formas de preparación para la aplicación de esta, como, decocción, infusión y polvos, los cuales son utilizados para afecciones de las vías respiratorias, cólicos, fiebre, diarrea, úlcera gastroduodenal, gastritis y también puede ser usado como un expectorante.¹⁰ Se tiene previamente confirmada la actividad glucosídica inhibidora de *Bougainvillea* contra la oxidación del páncreas y la glucosidasa intestinal, proponiendo uno de los mecanismos subyacentes y actividad antidiabética.¹¹ Este trabajo fue diseñado para determinar el efecto del extracto de *Bougainvillea xbuttiana* en ratones. La composición química de la *Bougainvillea* consta de flavonoides, glucósidos saponínicos, triterpenos, taninos, ácido gentístico, alcaloides indólicos, α -Pinitol.¹² Este último es químicamente definido como un inositol que está constituido por nueve distintos isómeros y a quien se le atribuye la reducción de concentración de glucosa en ratones diabéticos, incrementando la disposición de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina.^{13,14}

Materiales y Métodos

Material Vegetal: Bougainvillea xbuttiana (variedad naranja) (BxbVN) fue colectada en la Ciudad de Cuernavaca, Morelos, México en los meses de abril y mayo de 2009, un ejemplar de estos fue depositado en el Herbario HUMO, CIByC (UAEM) con número de registro (23683) para proceder en diferentes formas de extracción.

Extracción del material vegetal seco

Extracción: Se pesaron 200 g de brácteas de la *B. xbuttiana* fueron lavadas con agua destilada y deshidratadas a temperatura ambiente. Una vez deshidratadas se pesaron y se trituraron en un mortero con pistilo para la obtención de un polvo seco y homogéneo. El polvo seco fue macerado en una solución alcohólica etanol-agua 50-50% (v/v) durante 72 horas a 25 °C.^{15,16} En seguida se filtraron, se concentraron en rotavapor a 35 °C y se almacenaron a 4 °C hasta el momento de su uso.¹⁶ El extracto de *Bougainvillea xbuttiana* (variedad naranja) fue nombrado como BxbVN.

Análisis fitoquímico: Para detectar la presencia de metabolitos secundarios en BxbVN se utilizaron diferentes pruebas: a) la prueba de Dragendorff para detectar alcaloides;¹⁷ b) la prueba Shinoda para la detección de flavonoides;¹⁷ c) la prueba de espuma para la determinación de saponinas;¹⁷ y d) la prueba de Liebermann-Buchard para la detección de triterpenos.¹⁸

Animales: Ratones hembras y machos de la cepa CD1, con diferentes pesos de 20-25 g y 25-45 g respectivamente, fueron obtenidos del Bioterio de la Facultad de Medicina

de la UAEM (Cuernavaca, México). Los animales fueron mantenidos en cuarto cerrado y aislado, en condiciones ambientales controladas en ciclos de luz blanca/oscuridad de 12 horas a temperatura de 20±2 °C, con acceso a agua y alimento *ad libitum*.¹⁹

Inducción de la diabetes experimental

Se utilizaron ratones hembras y machos de la cepa CD1, a los cuales se les inyectó por vía intra peritoneal una solución de Streptozocin (STZ) obtenida de Sigma Aldrich (Mex) 200 mg/kg de peso animal.¹⁹ Al séptimo día después del tratamiento, todos los animales con un ayuno de 12 horas, se determinaron las concentraciones séricas de glucosa en la sangre usando tiras reactivas y un glucómetro portátil AccuChek Comfort (Roche). Los animales que presentaron glucosa sanguínea superior a 150 mg/dL se incluyeron en el grupo de ratones diabéticos.

Diseño experimental

Grupo 1: Control Normal, grupos de 5 ratones se administraron 100 µL de solución salina estéril.

Grupo 2: Diabéticos: grupos de 30 ratones se les administraron STZ (200 mg/kg) vía intraperitoneal.

Grupo 3: Diabéticos (con valores de glucosa entre 151-200 mg/dL): grupos de 10 ratones, 5 ratones sin tratamiento y 5 que se les administraron intraperitonealmente, 63 mg/kg del extracto a cada 48 horas, durante 4 semanas.

Grupo 4: Diabéticos (con valores de glucosa mayor 300 mg/dL): grupos de 10 ratones, 5 ratones sin tratamiento y 5 ratones se les administraron intraperitonealmente, 63 mg/kg del extracto a cada 48 horas, durante 4 semanas.

Determinación de la concentración de glucosa sérica

Todos los grupos de animales experimentales, con ayuno de 12 horas se determinaron las concentraciones de glucosa en la sangre usando tiras reactivas y un glucómetro portátil (AccuChek Comfort (Roche)). Se extrajeron muestras de sangre por el plexo retro orbital. El porcentaje de variación de glucemia se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: $[G_0 - G_x / G_0 \times 100]$; dónde G₀ es el nivel inicial de glucemia y G_x es el nivel de glucemia a los diferentes intervalos de tiempo posteriores a la administración del BxbVN.

Análisis estadístico

La evaluación estadística fue realizada por el análisis de la prueba de “t” de Student y los valores significativos fueron (p<0.005). Los valores fueron expresados con la media±desviación estándar de cinco repeticiones por ensayo.

Resultados

Extracción del material vegetal. En la Figura 1 se encuentra descrito el método de extracción.

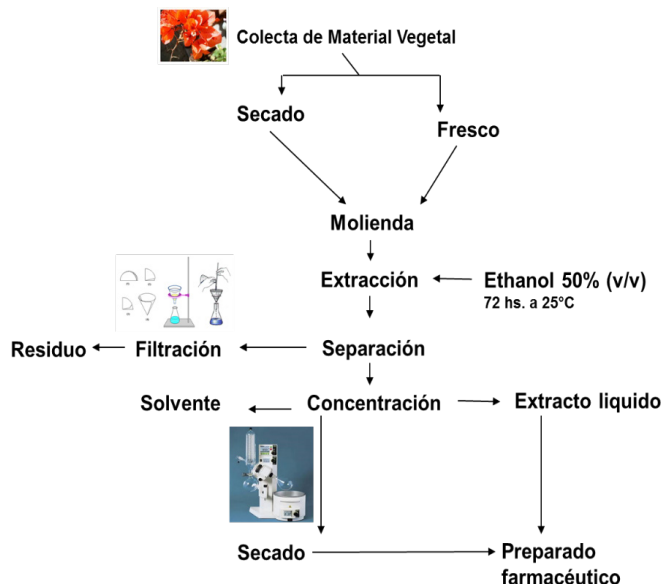


Figura 1. Esquema de la extracción del material vegetal.

Análisis fitoquímica. Las mediciones cualitativas del extracto de BxbVN fueron positivas para los metabolitos secundarios tales como: alcaloides, flavonoides, saponinas y triterpenos (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis cuantitativo de los componentes presentes en el extracto de *B. xbutiana* (var. naranja).

Componentes	Valoración
Alcaloides	++
Flavonoides	+
Saponinas	+
Triterpenos	+++

Ausente (-), Presente (+), Moderado (++) , Abundante (+++).

Efecto del extracto de BxbVN sobre la concentración de glucosa sérica: Para evaluar el efecto del extracto de BxbVN sobre los niveles de glucosa, grupos de ratones hembras de la cepa CD1 les fue administrado intraperitonealmente diferentes concentraciones de extracto y 24 horas después se evaluaron los niveles de glucosa en la sangre de los animales. No se observaron diferencias en los niveles de glucosa en los grupos de ratones machos (datos no mostrados). En los grupos de ratones tratados con BxbVN por 24 horas, los

niveles de glucosa sérica fueron reducidos de manera dosis dependiente (Fig. 2). La cantidad de glucosa en la sangre de los animales tratados con 60 a 120 mg/kg del BxbVN fue significativamente menor cuando comparados al control normal ($p < 0.05$). En otros experimentos no mostrados se verificó que en los grupos de animales tratados con 63 mg/kg de BxbVN, las concentraciones de glucosa sérica fueron 79 ± 8.9 mg/dL, y fue entonces la dosis usada para todos los demás ensayos.

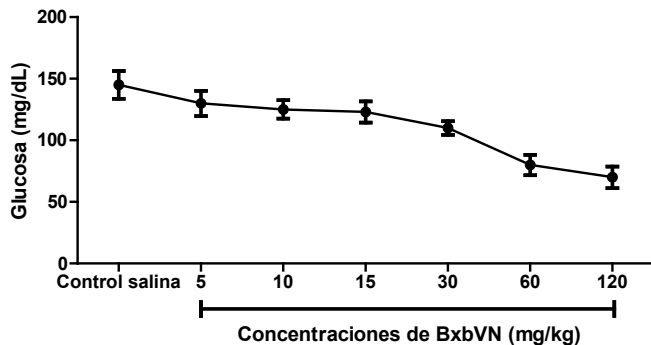


Figura 2. Efecto del extracto BxbVN sobre niveles de glucosa.

Grupos de ratones hembra de la cepa CD1 con peso de 20-25 g fueron inyectados por vía i. p. con solución salina estéril y/o con diferentes concentraciones del extracto de *B. xbuttiana* (variedad naranja) y los niveles de glucosa en la sangre fueron evaluados a las 24 horas después de la administración como se ha descrito en materiales y métodos. Los resultados mostraron la media \pm DS de cinco ratones.

Efecto del extracto de BxbVN sobre la concentración de glucosa sérica de ratones diabéticos: Para evaluar el efecto del extracto de BxbVN sobre los niveles de glucosa, grupos de ratones hembras de la cepa CD1 diabéticos fueron tratados con 63 mg/kg del BxbVN. Después de 0, 2, 24 y 48 horas se evaluaron los niveles de glucosa en la sangre de los animales (Fig. 3). En los grupos de ratones diabéticos tratados con el extracto los niveles de glucosa, después de 2 horas del tratamiento, fueron discretamente mayores cuando comparado con los controles. Al contrario, con tiempo de tratamiento de 24 y 48 horas los niveles de glucosa presentes en la sangre de los animales tratados con el extracto BxbVN fueron significativamente reducidos en un 53.34% y 32.53%, respectivamente (Fig. 3).

Efecto antidiabético del extracto BxbVN en ratones con peso de 25 – 45 g: Los grupos de ratones hembras y machos de la cepa CD-1 con peso de 25-45 g diabéticos fueron distribuidos en 4 grupos diferentes con 5 ratones cada: 2 grupos con valores de glucosa 151-200 mg/dL (1 grupo se utilizó como control y otro experimental) y 2 otros grupos con valores de

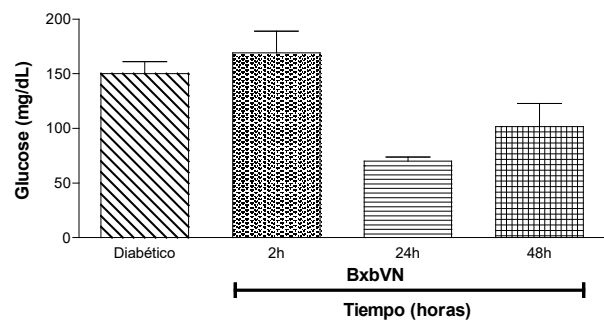


Figura 3. Efecto del extracto BxbVN sobre niveles de glucosa. Grupos de ratones hembra de la cepa CD1 con peso de 20-25 g fueron inyectados por vía i. p. con 63 mg/kg del extracto de *B. xbuttiana* y los niveles de glucosa en la sangre fueron evaluados a las 2, 24 y 48 horas después de la administración como se ha descrito en materiales y métodos. Los resultados mostraron la media \pm DS de cinco ratones.

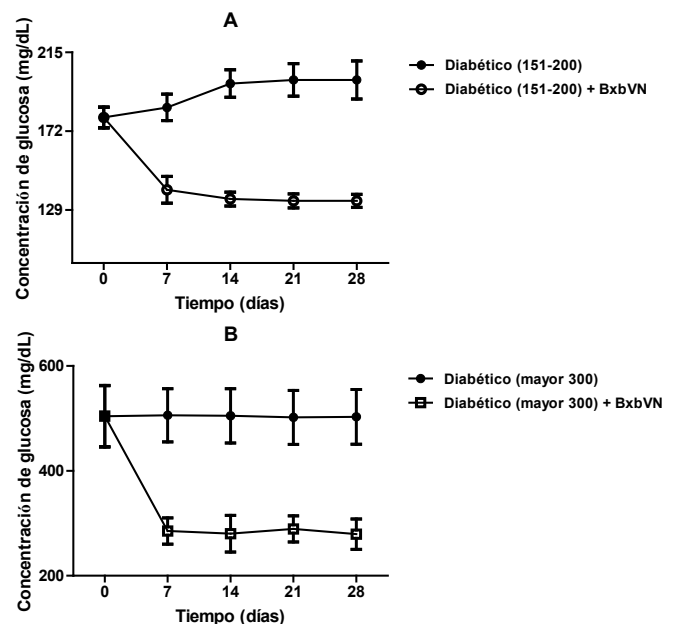


Figura 4. Efecto del tratamiento con extracto BxbVN en animales diabéticos. Grupos de ratones hembras y machos de la cepa CD1 con peso de 25-45 g fueron inyectados por vía i. p. con STZ por 7 días. Los animales diabéticos fueron separados en 4 grupos diferentes con 5 ratones cada: 2 grupos con valores de glucosa 151-200 mg/dL (1 grupo se utilizó como control y otro experimental) y 2 otros grupos con valores de glucosa mayor 300 mg/dL (1 grupo se utilizó como control y otro experimental). Los grupos experimentales de animales diabéticos se trataron a cada 48 horas con 63 mg/kg del BxbVN durante 28 días. Los niveles de glucosa en la sangre fueron evaluados a los diferentes intervalos de tiempo de la administración como se describió en materiales y métodos. Los resultados mostraron la media \pm DS de cinco ratones.

glucosa mayor 300 mg/dL (1 grupo se utilizó como control y otro experimental). Los grupos experimentales de animales diabéticos se trataron a cada 48 horas el BxbVN durante 28 días. En la Figura 4-A y B se compararon las concentraciones de glucosa sérica de los animales diabéticos tratados o no con el BxbVN. Los niveles de glucosa en los grupos de animales diabéticos (151-200 y/o mayor 300 mg) tratados con el BxbVN fueron significativamente reducidos cuando comparados con los grupos no tratados ($p < 0.01$). La reducción de los niveles de glucosa fue de 31.82 y 44.56% para los grupos 151-200 y mayor 300 mg, tratados con el BxbVN, respectivamente (Fig. 4-A y B). En las mismas figuras también se observan que las mayores reducciones obtenidas, ocurrieron en la segunda semana del tratamiento.

Discusión

La *Bougainvillea*, es una especie utilizada en la medicina mexicana tradicional, existen diferentes formas de preparación para la aplicación de esta, las cuáles son utilizadas para distintos tratamientos. Durante todo el período de estudio no se observaron pérdida de peso para todas las concentraciones del extracto de BxbVN usadas, tanto en ratones hembras como en machos. Aunque se ha establecido el potencial hipoglucémico de hojas y en corteza de diferentes especies como las de *Bougainvillea glabra* y *Bougainvillea spectabilis*,^{21,22} existe escasez de información sobre el efecto anti-hiperglucémico de las brácteas de *Bougainvillea* ampliamente consumida y utilizada en el manejo de la diabetes *mellitus* en México.

En este trabajo, el tamizaje fitoquímico mostró la presencia de: alcaloides, flavonoides, saponinas y triterpenos en las brácteas de *B. xbutiana*. Muchos investigadores documentaron las propiedades hipoglucemiantes de flavonoides, lo que podría ser la razón de propiedades antidiabéticas de las brácteas de *B. xbutiana*. La detección de flavonoides en los extractos también se puede vincular a la disminución de la glucosa en sangre por inhibir la absorción intestinal. Además, los flavonoides inhiben la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado, con lo que se suprime la gluconeogénesis y la glucogenólisis y, consecuentemente se reduce la hiperglucemia.²³ Las procianidinas, aisladas de diferentes plantas medicinales, son clases de proantocianidinas (taninos condensados). Las procianidinas polifenólicas poseen actividades anti-oxidantes y anti-virales.²⁴ Las proantocianidinas son capaces de reducir el índice glucémico de los alimentos consumidos, por su actuación sobre las enzimas digestivas de los carbohidratos tales como la α -amilasa y la α -glucosidasa. Otras investigaciones han mostrado que los flavonoides y los terpenoides aislados de otras plantas medicinales antidiabéticas estimulan la secreción de insulina.²⁵

En extractos de *Bougainvillea spectabilis* han sido reportados por sus actividades antidiabetogénicas. Estudios realizados anteriormente de estos extractos en ratas diabéticas han demostrado la prevención de la diabetes y el estrés oxidativo.^{26,27} En el presente estudio, se presenta el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de *Bougainvillea xbutiana* variedad naranja en modelo murino. El efecto del BxbVN en ratones de la cepa CD-1 diabéticos STZ inducida, se estudió en una manera dependiente de la duración. STZ es conocida por producir la hiperglucemia por efecto citotóxico selectivo en células beta pancreáticas.²⁸ Una inyección única de STZ dada a ratones produce hiperglucemia en 7 días con niveles de glucosa en sangre de 175 y 504 mg/dL en ratones de 20 – 25 g y 25 – 45 g de peso corporal, respectivamente. Con la administración del extracto BxbVN en ratones diabéticos la máxima actividad hipoglucemiante se observó 24 horas del tratamiento con 30 hasta 120 mg/kg del extracto, mostrando una dosis-dependencia. Ese efecto hipoglucemiante persistió hasta las 48 horas después del tratamiento con el extracto. El tratamiento de ratones diabéticos por 28 días con el BxbVN se observó una reducción de la concentración de glucosa sérica de 31.82% en el grupo de animales diabéticos (151-200 mg/dL) y de 44.56% en el grupo de animales diabéticos (mayor de 300 mg/dL). Algunos medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes los cuales son muy activos en las primeras 4 horas de exposición y persisten reduciendo los niveles de glucosa hasta 24 horas. El análisis estadístico de observaciones sugiere que el extracto de *Bougainvillea xbutiana* (variedad naranja) presenta una potencial actividad hipoglucemiante. El tratamiento hasta 28 días con ese extracto indujo una hipoglucemia permanente.

Conclusión

Las plantas medicinales se están volviendo cada vez más importantes en la búsqueda de opciones de extractos de vegetales medicinales para nuevas sustancias hipoglucemiantes antidiabéticas. Los estudios que puedan contribuir para facilitar el aislamiento, identificación y purificación de los ingredientes activos de los extractos de plantas medicinales y con minucioso estudio de los mecanismos antidiabéticos adecuados, mejorará su comprensión y allanar el camino por la calidad en la medicina tradicional. El mercado de la medicina a base de hierbas debe ser debidamente regulado. Los productos vegetales pueden ser utilizados como adyuvantes o incluso puede sustituir a los fármacos comercializados para el tratamiento contra la diabetes, ya que no tienen efectos secundarios comprobados y pueden ayudar a reducir los costos asociados con el tratamiento de la diabetes *mellitus*.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero de la Secretaría de Educación Pública (SEP – PRODEP).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses para su publicación.

Referencias

1. Alberti K, Zimmet P. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus* and Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*, Provisional Report of WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15:539-553.
2. Mycek M, Harvey R, Champe P, Fisher B, Cooper M. *Farmacología*. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana. 2^o Edición, unidad V, capítulo 26 p. 305-313. 2004.
3. OMS, IDF comunicado de prensa conjunto. 11 de Noviembre de 2004, Ginebra. Combatamos la obesidad infantil para ayudar a prevenir la diabetes dicen la OMS y la IDF. <http://www.who.int/medicacentre/news/releases/2004/pr85/es>.
4. Villalpando S, Rojas S, Shama-Levy T, Ávila M, Gaona B, De la Cruz V, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and Distribution of type 2 diabetes *Mellitus* in Mexican Adult population, A probabilistic survey. *Salud Pública de México*. 2010;Vol. 52:354-358.
5. Baskaran K, Kizar Ahamath B, Rhadha Shanmugasundaram K, Shanmugasundaram ER. 1990. Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes *mellitus* patients. *J Ethnopharmacol*. 1990;30:295-300.
6. Geoffrey J, Geoffrey B. Thompson, James C. Andrews, Maria L. Collazo-Clavell, Ricardo V. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nesidioblastosis after Gastric-Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254 July 21, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa043690.
7. Toledano C, Avila L, García S. Pharmacotherapy follow-up in an ambulatory population with Diabetes *mellitus* type 2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 20.12;43:54-60.
8. Chia-Chen L, Wei-Hsuan H, Siou-Ru S, Yu-Hsiang C, She-Ching W. Fagopyrum tataricum (Buckwheat) Improved High-Glucose-Induced Insulin Resistance in Mouse Hepatocytes and Diabetes in Fructose-Rich Diet-Induced Mice. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:10.
9. Guasch L., Sala E., Ojeda M., Valls C., Bladé C., Mulero M., Blay M., Ardévol A., Garcia-Vallvé S., and Pujadas G. Identification of Novel Human Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors of Natural Origin (Part II): In Silico Prediction in Antidiabetic Extracts. *PLoS ONE*. 2012;7.
10. Alvarez Perez Gil AL, Barbosa Navarro L, Patipo Vera M, Petricevich VL. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanolic extract *Bougainvillea xbuttiana*. *J Ethnopharmacol*. 2012;144:712-719.
11. Bhat M, Kothwale S, Tirmale A, Bhargava S, Joshi B. Antidiabetic Properties of *Azardiracta Indica* and *Bougainvillea spectabilis*: In vivo studies in Murine. *Diabetics Model. eCAM*. 2009;10:1-8.
12. Bates S, Jones R, Bailey C. Insulin like effect of Pinitol. *British Journal of Pharmacology*. 2000;139:1944-1948.
13. Moore R. Pinitol (3-O-Methyl-1,2,4 cis-3,5,6 trans hexahydroxycyclhexanol) Basis for Concluding New Dietary Ingredient will Reasonably be Expected to be safe. Department of Health & Human Services. 1998.
14. Dang N, Mukai R, Yoshida K, Asida H. D₂-Pinitol and myo-Inositol Simulate translocation of Glucose Transporter 4 in Skeletal Muscle of C57BL/6 Mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2010;74:1062-1067.
15. Volák J, Stodola J. *Plantas Medicinales*. Edit. Susaeta pág. 29-48. 1990.
16. Minglei T, Hongyuan Y, Kyung Ho R. Extraction of Glycyrrhizic Acid and Glabridin from Licorice. *Int. J. Mol. Sci*. 2008;9:571-577.
17. Dominguez A, *Metodos de Investigacion Fitoquímica*, Limusa, Mexico City, Mexico, 1985.
18. Doughari JH, Elmahmood AM, S.Manzara, "Studies on the antibacterial activity of root extracts of *Carica papaya* L. *African Journal Microbiology Research*, vol. 1, pp. 37-41, 2007.
19. Pérez R, Pérez C, Zavala M, Pérez S. 1998. Hypoglycemic Activity of *Bouvardia terniflora*, *Brickellia veronicacefolia* and *Parmantiera eludis*. *Salud Pública de México*. 1998;40:354-358.
20. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD guidelines for the testing of chemicals. Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure 2008. [Online]. Available from: <http://lysander.sourceoecd.org>.
21. Jawla S, Kumar Y, Khan MSY. Hypoglycemic activity of *Bougainvillea spectabilis* stem bark in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;S919-S923.
22. Garg B, Srivastava NM, Srivastava S. Antihyperlipidemic effect of *Bougainvillea glabra* leaves in triton wr-1339 induced hyperlipidemic rats. *Der Pharmacia Lettre*, 2015;7(7):187-190.
23. Chen PY, Csutora P, Veyna-Burke NA, Marchase RB. Glucose-6-phosphate and Ca²⁺ sequestration are mutually enhanced in microsomes from liver, brain and heart.

- Diabetes. 1998;47:874-881.
24. Shahat AA, Cos P, De Bruyne T, Apers A. Antiviral and antioxidant activity of flavonoids and proanthocyanidins from *Crateagus sinaica* Bioss. *Planta Med.* 2002;68:539-541.
 25. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytotherapy.* 1995;2:137-189.
 26. Chandra A, Mahdi AA, Singh RK, Mahdi F, Chander R. Effect of Indian herbal hypoglycaemic agents on antioxidant capacity and trace elements content in diabetic rats," *Journal of Medicinal Food.* 2008;11:506-512.
 27. Chandra A, Mahdi AA, Ahmad S, Singh RK. Indian herbs result in hypoglycemic responses in streptozotocin-induced diabetic rats," *Nutrition Research.* 2007;27(3):161-168.
 28. Kavalali G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi HH. Hypoglycemic activity of *Urtica pilulifera* in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002;84 (2-3):241-245.