

Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sim (maracuyá) en ratas aloxanizadas

Hypoglycemic effect of ethanol extracts of the fruit of *Passiflora edulis* Sim (passion fruit) in rats aloxanizadas

César Villena Nakamura¹, Jorge Arroyo Acevedo^{2,3}, Braulio Cisneros Hilario⁴, Edwin Espinoza Gutiérrez⁵, Bertha Jurado Teixeira⁶

Resumen

La investigación tuvo como objetivo evaluar la eficacia del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) sobre el nivel de glicemia en ratas aloxanizadas. El fruto de maracuyá fue recolectado en el valle de Chanchamayo, La Merced Junín-Perú; Para la evaluación del efecto hipoglucemiante se siguió el modelo según Kameswara Rao et al., 1999; donde se utilizaron 36 ratas albinas que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud y se dividieron aleatoriamente en grupos de 6 ratas cada uno, donde el 1° grupo recibió Aloxano 130 mg/Kg (A) el 2° (A) + Insulina 4 UI/Kg, el 3° (A) + Glibenclamida 5 mg/Kg, y grupos 4°, 5° y 6° recibieron extracto a 50, 100 y 200 mg/kg respectivamente; se extrajo sangre para medir la glicemia (mg/dL) a tiempo 0, 48, 50, 52, 96 y 98 horas después de las administraciones. Los datos se evaluaron mediante técnicas multivariadas ($p < 0,05$). El extracto demostró efectos beneficiosos al evidenciarse un porcentaje de variación favorable con extracto 50 mg/kg (58.8%; $p < 0.014$; 100 horas), 100 mg/kg (36.5%; $p < 0.086$; 96 horas), y extracto a dosis de 200 mg/kg (41%; $p < 0.014$; 100 horas). Se concluye que el extracto del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) disminuye los niveles de glicemia en ratas aloxanizadas.

Palabras clave: *Passiflora edulis* Sims, glicemia, aloxano, extracto etanólico.

Abstract

The present study aimed to evaluate the efficacy of ethanol extract of the fruit of *Passiflora edulis* Sims (passion fruit) on the level of glucose in rats aloxanizadas. The fruit of passion fruit was collected in the valley of Chanchamayo, La Merced Junin-Peru; For evaluation of hypoglycemic effect model was followed according Kameswara Rao et al, 1999. Wherein 36 albino rats were purchased from the National Institute of Health and were randomly divided into groups of 6 rats each, where 1° group received alloxan 130 mg / kg (A) the 2nd (A) + insulin 4 IU / Kg, the 3rd (A) + Glibenclamide 5 mg / kg, and groups 4, 5 and 6 received extract at 50, 100 and 200 mg / kg respectively, blood was drawn to measure blood glucose (mg/dL) at time 0, 48, 50, 52, 96 and 98 hours after administration. Data were evaluated by multivariate techniques ($p < 0.05$). The extract showed beneficial effect with favorable evident variation percentage extract 50 mg / kg (58.8%, $p < 0.014$, 100 hours), 100 mg / kg (36.5%, $p < 0.086$, 96 hours), and extract at doses 200 mg / kg (41%, $p < 0.014$, 100 hours). It is concluded that the extract of the fruit of *Passiflora edulis* Sims (passion fruit) lowers blood glucose levels in rats aloxanizadas.

Keywords: *Passiflora edulis* Sims, glucose, alloxan, ethanol extract.

Introducción

La diabetes mellitus es un desorden metabólico de múltiples etiologías caracterizado por hiperglicemia crónica resultando en defectos de la secreción de insulina, acción de la insulina o de ambos, cuyo diagnóstico se caracteriza por la presencia de síntomas tales como poliuria, polidipsia e inexplicablemente pérdida de peso corporal, y es confirmado por la medida anormal de hiperglicemia (WHO, 2006).

1 Dirección Técnica. Instituto Quimioterápico (IQFARMA). Lima-Perú, Villenanakamura@yahoo.es

2 Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina. UNMSM. Lima-Perú.

3 Facultad de Medicina. UNMSM. Lima-Perú.

4 Facultad de Medicina Humana. USP. Chimbote-Perú.

5 Unidad de Posgrado Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Lima-Perú.

6 Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. Lima-Perú.

Esta enfermedad produce un impacto socioeconómico importante en el país que se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas (Albañil et al, 1994). En el Perú la prevalencia de diabetes es de 1 a 8% de la población general, encontrándose a Piura y Lima como los más afectados. Se menciona que en la actualidad la diabetes mellitus afecta a más de un millón de peruanos y menos de la mitad han sido diagnosticados (Seclén et al., 1999). La diabetes mellitus tipo 2 se inicia con un período de resistencia a la insulina aumenta con la secreción de insulina del páncreas. Conforme avanza la enfermedad, la función pancreática falla y ya no es capaz de satisfacer las demandas periféricas. Como resultado, los niveles de insulina no cumplen con las necesidades del cuerpo (Inzucchi, 2003). La hiperglicemia crónica deteriora la secreción de las células β y la sensibilidad de los tejidos a insulina, un fenómeno conocido como glucotoxicidad, por lo tanto, la resistencia a la insulina y la deficiencia de secreción insulina representan elementos claves en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se han reportado muchas especies con actividad antidiabética (Grover et al., 2002). Metabolitos secundarios tales como los flavonoides estarían favoreciendo la presencia del inhibidor dipeptidil peptidasa IV. (Sezika et al., 2005); la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) es una enzima que degrada a la incretina, la incretina es una hormona, siendo el principal tipo de incretina predominante el GLP-1 quien estimula la secreción de insulina, suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina, y reduce el consumo de alimentos (Vestal et al. 2003); Otros metabolitos secundarios que estarían coadyuvando con el efecto hipoglicemiante son los alcaloides, quienes inducen la secreción de insulina solo en concentraciones altas de glucosa, lo cual disminuye el riesgo de hipoglicemia (Christopher et al., 2006; Arechavaleta et al., 2006)

Etnofarmacológicamente, *Passiflora edulis* Sims se ha utilizado de manera tradicional en diversas partes del mundo. En Portugal, el fruto de maracuyá es considerado como un estimulante digestivo y utilizado en el tratamiento del carcinoma gástrico; en la India, las hojas frescas de esta planta son hervidas en pequeña cantidad de agua y el extracto es bebido para el tratamiento de disentería e hipertensión, y los frutos son comidos para el alivio de la constipación (Jamir, 1999); en Sudamérica, se bebe la infusión de hojas y flores como sedante, la infusión de las partes aéreas se utiliza en el tratamiento de tétanos, epilepsia, insomnio e hipertensión (Desmarchelier, 2000), además se indica como relajante muscular (Brack, 1999), diurético, para tratar dolores estomacales, tumores intestinales y fiebre (NAPRALERT SM, 2001). El efecto hipoglicemiante de las plantas medicinales como es *Phyllanthus sellowianus* (Navarro, 2004), se le atribuye a la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides (rutina, isoquercitrina) (Hnatyszyn, 2002), por tales motivos nos propusimos evaluar el efecto del extracto de maracuyá sobre los niveles de glicemia en ratas aloxanizadas.

Material y métodos

El fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) fue recolectado en el valle de Chanchamayo, La Merced Junín, Perú. se encuentra a 751 metros sobre el nivel del mar a 75 Km al este de Huancayo y a 220 Km al noreste de Lima, la ciudad se ubica en la orilla occidental del río Chanchamayo que luego se convierte en el río Perené, un afluente del río Amazonas.

Para la preparación del extracto etanólico, las frutas de maracuyá fueron lavadas y licuadas con etanol de 96°, el que se maceró a temperatura ambiente durante 7 días con

movimiento constante, posteriormente se filtró, dicho filtrado se desecó a 40°C en estufa hasta peso constante. El residuo obtenido fue llamado extracto etanólico del fruto de maracuyá (CYTED, 1995).

El estudio fitoquímico del extracto se realizó en los laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, al cual se le practicó, las reacciones de Dragendorff y Mayer (alcaloides), Shinoda (flavonoides), cloruro férrico (compuestos fenólicos), gelatina (taninos), ninhidrina (aminoácidos), Burtranger (quinonas) y ácido sulfúrico alfa naftol (glicósidos) (Lock de Ugaz, 1994).

Para la evaluación del efecto sobre el nivel de glicemia en ratas normales se utilizaron un total de 36 ratas albinas cepa Holtzmann machos, que fueron adquiridos del Instituto Nacional de Salud, con peso promedio de 170 ± 8 gramos de peso corporal; fueron acondicionados en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por 48 horas, con agua y alimento a libertad; con ciclo de luz oscuridad de 12 horas.

EL efecto hipoglucemiante fue evaluada según el modelo de Kameswara Rao et al., 1999; donde se utilizaron 48 ratas albinas que fueron adquiridas del Instituto Nacional de Salud y se dividieron aleatoriamente en 6 grupos de 6 ratas cada uno, donde el 1° grupo recibió Aloxano 130 mg/Kg (A), el 2° (A) + Insulina 4 UI/Kg, el 3° (A) + Glibenclamida 5 mg/Kg, y los grupos 4°, 5° y 6° recibieron extracto a 50, 100 y 200 mg/kg respectivamente, el Aloxano se administró por vía intramuscular y por única vez. se tomó una muestra de sangre para determinar la glicemia basal (tiempo cero), 48 horas después se inicia con la administración de los tratamientos (mg/dL) y se vuelven a tomar muestras de sangre para la determinación de la glicemia a las 48, 50, 52, 96 y 98 horas, utilizándose cintas reactivas para glucómetro ONE TOUCH ULTRA, siendo expresado en mg/dL.

Los datos se expresaron como valor medio \pm error estándar de la media (EEM); se aplicó ANOVA y el análisis de múltiples comparaciones de Duncan y los valores fueron considerados estadísticamente significativos con el valor $p < 0,05$. Se hizo uso del Programa estadístico SPSS versión 13 año 2006.

Resultados

Tabla 1: Estudio fitoquímico del extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá).

Reacción de Identificación	Metabolito Secundario	Cantidad
Dragendorff	Alcaloides	+
Mayer	Alcaloides	+
Shinoda	Flavonoides	+++
Cloruro férrico	Compuestos fenólicos	+++
Gelatina	Taninos	++
Ninhidrina	Aminoácidos libres	+
Burtranger	Quinonas	++
Alfa naftol	Glicósidos	++

(-) = ausente; (+) poca cantidad; (++) = regular cantidad; (+++) abundante cantidad

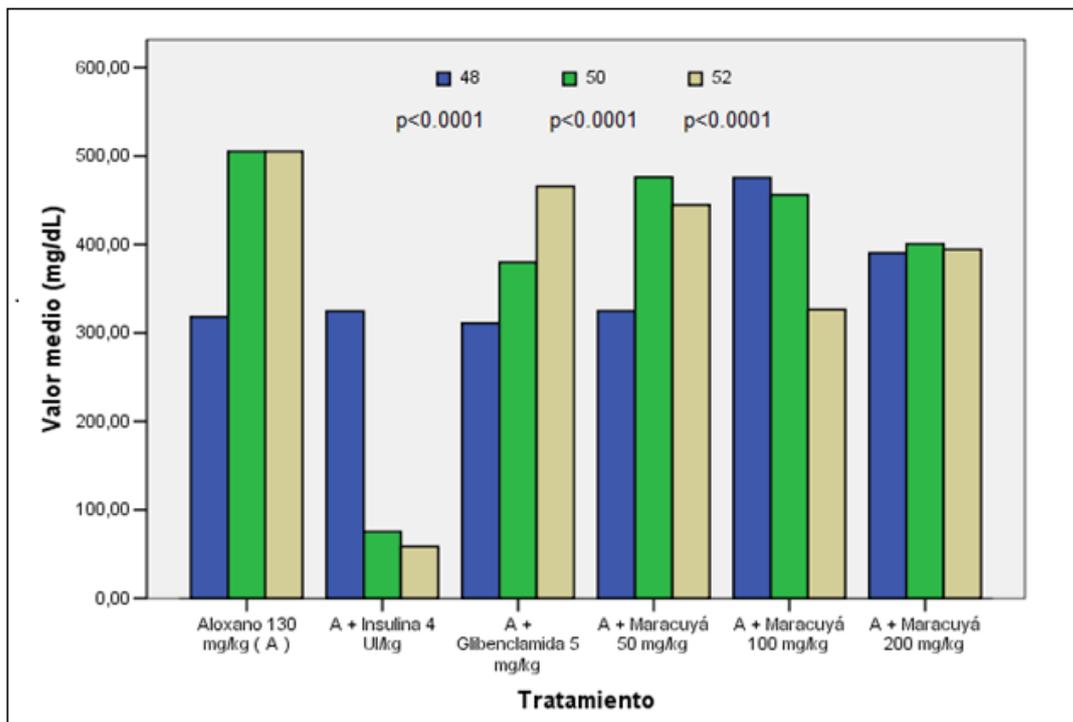


Figura 1. Valores medios de glicemia al evaluar el efecto hipoglicemiante de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en ratas aloxanizadas; (n = 6), p tiempo 48 horas < 0.0001; p 50 horas < 0.0001; p 52 horas < 0.0001.

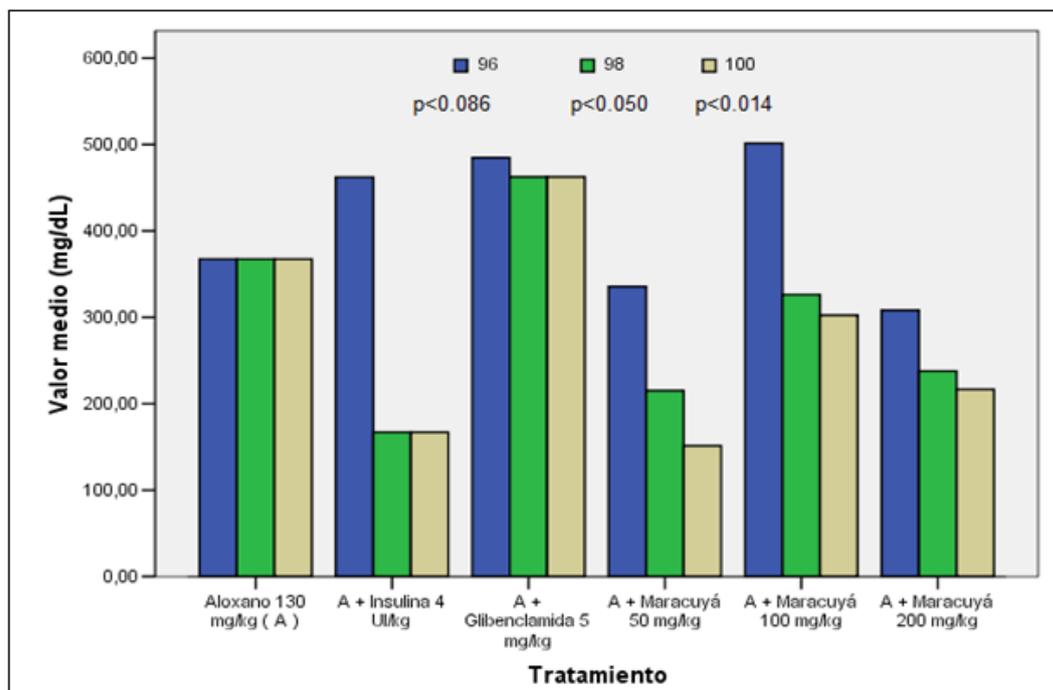


Figura 2. Valores medios de glicemia al evaluar el efecto hipoglicemiante de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en ratas aloxanizadas; (n = 6), p tiempo 96 horas < 0.0086; p 98 horas < 0.050; p 100 horas < 0.014.

Tabla 2. Porcentaje de variación de los valores medios de glicemia al evaluar el efecto hipoglicemiante de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) en ratas aloxanizadas.

Medición (hora)	Tratamientos	Valor medio	Porcentaje de Variación (P.V.)	Error estándar	Intervalo confianza 95%	
					L. inferior	L. superior
cero	Aloxano 130 mg/kg (A)	99.8	0	1.4	95.9	103.7
	A + Insulina 4 UI/kg	100.4	-0.6	5.8	84.2	116.6
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	95	4.8	2.9	86.9	103.1
	A + Maracuyá 50 mg/kg	90.6	9.2	6	74	107.2
	A + Maracuyá 100 mg/kg	95.2	4.6	7.6	74.1	116.3
	A + Maracuyá 200 mg/kg	99.8	0	0.7	98	101.6
48	Aloxano 130 mg/kg (A)	318.2	0	10.7	288.5	347.9
	A + Insulina 4 UI/kg	324.6	-2	2.6	317.5	331.7
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	311	2.3	3.8	300.6	321.4
	A + Maracuyá 50 mg/kg	324.8	-2.1	2.7	317.3	332.3
	A + Maracuyá 100 mg/kg	475.6	-49.5	4.7	462.6	488.6
	A + Maracuyá 200 mg/kg	390.4	-22.7	29.7	308	472.8
50	Aloxano 130 mg/kg (A)	505.2	0	7.2	485.3	525.1
	A + Insulina 4 UI/kg	75.4	85.1	2.6	68.1	82.7
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	379.8	24.8	33.2	287.7	471.9
	A + Maracuyá 50 mg/kg	476.2	5.7	52	331.9	620.5
	A + Maracuyá 100 mg/kg	456.2	9.7	38.2	350	562.4
	A + Maracuyá 200 mg/kg	400.6	20.7	63.7	223.7	577.5
52	Aloxano 130 mg/kg (A)	505.2	0	7.2	485.3	525.1
	A + Insulina 4 UI/kg	58.6	88.4	3.9	47.9	69.3
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	465.6	7.8	57.3	306.5	624.7
	A + Maracuyá 50 mg/kg	444.8	12	91.6	190.3	699.3
	A + Maracuyá 100 mg/kg	326.4	35.4	35.8	226.9	425.9
	A + Maracuyá 200 mg/kg	394.4	21.9	79.8	173	615.8
96	Aloxano 130 mg/kg (A)	367.4	0	54.2	216.9	517.9
	A + Insulina 4 UI/kg	462.2	-25.8	31.7	374.1	550.3
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	484.8	-32	51.7	341.4	628.2
	A + Maracuyá 50 mg/kg	335.6	8.7	71.9	135.9	535.3
	A + Maracuyá 100 mg/kg	501.4	-36.5	29	420.9	581.9
	A + Maracuyá 200 mg/kg	308.2	16.1	77.7	92.6	523.8
98	Aloxano 130 mg/kg (A)	367.4	0	54.2	216.9	517.9
	A + Insulina 4 UI/kg	167	54.5	108.5	-134.3	468.3
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	462.6	-25.9	77.6	247	678.2
	A + Maracuyá 50 mg/kg	215.2	41.4	49.3	78.4	352
	A + Maracuyá 100 mg/kg	326.2	11.2	11	295.6	356.8
	A + Maracuyá 200 mg/kg	237.8	35.3	65.8	55.2	420.4
100	Aloxano 130 mg/kg (A)	367.4	0	54.2	216.9	517.9
	A + Insulina 4 UI/kg	167	54.5	108.5	-134.3	468.3
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	462.6	-25.9	77.6	247	678.2
	A + Maracuyá 50 mg/kg	151.2	58.8	24.9	82.1	220.3
	A + Maracuyá 100 mg/kg	302.4	17.7	6.7	283.7	321.1
	A + Maracuyá 200 mg/kg	216.6	41	57.7	56.5	376.7

n = 6. Porcentaje de variación (P.V.) del efecto hipoglicemiante = ((Control – Tratamiento)/Control)*100).

Discusión

En las figuras 1 y 2 y la tabla 2 se muestran los valores obtenidos en la fase experimental, donde El grupo control aparece homogéneo con valores normoglicémicos muy constantes al inicio de la experimentación, y un incremento significativo de los valores después de la administración de aloxano, que es una toxina potente, derivado del ácido úrico, que actúa dañando a las células beta del páncreas, impidiendo la formación de insulina en los animales, cuyo inicio de acción se evidencia entre las 24-48 horas.

Los grupos que recibieron extracto de hojas de *Passiflora edulis* Sim. Presentaron una sostenida disminución de la glicemia a las 50, 52, 96, 98 y 100 horas de iniciada la fase experimental cuyos valores de porcentajes de variación significativos fueron de 20.7% (Extracto 200 mg/kg a las 50h), 35.4% (Extracto 100 mg/kg a las 52 horas, 36.5% (Extracto 100 mg/kg a las 96 horas); 41.4 % (Extracto a las 98 horas), y 58.8% (Extracto 50 mg/kg a las 100 horas); Se observa que en la tabla N° 2 que los porcentajes de variación a las 100 horas son cercanos (41% para extracto 200 mg/kg), e inclusive mayores (58.8% para extracto 50 mg/kg) que los valores del grupo que recibió insulina (54,5%).

Los estudios fitoquímicos de *Passiflora edulis* Sims demuestran la presencia de glucósidos; entre ellos passiflorina (Bombardelli, 1975), glucósidos flavonoides: luteolina-6-C-chinovósido (Mareck, 1991), glucósidos cianogénicos (Seigler, 2002); alcaloides (Slaytor, 1968); triterpenos y saponinas (Yoshikawa, 2000); antocianinas (Kidoy, 1997), eugenol (Chassagne, 1997), γ -lactonas, fenoles, caroteno, ácido L-ascórbico, ésteres, aceites volátiles, aminoácidos, carbohidratos, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, calcio, hierro y fósforo (Pruthi J, 1959); lo que queda evidenciado en el estudio fitoquímico del extracto del fruto de maracuyá, donde los metabolitos presentes en mayor cantidad (+++) son: los compuestos fenólicos y flavonoides; en regular cantidad (++) : taninos, quinonas y glicósidos; mientras que los alcaloides y aminoácidos libres se encuentran en menor cantidad (+) (Tabla 1).

Los efectos observados podrían estar relacionados con la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides (rutina, isoquercitrina) (Hnatyszyn, 2002) como se evidencia en el estudio de Navarro del 2004 con el extracto de *Phyllanthu. Sellowianus*.

Es posible explicar la normalización postprandial de la glucemia inducida por el extracto mediante el así llamado efecto “insulin-like” observado con ciertos flavonoides (Rizvi, 2001). La prevención de la diabetes, finalmente, puede estar relacionada con la capacidad de los flavonoides de disminuir el estrés oxidativo durante el proceso de lipoxidación por radicales libres (Yokosawa. 2002). Existen, además, estudios clínicos que implican a los flavonoides en la prevención de la diabetes aludiendo a sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antioxidantes y anticancerígenas (Knekt, 2002). Sin embargo, queda por comprobarse si otros constituyentes, presentes en el extracto, pueden estar involucrados en los efectos observados.

Los resultados obtenidos permiten certificar y avalar el uso etnomédico de esta planta medicinal frente al desencadenamiento de la patología diabética, además de ser una fuentes terapéuticas del reino vegetal constituye una alternativa viable, ya que es un recurso natural abundante en el Perú y fácilmente cultivable en la costa y la selva.

Conclusiones

El extracto etanólico del fruto de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá) disminuye considerablemente los valores de glicemia en ratas aloxanizadas.

Referencias bibliográficas

Arbañil, H., Valdivia, H., Pando, R. (1994). La diabetes mellitus en el Hospital. Dos de Mayo. Aspectos epidemiológicos. *Rev Med Perú.* 66(350):6-9.

- Arechavaleta, R. (2006). El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med.* 6:S581-S585.
- Bombardelli, E., Bonati, A., Gabetta, B., Martinelli, E., Mustich, G. (1975). Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 14(12), 2661-2665.
- Brack, A. (1999). *Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú*. Ed. Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de las Casas. Cusco-Perú, 368-370.
- Chassagne, D., Crouzet, J., Bayonove, C., Brillout, J., Baumes, R. (1997). Glycosidically bound eugenol and methyl salicylate in the fruit of edible *Passiflora* species. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 45, 2685–2689.
- Christopher, H., McIntosh, S., Hans-Ulrich, J., Pospisilik, A. Raymond, P. (2005). Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents. *Regulatory Peptides*. 128:159-165.
- Cronquist, A. (1988). The evolution and classification of flowering plants. New York: *The New York Botanical Garden*, 555.
- CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. (1995). Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. *Manual de técnicas de investigación*, 220.
- Desmarchelier, C., Witting F. (2000). Setenta Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana. 1ª ed. Lima: Gráfica Bellido, 187-190.
- Grover, J. K., Yadav, S., Vats, V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potencial. *Journal of Ethnopharmacology*. 81:81–100.
- Hnatyszyn, O. J., Miño, Ferraro. G., Acevedo, C. (2002) *Phytomedicine*, 9, 256-9.
- Inzucchi, S. (2003). Classification and diagnosis of diabetes mellitus. In: Porte, D., Sherwin, R., baron, A. (Eds.), Elenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus. New York: McGraw Hill, p.p. 274.
- Jamir, T., Sharma, H., Dolui, A. (1999). Folklore medicinal plants of Nagaland, India. *Fitoterapia*, 70, 395-401.
- Kameswara, Rao.B, Kesabulu, M., Giri. (1999). Antidiabetic and hypolipidemic effects of Momardica Cymbalaria Hooek. Fruit powder in alloxan diabetics rats. *Journals Ethnofarmacology*, 67:103-109.
- Kidoy, L., Nygard , A., Andersen, O., Pedersen, A., Aksnes, D., Kiremire, B. (1997). Anthocyanins in Fruits of *Passiflora edulis* and *P. suberosa*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 10(1), 49-54.
- Knekt, T. P., Kumpulainen, R., Jarvinen, H., Rissanen, M., Heliovaara, A., Reunanen, T. Hakulinen & Aromaa, A. (2002) *Am. J. Clin. Nutr*, 76, 560-8.
- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación fitoquímica. Métodos de estudios de productos naturales*. (2º Ed.). Lima. Fondo editorial. PUCP
- Mareck, U., Herrmann, K., Galensa, R., Wray, V. (1991). The 6-C-chinovoside and 6-C fucoside of luteolin from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 30(10), 3486-3487.
- NAPRALERT SM. Natural Products Alert. (2001). Profile for *Passiflora edulis*. Chicago: *The board of trustees of the University of Illinois*.

- Navarro, M., Coussio, J., Hnatyszyn, O., Ferraro, G. (2004). Efecto Hipoglucemiante del Extracto Acuoso de *Phyllanthus sellowianus* (“sarandí blanco”) en Ratones C57BL/Ks. *Acta Farm. Bonaerense*, 23 (4), 520-3.
- Pruthi, J., Girdhari, L. (1959). Chemical composition of passion fruit (*Passiflora edulis* Sims). *J. Sci. Food Agric*, 10, 188-192
- Rizvi, S. I. & Zaid, M. A. (2001). *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*, 28, 776-8.
- Seclén, S., Leey, J., Villena, A., Herrera, B., Menacho, J., Carrasco, A., et al., (1999). Prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad como factores de riesgo coronario y cerebro vascular en población adulta de la costa sierra y selva del Perú. *Acta Med Perú*, 17(1):8-12.
- Seigler, D., Pauli, G., Nahrstedt, A., Leen, R. (2002). Cyanogenic allosides and glucosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry*. 60(8), 873-882.
- Sezika, E., Aslana, M., Yesiladaa, E., Shigeru, Ito. (2005). Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay- directed fractionation techniques. *Life Sciences*. 76:1223–1238.
- Slaytor M, McFarlane I. (1968). The biosynthesis and metabolism of harman in *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 7(4), 605-611.
- Tunstall-Pedoe, H. (2005). *Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report*. [http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en] webcite. Geneva: World Health Organization, 200.
- Vestal, M., Hemmati, M and Vasei M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 135:357-364.
- World Health Organization (WHO) & International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: WHO; 2006. (Cited 01 Dec 2009). Available from url: http://www.who.int/diabetes/publications/Definitions%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
- Yoshikawa, K., Katsuta, S., Mizumori, J., Arihara, S. (2000). Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis*. *J Nat Prod*, 63(9), 1229-1234.