



Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2020; 10:1-17. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2020.35>
Artículo Original. Recibido: 08/07/2020. Aceptado: 03/11/2020. Publicado: 05/12/2020. Clave: 2020-60.

Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and wound healing of *Boswellia serrata* in rats with experimentally induced diabetes

Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and wound healing of *Boswellia serrata* on experimentally induced diabetic rats

Abdolrasoul Namjou^{1*} , Hojjat Rouhi-Broujeni² 

¹Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. ²Medical Plants Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. *Autor para correspondencia: Abdolrasoul Namjou. Address: Department of Pathology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University Shahrekord, Iran. P.O. box: 166. Tel: +98 38 333361045. Email: ar.namjo72@gmail.com

RESUMEN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico con complicaciones como el síndrome metabólico y la cicatrización lenta de las heridas. En este estudio experimental, treinta y seis ratos Wistar machos se dividieron al azar en tres grupos: control, diabéticos y las tratadas con extracto diabético. Veinticuatro horas después de haberseles producido la herida a las ratas del grupo diabético tratadas con la crema tópica *B. serrata* al 2.5%, también se les administró extracto acuoso de *B. serrata* (400 mg/Kg) vía sonda oral por tres semanas. A las ratas se les indujo la diabetes por medio de una inyección subcutánea de monohidrato de aloxano (120mg/Kg). Luego de estar anestesiadas, se les removió el espesor total de la piel dorsal (25mm x 25mm). En los días 4, 7, 14 y 21 se recogieron muestras de las heridas para evaluar la curación histopatológica de la mismas. Al culminarse los tratamientos, se recogieron muestras de sangre para medir los factores bioquímicos. El consumo de extracto de *B. serrata* en el grupo diabético redujo significativamente la glucosa, las enzimas hepáticas, los indicadores renales y el perfil lipídico, en comparación con el grupo de control diabético ($P < 0.05$). Estudios histopatológicos mostraron que la tasa de formación de fibras de colágeno y tejido epitelial, así como la de cicatrización de heridas, fue más alta en el grupo tratado con *B. serrata* que en los grupos diabéticos. Por lo tanto, esto puede ser útil en pacientes diabéticos, especialmente aquellos que presentan heridas.

Palabras clave: *Boswellia serrata*, aloxano, úlcera diabética, glucosa, cicatrización, rata.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder with complications such as metabolic syndrome and delayed wound healing. In this experimental study, 36 male Wistar rats were randomly divided into three groups: control, diabetic, and diabetic-extract-treated. Twenty four h after the wound was created in the diabetic group treated with topical *B. serrata* cream 2.5%, and the rats also received aqueous *B. serrata* extract (400 mg/kg) by oral gavage daily for 3 weeks. Diabetes was induced in the rats by subcutaneous injection of alloxan monohydrate (120 mg/kg). After anesthesia, the full-thickness of the dorsal skin (25 mm x 25 mm) was removed. On days 4, 7, 14, and 21, and wound specimens were collected to evaluate histopathological wound healing. After the treatments, blood samples were collected to measure biochemical factors. Consumption of *B. serrata* extracts in the diabetic group significantly decreased glucose, liver enzymes, kidney indicators and lipid profile compared to the diabetic control group ($P < 0.05$). Histopathologic studies showed that the rate of epithelial tissue and collagen fibers formation, as well as wound healing, was higher in the group treated with *B. serrata* than diabetic groups. Hence, it might be useful in diabetic patients, especially the ones with diabetic wounds.

Keywords: *Boswellia serrata*, alloxan, diabetic ulcer, glucose, healing, Rat.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que afecta aproximadamente al 5% de la población mundial y se asocia con hiperglucemia y cambios anormales en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos (Wu y Parhofer, 2014). La destrucción de las células beta pancreáticas, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno juegan un papel importante en el mecanismo de inducción de la diabetes (Chao *et al.*, 2009; Rodrigues *et al.*, 2012).

Las complicaciones crónicas de la diabetes están directamente relacionadas con las condiciones hiperglucémicas (Gomez-perez *et al.*, 2010). La cicatrización de heridas se retrasa inicialmente por hiperglucemia, expresión excesiva de citocinas inflamatorias, estrés oxidativo, síntesis retardada de colágeno, disminución de la angiogénesis e infecciones microbianas (Lerman *et al.*, 2003). Los estudios han demostrado que el aumento de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos aumenta la inflamación, previene la proliferación celular y aumenta los niveles de metaloproteinasas de la matriz y citocinas inflamatorias ((Komesu *et al.*, 2004; Rahati *et al.*, 2016).

Hoy en día, los tratamientos de uso común para la diabetes incluyen ejercicio, dieta, insulina y medicamentos antidiabéticos. El uso de biguanidas y sulfonilureas produce varios efectos secundarios, como hipoglucemia, hepatotoxicidad y aumento de la coagulación (Fisman y Tenenbaum, 2009). Durante la última década, las plantas medicinales en los países desarrollados y en desarrollo han jugado un papel importante en el tratamiento de enfermedades debido a sus comparativamente menos efectos secundarios y varios ingredientes activos (Kumar *et al.*, 2019; Roy *et al.*, 2019).

La importancia de las plantas medicinales es conocida por la presencia de estructuras químicas con actividad antioxidante, en altas concentraciones, para disminuir y prevenir enfermedades degenerativas como tumores, enfermedades neurológicas, cardiovasculares y diabetes (Mentreddy, 2007). Un grupo de especies de plantas que se han utilizado en la medicina tradicional y que se han estudiado de forma diversa es el género *Boswellia* de la familia *Burseraceae* perteneciente a los Sapindales, que a menudo se encuentra en regiones tropicales (Beheshti *et al.*, 2018).

Boswellia serrata, una especie del género *Boswellia*, también se conoce, en algunos textos, como incienso (Schmiech *et al.*, 2019). *B. serrata* se conoce como un fármaco útil para tratar o acelerar la recuperación de muchos pacientes. Según las fuentes más antiguas, *B. serrata* se ha utilizado para tratar el asma, las enfermedades digestivas, la inflamación de las articulaciones y el cáncer (Assimopoulou *et al.*, 2005).

La resina de *B. serrata* tiene numerosas propiedades farmacéuticas como hipoglucemiante (Mehrzadi *et al.*, 2018), antioxidante y cicatrización de úlceras pépticas (Borrelli *et al.*, 2006). La resina también ha mostrado cicatrización de úlceras de colon, tratamiento de la enfermedad de Crohn (Raja *et al.*, 2011), antitumoral (Bertocchi *et al.*, 2018), reducción de los síntomas de la osteoartritis y propiedades

que mejoran la memoria y el aprendizaje (Beheshti *et al.*, 2018). La resina contiene ciertos compuestos químicos como los ácidos boswélicos, que comprenden un grupo de terpenoides pentacíclicos que se encuentran libres o en combinación con otras sustancias. Los ácidos boswélicos son los ingredientes activos de *B. serrata*, los más importantes de ellos son el ácido beta-boswélico, el ácido ceto-boswélico y el ácido 3-acetil-11-ceto-beta-boswélico (Miao *et al.*, 2019).

B. serrata contiene resina (una combinación de terpenos) (60-85%), una secreción viscosa (una combinación de polisacáridos) (6-30%) y también pentosas y hexosas junto con algunos agentes oxidantes y enzimas digestivas. También contiene aceite esencial (5-9%) que comprende monoterpenos, diterpenos y sesquiterpenos (Hamidpour *et al.*, 2013).

Los estudios toxicológicos de la resina de *B. serrata* en diferentes animales no mostraron cambios patológicos, hematológicos o genotóxicos significativos hasta una dosis de 1000 mg/kg (Sharma *et al.*, 2009). Dado que la cicatrización de heridas no es satisfactoria en pacientes diabéticos y son muy importantes los estudios de nuevos fármacos para el tratamiento de heridas cutáneas en pacientes con diabetes mellitus para minimizar la inflamación y acelerar el proceso de cicatrización aumentando la síntesis de fibroblastos y colágeno, así como disminuir las complicaciones de la diabetes mellitus; por lo tanto, en el presente estudio en ratas macho con una diabetes inducida usando aloxano, se investigaron los efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos de la administración oral de extracto de *B. serrata* (400 mg/kg). También se evaluó el proceso de cicatrización de heridas después de aplicar la crema del extracto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales experimentales y diseño de protocolos

En este estudio experimental, se compraron 36 ratas Wistar macho que pesaban entre 150 y 180 g del Instituto Pasteur de Irán. Las ratas se asignaron al azar a grupos de 3 miembros en una jaula de policarbonato en condiciones estándar [20-22 °C, ciclos de luz/oscuridad (12/12 h) y 65% de humedad] con acceso *ad libitum* a agua y comida estándar en el Centro de Investigación de Patología de la Universidad Islámica de Azad, filial Shahrekord, Irán.

Los animales fueron trasladados al nuevo entorno al menos una semana antes de los experimentos para que pudieran aclimatarse al entorno. El Comité de Ética de la Universidad Islámica de Azad, filial Shahrekord aprobó todo el protocolo del estudio. Todos los principios éticos relacionados con los animales estudiados se observaron durante el estudio (Namjou *et al.*, 2018).

Preparación de *Boswellia Serrata*: Después de obtener resina de *B. serrata* de Goldaru Co. (Isfahan) y su identificación por parte del botánico del Centro de Investigación de Plantas Médicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Shahrekord, las secciones de la planta fueron pulverizadas con un molino eléctrico.

Se maceraron 200 g del polvo de resina seca en 1000 ml de agua destilada hervida enfriada y se almacenaron en el frigorífico durante 48 h.

A continuación, la *B. serrata* macerada se calentó al baño María a 60 °C hasta su disolución. Luego, la solución se pasó a través de un papel de filtro, se aplanó en un recipiente de vidrio y luego se colocó en un horno a 37 °C para que se secase. De cada 200 g de polvo disuelto, se obtuvieron 40 g de extracto seco.

Posteriormente, se recogió el extracto seco en el plato y, luego de ser disuelto (Jalili *et al.*, 2014), se utilizó para preparar la crema de *B. serrata* y se administró el extracto a una dosis de 400 mg/kg de peso corporal (PC) a través de sonda gástrica.

Formulación de crema: Se preparó una crema a base de emulsión de aceite en agua (A/A) (formulación semisólida). El emulsionante (ácido esteárico) y otros ingredientes solubles en aceite (alcohol cetílico) se disolvieron en la fase oleosa (Parte A) y se calentaron a 75 °C. Los conservantes y otros componentes solubles en agua (metilparabeno, propilparabeno, trietanolamina, propilenglicol, extracto de *B. serrata*) se disolvieron en la fase acuosa (Parte B) y se calentaron a 75 °C. Después de calentar, la fase acuosa se añadió en porciones a la fase oleosa con agitación continua hasta que se enfrió el emulsionante (Tabla 1).

Tabla 1. Composición de la crema de semillas de *Boswellia serrata*

Material	% % de material en formulación A/A
<i>Boswellia serrata</i>	2.5
Alcohol cetílico	5
Ácido esteárico	12
Glicerol	4
Metilparabeno	0.02
Tri etanolamina	Qs
Agua	Qs

Determinación de la estabilidad de la formulación: Las pruebas de estabilidad de los productos farmacéuticos comienzan como parte del descubrimiento del fármaco y finalizan con la desaparición completa del compuesto o producto comercial. Se utilizaron las directrices de la ICH para realizar estudios de estabilidad de formulaciones y fármacos. La crema se vertió en una botella y se mantuvo en la cámara de humedad, mantenida a 32±2 °C/70±5% HR y 42±2 °C/80±5% HR durante dos meses. Después de los experimentos, las muestras se analizaron por sus propiedades físicas y viscosidad y otras propiedades fisicoquímicas (Nourbakhsh *et al.*, 2016) (Tabla 2).

Tabla 2. Propiedades físicas de la crema *Boswellia serrata*

pH de la crema	Viscosidad	Valor de acidez	Valor de saponificación	Homogeneidad	Después de usarla	Prueba de irritabilidad	Apariencia	Eliminación
7.35±6	30004±13	6.9±4	30.0±0.7	Buena	Emoliente	Sin reacción	Amarillo	Eliminado lavando con agua

Inducción de diabetes en ratas: Para inducir diabetes experimental, se inyectaron ratas por vía subcutánea en la parte posterior del cuello con aloxano (Sigma Aldrich, Alemania) a 100-120 mg/kg de PC en una solución de suero fisiológico frío. Después de 72 h, se consideró que el azúcar en sangre en ayunas (ASA) superior a 180 mg/dl indicaba el desarrollo de diabetes ([Mostafavinia et al., 2016](#)).

El método de creación de la herida: Después de la inducción de la anestesia en ratas mediante la administración intramuscular de xilazina al 2% (10 mg/kg) y ketamina al 10% (100 mg/kg), las ratas se colocaron en la mesa quirúrgica en una posición prona. La parte central de la columna de la región dorsal se desguazó y la povidona yodada al 10% esterilizó el área de interés. Mediante el uso de clorhexidina y un bisturí, se creó una herida de manera que se eliminó todo el grosor de la piel, incluida la epidermis, la dermis y la hipodermis, que cubre un área de 2,5 cm x 2,5 cm.

Agrupación de las ratas: las ratas se dividieron aleatoriamente en tres grupos de 12 cada uno de la siguiente manera:

Grupo I: grupo de control que incluye ratas sanas tratadas con agua destilada mediante sonda gástrica y base de crema durante 21 días;

Grupo II: ratas de control diabético tratadas con extracto acuoso de *B. serrata* y base de crema durante 21 días; y

Grupo III: Ratas tratadas con extracto de *B. serrata* acuoso oral a 400 mg/kg, dividido en tres dosis, a través de una sonda gástrica, y crema al 2,5% que contiene extracto acuoso de *B. serrata* durante 21 días.

La duración del experimento para todos los grupos fue de 21 días y el día de la cirugía se consideró el día 0. Durante los 21 días, cada grupo se sometió a su respectivo tratamiento. Dado que el día de la cirugía se consideró el día 0 y el tamaño de la herida se fijó en todos los grupos el día 0, en los días 4, 7, 14 y 21 se midió el largo y ancho de la herida con un calibre y también para más precisión, una cámara inteligente tomó la imagen de la herida (Figura 1). Las imágenes se convirtieron al software AutoCAD para medir el área de la herida y el porcentaje de contracción o cicatrización de la herida se calculó utilizando la siguiente fórmula ([Lee et al., 2012](#)):

Curación de heridas (%) = $Ao - At / Ao \cdot 100$

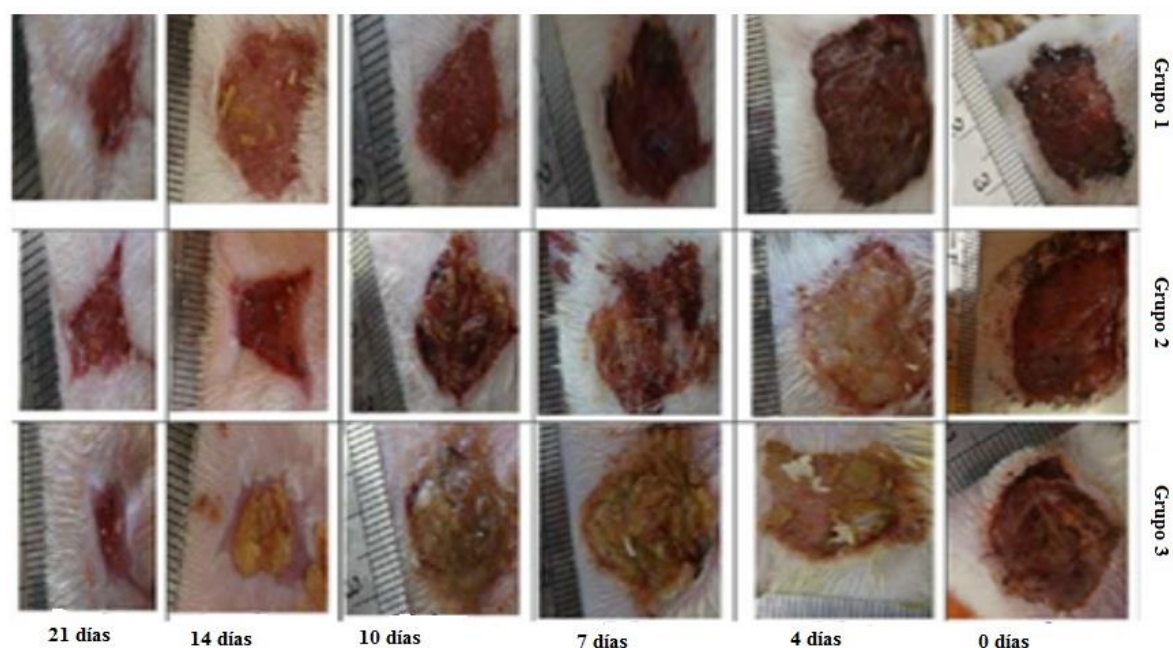


Figura 1. Imágenes macroscópicas del proceso de cicatrización de heridas en ratas no diabéticas (control), diabéticas y diabéticas tratadas con crema de extracto de *Boswellia serrata* al 2,5% los días 0, 4, 7, 14 y 21.

Donde: A_0 indica el área de la herida el día 0; y A_t indica el área de la herida en los días 7, 14 y 21. Para realizar exámenes microscópicos, en los días 4, 7, 14 y 21, en cada grupo, se anestesiaron tres ratas seleccionadas al azar, y muestras de tejido dérmico y epidérmico de la herida fueron removidos.

Se colocó un espesor total de aproximadamente 4 mm de diámetro desde el área del tejido conectivo, adyacente a la piel, en formalina tamponada al 10%. Después del procesamiento y preparación de bloques de parafina, se obtuvieron cortes de 5 micrones de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (Namjou *et al.*, 2018). Luego, un patólogo evaluó la infiltración de las células inflamatorias en la superficie de la herida, la formación de tejido de granulación y la regeneración del tejido epitelial utilizando un microscopio óptico. Tabla 3. Al final de la tercera semana, las ratas, después de 14 h de en ayunas, fueron anestesiados con cloroformo. Después de la recolección de las muestras de heridas, también se obtuvieron muestras de sangre de los corazones y se transfirieron a tubos de ensayo de 5 ml con un fondo cubierto de parafina y se mantuvieron a 45 °C durante 45 minutos.

El suero se aisló por centrifugación a 3000 rpm durante 10 min y se mantuvo a -20 °C hasta que se necesitó. La glucosa sérica, la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la gamma-glutamilttransferasa (GGT), la creatina fosfoquinasa (CFQ), la urea y la creatinina se midieron mediante kits bioquímicos estándar (Pars Azmoon, Teherán, Irán), utilizando un equipo -Analista (3000 BT, Biotechnica Co., Italia).

Las concentraciones séricas de triglicéridos (TG), colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (LAD) y lipoproteínas de baja densidad (LBD) se midieron utilizando el kit Pars Azmoon (Irán) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Namjou *et al.*, 2018).

Además, los niveles muy LBD (VLBD) se determinaron utilizando la fórmula de Friedewald, y el Índice de plasma aterogénico (IPA) y el Índice de riesgo cardíaco se determinaron mediante las fórmulas siguientes (Othman *et al.*, 2019):

Triglicéridos/5 = lipoproteínas de muy baja densidad

IPA = [Log (colesterol TG/LAD)]

Índice de riesgo cardíaco = colesterol total/colesterol LAD

Tabla 3. Sistema de puntuación para la reparación cutánea histológica de ratas.

Puntuación	Regeneración epitelial	Célula inflamatoria	Tejido de granulación
0		Alta cantidad	Ninguno
1	Arranque	Moderado	Baja cantidad de inmaduros
2	Espesor parcial	Baja cantidad	Grado de maduración moderado
3	Grosor completo	Ninguno	Maduro
4	Organización de espesor total		

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó con SPSS versión 21. Los datos bioquímicos se analizaron mediante ANOVA de una vía y se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). En caso de que la diferencia fuera estadísticamente significativa ($P < 0.05$), los datos de cada dos grupos se compararon mediante la prueba de Tukey. Los datos histopatológicos se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$ se consideró significativa). Cuando p era menor que 0,05, se realizaron comparaciones de grupos por pares mediante la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Evaluaciones bioquímicas. La inyección intraperitoneal de aloxano en ratas aumentó el nivel de ASA en un 200% en comparación con el grupo de control ($P < 0,001$). En ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata*, los niveles de glucosa en sangre disminuyeron significativamente en comparación con el grupo diabético ($P < 0,0001$). Los niveles de TG, colesterol, LBD, VLBD, IPA y la relación colesterol/LAD fueron significativamente más bajos en ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* que en ratas diabéticas ($P < 0.01$) (Tabla 4). Los niveles de CFQ fueron significativamente más altos en ratas diabéticas y ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* que en el grupo de control ($P < 0.01$) (Tabla 5). Las actividades bioquímicas del nitrógeno ureico en sangre (NUS) y la urea fueron mayores en las ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* que en los grupos de control y diabéticos ($P < 0,01$) (Tabla 5). Las actividades bioquímicas de AST, ALT y GGT fueron mayores en el grupo diabético tratado con extracto de *B. serrata* que en el grupo de control ($P < 0.05$). Los resultados sobre otros cambios bioquímicos en el suero de ratas no mostraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 4. Cambios en los perfiles de glucosa y lípidos en suero en ratas el día 21 en ratas de los grupos de control, diabéticos y diabéticos tratados con *Boswellia serrata* (400 mg/kg de peso corporal)

Grupos	Control (Grupo1)	Diabético (Grupo 2)	Diabético + extracto de <i>Boswellia</i> (400mg/kg) (Grupo 3)	Valor de P
Parámetros				
Glucosa(mg/dl)	61.200±4.76 ^b	190.25±11.47 ^a	64.40±18.02 ^b	0.001
Triglicéridos(mg/dl)	62.4±19.28 ^b	117.5±16.01 ^a	32±13.43 ^c	0.001
Colesterol(mg/dl)	64.6±11.48 ^a	78.25±4.99 ^a	38±8.12 ^b	0.001
LAD(mg/dl)	43.26±3.87 ^a	39.07±3.49 ^a	42.14±8.15 ^a	0.557
LBD(mg/dl)	30.74±6.98 ^b	40.90±3.3 ^a	27.76±4.47 ^b	0.01
vLBD(mg/dl)	12.48±3.85 ^b	23.500±3.2 ^a	6.40±2.68 ^c	0.001
Colesterol/LAD	1.84±0.16 ^b	2.01±0.23 ^a	0.922±0.24 ^c	0.001
Índice aterogénico	0.146±0.14 ^b	0.47±0.04 ^a	0.08±0.16 ^c	0.001

El número de muestras en cada grupo (n): 6, letras no similares en cada fila indican diferencias estadísticamente significativas (P ≤ 0.05).

Tabla 5. Cambios bioquímicos en el suero de ratas el día 21.

Grupos	Control (Grupo1)	Diabético (Grupo 2)	Diabético + extracto de <i>Boswellia</i> (400mg/kg) (Grupo 3)	Valor de p
Parámetros bioquímicos				
ALT(IU/L)	75.60±11.01 ^a	76.00±6.27 ^a	179.40±102.27 ^a	0.038
AST(IU/L)	212.20±70.71 ^a	345.50±42.17 ^a	478.20±251.02 ^a	0.057
GGT(IU/L)	2.50±0.45 ^b	3.74±0.16 ^b	14.90±5.30 ^a	0.001
ALP(IU/L)	1146.400±243.53 ^a	1699.00±623.96 ^a	1517.40±153.71 ^a	0.698
CFQ(IU/L)	826.60±486.47 ^b	1866.50±241.07 ^a	1965.40±495.52 ^a	0.003
Creatinina(mg/dl)	0.320±0.08 ^a	0.400±0.00 ^a	0.400±0.14 ^a	0.383
Urea(mg/dl)	138.80±6.45 ^b	144.50±11 ^b	272.00±44.66 ^a	0.001
NUS(mg/dl)	64.85±3.01 ^b	67.16±5.57 ^b	127.13±20.86 ^a	0.001
Albumina(g/dl)	4.68±0.58 ^a	4.57±0.05 ^a	4.32±0.34 ^a	0.398
proteína(g/dl)	7.88±0.72 ^a	7.90±0.25 ^a	7.90±1.03 ^a	0.999

El número de muestras en cada grupo (n): 6, letras no similares en cada fila indican diferencias estadísticamente significativas (P ≤ 0.05).

Evaluación de la cicatrización de heridas. La Figura 2 muestra que el porcentaje de cicatrización o contracción de la herida el día 14 en las ratas diabéticas tratadas con la crema de extracto al 2,5% fue casi el doble que en el grupo de diabéticos. El porcentaje de curación el día 14 también fue menor en las ratas diabéticas que en el grupo de control.

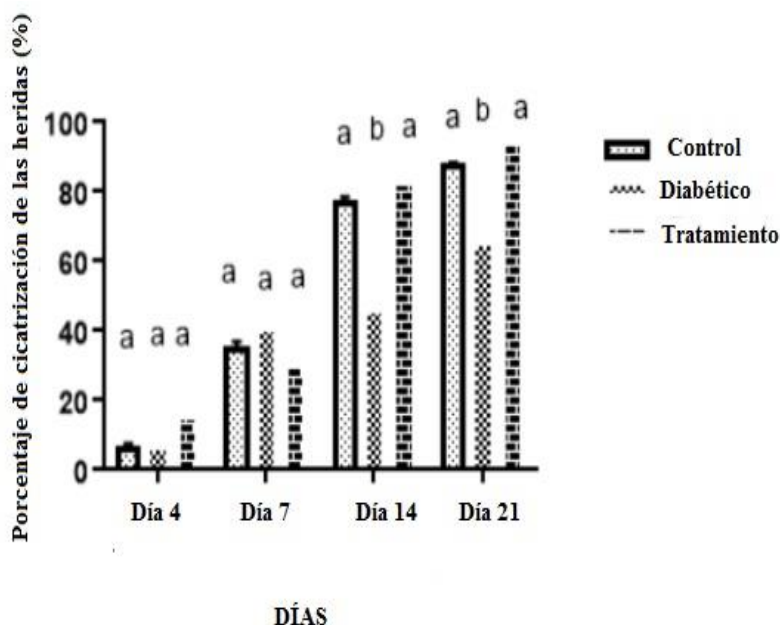


Figura 2. El porcentaje de cicatrización de heridas (contracción) en diferentes días en ratas no diabéticas (control), diabéticas y diabéticas tratadas con crema de extracto de *Boswellia serrata* al 2,5%.

El porcentaje de contracción de la herida el día 21 fue mayor en las ratas diabéticas tratadas con la crema al 2,5% que en el grupo de diabéticos (Figura 3). El área de la herida en la segunda y tercera semanas fue mayor en las ratas diabéticas que en el grupo control y el grupo tratado con crema de extracto de *B. serrata* al 2.5% (Figura 3).

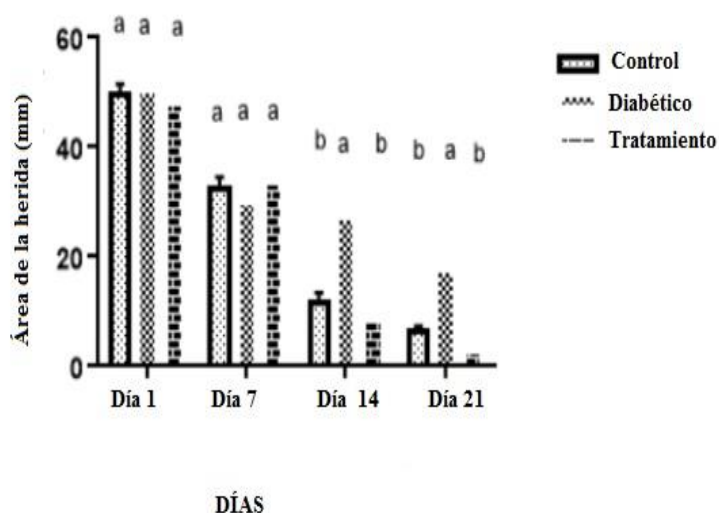


Figura 3. Área de la herida (mm) los días 1, 7, 14 y 21 en diferentes grupos; las letras no similares encima de cada columna indican diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.01$).

El área de la herida el día 21 fue menor en las ratas diabéticas tratadas con la crema al 2,5% que en el grupo de diabéticos (Figura 2). El área de la herida el día 21 fue mayor en las ratas diabéticas que en el grupo de control. Los estudios histopatológicos de los tejidos de la herida en el grupo de diabéticos en diferentes días mostraron la

presencia de células inflamatorias, sangrado y necrosis en la superficie de la herida (Figura 4b). Los procesos de regeneración del tejido epitelial y maduración del tejido conectivo, la densidad de las fibras de colágeno y la contracción de la herida en el grupo diabético tomaron más tiempo en comparación con los del grupo control y el grupo diabético que recibió crema de *B. serrata* (Figura 4a, Figura 4c y Tabla 6).

Tabla 6. Comparaciones de rango medio y evaluación histopatológica mediana (Q1-Q3) de la cicatrización de heridas entre los grupos experimentales de ratas (n = 4/grupo) 4, 7, 14, 21 días después de la cirugía.

Tiempo	Día 4			Día 7			Día 14			Día 21		
Grupo	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Rango medio	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.5 ^{ab}	2.5 ^b	10.5 ^a ..	6.75 ^{ab}	2.5 ^b	10.25 ^a ..
Mediana (Q1-Q3)	2(0.25-4)			5(3-6)			5(3-7.75)			7.5(4-8.75)		
Valor de P	0.005			0.005			0.006			0.008		

Diferencia significativa en comparación con el grupo de diabéticos. $P \leq 0,01$. las letras no similares en cada fila indican diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$).

En los días 4, 7, 14 y 21, los procesos de formación de tejido epitelial, maduración del tejido de granulación y contracción de la herida progresaron mucho más rápidamente en el grupo de diabéticos tratado con crema de *B. serrata* al 2,5% que en los grupos de diabéticos (Tabla 6) (Figura. 2 y 4 c).

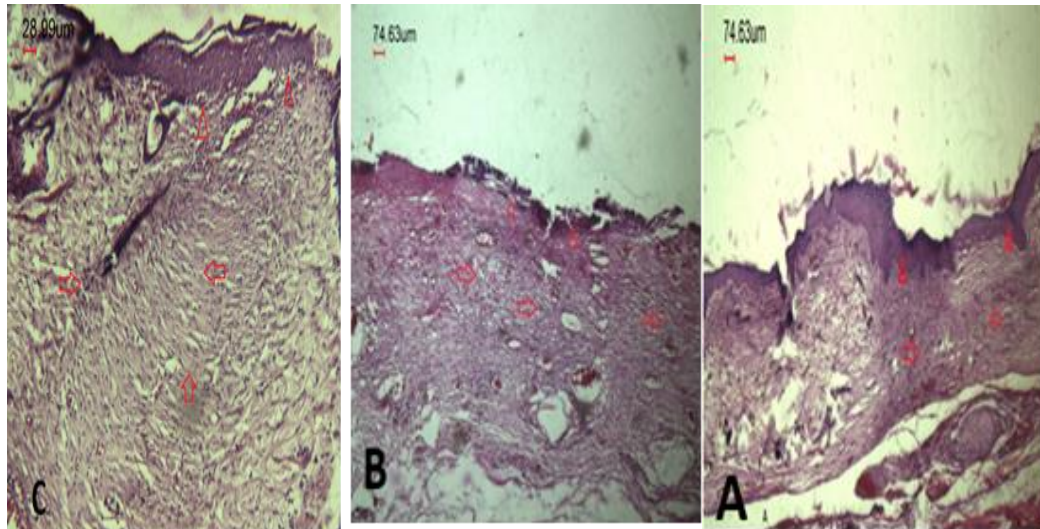


Figura 4. Imágenes microscópicas del proceso de cicatrización de heridas cutáneas el día 21. En el grupo de control. (A); formación de tejido epitelial en la superficie de la herida (punta de flecha) y aumento del tejido conectivo junto con la atrofia de los vasos sanguíneos en la dermis (flecha) (H&E x 40); grupo diabético (B): presencia de exudado purulento y coagulación sanguínea en la superficie de la herida (punta de flecha) y formación de tejido conectivo inmaduro (alto grado de vascularización y lleno de células) en la región dérmica (flecha) (H&E x 40) el grupo de diabéticos tratado con crema de extracto de *Boswellia serrata* al 2,5% (C): formación de tejido epitelial completo (punta de flecha) y formación de tejido de granulación maduro con densas fibras de colágeno (H & E x 100). (punta de flecha) y formación de tejido de granulación maduro con densas fibras de colágeno (H & E x 100).

DISCUSIÓN

En este estudio, se utilizó aloxano monohidrato para inducir diabetes en ratas. El mecanismo de acción de esta sustancia en el desarrollo de la diabetes se ha estudiado con frecuencia. Se ha determinado que el aloxano (2, 4, 5, 6, tetraoxipirimidina) (Elsner *et al.*, 2006), a través del transportador de glucosa 2 en la membrana plasmática, ingresa a la célula beta (Dra *et al.*, 2018), y por destruyendo específicamente las células beta pancreáticas y produciendo radicales libres en estas células (Bhawali *et al.*, 2019), lo que lleva a la liberación rápida de insulina de estas células. Esto conduce a una caída rápida de la glucosa en sangre y luego a un aumento de la glucosa en sangre y diabetes mellitus en ratas maduras (Elsner *et al.*, 2006). En el presente estudio, el tratamiento con extracto de *B. serrata* redujo significativamente la glucosa en ratas diabéticas. Varios investigadores han señalado los efectos hipoglucémicos de *B. serrata* (Mehrzadi *et al.*, 2018).

En un estudio experimental, el uso de una fórmula a base de hierbas que contiene *B. serrata* redujo los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas inducidas por aloxano, que fue similar a los efectos hipoglucémicos inducidos por el clorhidrato de fenformina (Roy *et al.*, 2019). Los efectos hipoglucémicos de *B. serrata* en pacientes diabéticos se han atribuido a las propiedades antioxidantes de la planta (Yang *et al.*, 2020).

El estudio de [Mehrzadi et al., \(2018\)](#), sobre el uso de suplementos que contienen *B. serrata* en pacientes diabéticos tipo 2 mostró una disminución de la glucosa en sangre en ayunas y un aumento de los niveles de insulina. La evaluación del uso del extracto de *B. serrata* sobre el perfil lipídico en ratas diabéticas mostró una reducción significativa en la relación de TG, colesterol, LBD y colesterol a LAD en comparación con las ratas de control y diabéticas.

Además, el LBD disminuyó en las ratas diabéticas tratadas con *B. serrata* en comparación con el grupo de control diabético. En ratas diabéticas, la deficiencia de insulina provoca la degradación de las grasas y el aumento de los perfiles de lípidos y ácidos grasos libres ([Ahangarpour et al., 2014](#)). En el presente estudio, la concentración reducida de TG, LBD y IPA en ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* en comparación con los grupos diabéticos y de control, mostró un papel positivo del extracto en la prevención de un aumento en los perfiles lipídicos en ratas diabéticas.

El extracto de *B. serrata* parece mejorar con la secreción de insulina por regeneración de células beta ([Mehrzadi et al., 2018](#)). En el presente estudio, la reducción en los perfiles lipídicos fue consistente con un estudio sobre las propiedades hipolipidémicas de la resina de *B. serrata* ([Gomaa et al., 2019](#)).

Las actividades séricas de AST, ALT y GGT son un indicador enzimático importante del daño hepático ([Rikhi et al., 2020](#)). El daño a las células del hígado hace que ALT y AST ingresen del citosol hepático al torrente sanguíneo. En este estudio, AST y ALT aumentaron significativamente en ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* en comparación con los grupos de control y diabéticos, lo que puede estar relacionado con la dosis del extracto.

La investigación sobre los efectos protectores del extracto de hexano de *B. serrata* sobre el daño inducido por tetracloruro de carbono mostró que el uso oral del extracto a 87,5 mg/kg durante nueve días fue mejor que el extracto a 175 mg/kg ([Jyothi et al., 2006](#)).

La urea y la creatinina son indicadores fiables de la función renal ([Glastras et al., 2016](#)), por lo que un aumento significativo de urea en ratas diabéticas tratadas con extracto de *B. serrata* en comparación con otros grupos puede deberse a disfunción renal por dosis elevadas de *B. serrata*. Los niveles elevados de CPK en ratas diabéticas inducidas por aloxano tratadas con extracto de *B. serrata* pueden deberse a daños en el miocardio ([Baird et al., 2012](#)). La dosis letal aguda o LD50 de esta resina se ha informado por encima de 2000 mg/kg ([Kumar et al., 2019](#)).

El proceso de cicatrización de heridas como proceso biológico natural en el cuerpo humano consta de cuatro etapas programadas: hemostasia (parada del sangrado), inflamación, proliferación, agrandamiento y regeneración ([Lodhi et al., 2013](#)).

El aumento de la glucosa en sangre hace que algunas de las proteínas corporales, como el colágeno, se endulcen, lo que reduce la flexibilidad y estabilidad del colágeno y retrasa el proceso de cicatrización de heridas en pacientes diabéticos ([Rahati et al., 2016](#)).

Los resultados del proceso de recuperación y el porcentaje de cicatrización de heridas los días 14 y 21 en el grupo control no diabético y el grupo diabético tratado con crema y extracto de *B. serrata* fueron superiores a los del grupo control diabético.

El área de la superficie de la úlcera los días 14 y 21 en ratas diabéticas fue mayor que en ratas no diabéticas y diabéticas tratadas con crema al 2,5% y extracto de *B. serrata*. Los resultados mostraron que el uso de crema al 2,5% y extracto de *B. serrata* tuvo efectos beneficiosos sobre el proceso de cicatrización de heridas en ratas diabéticas. Lo cual probablemente se deba a la presencia de los derivados del ácido boswélico (fórmula molecular: C₃₅H₅₂O₄) que contienen ácido triterpénico pentacíclico con propiedades antiinflamatorias, y con una reducción en la producción de NO, el proceso de cicatrización de heridas mejora ([Ahangarpour et al., 2014](#)).

[Shehata et al. \(2011\)](#) demostraron que la inyección intraperitoneal de 150 mg/kg de extractos de *B. serrata* durante diez días resultó en una disminución significativa de citocinas proinflamatorias, como IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-6, interferón- gamma y factor de necrosis tumoral alfa en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina.

No es sorprendente suponer que el extracto de resina de *B. serrata* previene la transcripción y producción de citocinas al reducir la función del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, que es la fuente de producción del factor nuclear kappa B ([Shehata et al., 2011](#)).

El mecanismo de actividad antiinflamatoria del extracto de *B. serrata* se debe al ácido boswélico de fórmula molecular C₃₅H₅₂O₄. Este compuesto contiene ácido triterpénico pentacíclico ([Al-Harrasi, 2008](#)), que es muy similar al esteroide ([Zhang et al., 2013](#)).

La función de los ácidos triterpénicos pentacíclicos es diferente de la de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y está relacionada con los componentes del sistema inmunológico y con la 5-lipoxigenasa ([Ammon, 2006](#)). Los ácidos triterpénicos pentacíclicos reducen la inflamación al bloquear la síntesis de leucotrienos ([Koeberle et al., 2018](#)).

Una de las principales razones del retraso en el proceso de cicatrización de heridas en ratas diabéticas fue el aumento de glucosa y el período prolongado de inflamación e infección. Esto se observó en los hallazgos macroscópicos y microscópicos de la superficie de la herida de las ratas el día 21 de la reacción inflamatoria, lo que retrasó el proceso de epitelización de la superficie de la herida.

En el grupo de diabéticos, la maduración del tejido de granulación y la epitelización de la superficie de la herida de las ratas se completan en un tiempo mucho más retrasado que en los otros grupos.

El extracto de *B. serrata* contiene varios compuestos como tanino, alcaloides y varios flavonoides, cada uno de los cuales, solo o en combinación, es eficaz para reducir los perfiles de glucosa y lípidos, así como para curar la herida. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales sobre cada uno de los ingredientes activos para determinar el mecanismo de recuperación.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos sobre la morfología de la herida y los cambios bioquímicos en ratas diabéticas tratadas con crema al 2,5% y extracto de *B. serrata* mostraron que el uso oral de los extractos es beneficiosamente eficaz para reducir los perfiles de glucosa y lípidos en sangre. Los resultados también muestran que el efecto sinérgico de su uso tópico y oral aumenta la contracción acorta el tiempo de reparación y epitelización de la herida expuesta, que es uno de los principales componentes de la cicatrización de heridas. *B. serrata* es un remedio herbal seguro con propiedades antioxidantes y eficaz en el tratamiento de heridas en pacientes con diabetes. Sin embargo, el uso de extractos de esta planta en dosis elevadas puede provocar daños en el hígado y los riñones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud y reconocimiento a los expertos del Centro de Investigación Bioquímica de la Universidad de Ciencias Médicas de Shahrekord.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

LITERATURA CITADA

AHANGARPOUR A, Heidari H, Fatemeh RA, Pakmehr M, Shahbazian H, Ahmadi I, Mombeini Z, Mehrangiz BH. 2014. Effect of *Boswellia serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 13(1):29. ISSN 2008-1820. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-29>

AL-HARRASI A, Al-saidi S. 2008. Phytochemical analysis of the essential oil from botanically certified oleogum resin of *Boswellia sacra* (Omani Luban). *Molecules*. 13(9): 2181-2189. <https://doi.org/10.3390/molecules13092181>

AMMON HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. 2006. *Planta medica*. 72:1100-1116. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947227>

ASSIMOPOULOU AN, Zlatanov SN, Papageorgiou VP. 2005. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrate. *Food Chemistry*. 92(4): 721-727. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.08.033>

BAIRD MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. 2012. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012:960363. <https://doi.org/10.1155/2012/960363>

BEHESHTI S, Ghorbanpour Skakakomi A, Ghaedi K, Dehestani H. 2018. Frankincense upregulates the hippocampal calcium/calmodulin kinase II- α during development of the rat brain and improves memory performance. *International journal of developmental neuroscience*. 69(1):44-48.

<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.06.011>

BERTOCCHI M, Isani G, Medici F, Andreani G, Tubon Usca I, Roncada P, Forni M, Bernardini C. 2018. Anti-Inflammatory Activity of *Boswellia serrata* Extracts: An *In Vitro* Study on Porcine Aortic Endothelial Cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*. <https://doi.org/10.1155/2018/2504305>

BHAWALI UK, Yoshida K, Kurita T, Suzuki M, Okada Y, Tewari N, Oka S, Kuboyama N, Hiratsuka K. 2019. Effects of 830 nm low-power laser irradiation on body weight gain and inflammatory cytokines in experimental diabetes in different animal models. *Laser therapy*. 28(4):257-265. <https://doi.org/10.5978/islsm.19-OR-17>

BORRELLI F, Capasso F, Capasso R, Ascione V, Aviello G, Longo R, Izzo AA. 2006. Effect of *Boswellia serrata* on intestinal motility in rodents: inhibition of diarrhoea without constipation. *British journal of pharmacology*. 148(4):553-560. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706740>

CHAO M, Zou D, Zhang Y, Chen Y, Wang M, Wu H, Ning G, Wang W. 2009. Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 36(2):268-274. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9222-y>

DRA LA, Sellami S, Rais H, Aziz F, Aghraz A, Bekkouche K, Markouk M, Larhsini M. 2018. Antidiabetic potential of *Caralluma europaea* against alloxan-induced diabetes in mice. *Saudi journal of biological sciences*. 26(6):1171-1178. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.028>

ELSNER M, Gurgul-Convey E, Lenzen S. 2006. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulin-producing cells. *Free radical biology and medicine*. 41(5):825-834. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.002>

FISMAN EZ, Tenenbaum A. 2009 A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular diabetology*. 20(8):38. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-38>

GOMEZ-PEREZ FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. 2010. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. *Archives of medical research*. 41(4):302-308. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.05.007>

- GOMAA AA, Farghaly HSM, El-Sers DA, Farrag MM, Al-Zokeim NI. 2019. Inhibition of adiposity and related metabolic disturbances by polyphenol-rich extract of *Boswellia serrata* gum through alteration of adipo/cytokine profiles. *Inflammopharmacology*. 27(3):549-559. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0519-4>
- GLASTRAS SJ, Chen H, Teh R, McGrath RT, Chen J, Pollock CA, Wong MG, Saad S. 2016. Mouse models of diabetes, obesity and related kidney disease. *PloS one*. 11(8):e0162131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162131>
- HAMIDPOUR R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M. 2013. Frankincense (rū xiāng; boswellia species): from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. *J Tradit Complement Med*. 3(4): 221-6. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.119723>
- JALILI C, Salahshoor MR, Pourmotabbed A, Moradi S, Roshankhah Sh, Darehdori AS, Motaghi M. 2014. The effects of aqueous extract of *Boswellia serrata* on hippocampal region CA1 and learning deficit in kindled rats. *Research in pharmaceutical sciences*. 9(5):351-358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318003/>
- JYOTHI Y, Kamath JV, Asad M. 2006. Effect of hexane extract of *Boswellia serrata* oleo-gum resin on chemically induced liver damage. *Park J Pharm. Sci*. 19(2):129-133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751123/>
- KOEBERIE A, Henkel A, Verhoff M, Tausch L, König S, Fischer D, Kather N, Seitz S, Paul M, Jauch J, Werz O. 2018. Triterpene Acids from Frankincense and Semi-Synthetic Derivatives That Inhibit 5-Lipoxygenase and Cathepsin G. *Molecules*. 23(2). <https://doi.org/10.3390/molecules23020506>
- KOMESU MC, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. 2004. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*. 11(2):63-67. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys>
- KUMAR R, Singh S, Saksena AK, Pal R, Jaiswal R, Kumar R. 2019. Effect of *Boswellia Serrata* Extract on Acute Inflammatory Parameters and Tumor Necrosis Factor- α in Complete Freund's Adjuvant-Induced Animal Model of Rheumatoid Arthritis. *International journal of applied & basic medical research*. 9(2):100-106. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_248_18
- LEE YH, Chang JJ, Chien CT, Yang MC, Chien HF. CHANG JJ., CHIEN CT., YANG MC., CHIEN HF. 2012. Antioxidant sol-gel improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental diabetes research*. 2012:504693. <https://doi.org/10.1155/2012/504693>

LERMAN OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. 2003. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *The American journal of pathology*. 162(1):303-312. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63821-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63821-7)

LODHI S, Singhai AK. 2013. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical medicine*. 6(4):253-259. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60053-X](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60053-X)

MEHRZADI S, Tavakolifar B, Huseini HF, Mosavat SH, Heydari M. 2018. The Effects of *Boswellia serrata* Gum Resin on the Blood Glucose and Lipid Profile of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of evidence-based integrative medicine*. 2515690X18772728. <https://doi.org/10.1177/2515690X18772728>

MENTREDDY SR. 2007. Medicinal plant species with potential antidiabetic properties. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 87(5): 743–750. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2811>

MIAO XD, Zheng LJ, Zhao ZZ, Su SL, Zhu Y, Guo JM, Shang EX, Qian DW, Duan JA. 2019. Protective Effect and Mechanism of Boswellic Acid and Myrrha esquiterpenes with Different Proportions of Compatibility on Neuroinflammation by LPS-Induced BV2 Cells Combined with Network Pharmacology. *Molecules*. 24(21). pii: E3946. <https://doi.org/10.3390/molecules24213946>

MOSTAFAVINIA A, Amini A, Ghorishi SK, Pouriran R, Bayat M. 2016. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Laboratory animal research*. 32(3):160-165. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.3.160>

NAMJOU A, Heidarian E, Rafieian-Kopaei M. 2018. Effects of *Urtica dioica* hydro-alcoholic extract on blood serum glucose and lipid profiles of female Wistar rats with long-term estrogen deficiency. *Veterinary research forum*. 9(4):349-355. <https://doi.org/10.30466/vrf.2018.33079>

NOURBAKHS SH SMK, Rouhi-Boroujeni H, Kheiri M, Mobasheri M, Shirani M, Ahrani S, Karami J, Hafshejani ZK. 2016. Effect of topical application of the cream containing magnesium 2% on treatment of diaper dermatitis and diaper rash in children a clinical trial study. *Journal of clinical and diagnostic research*. 10(1):WC04-6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14997.7143>

OTHMAN ZA, Wan Ghazali WS, Noordin L, Mohd Yusof NA, Mohamed M. 2019. Phenolic Compounds and the Anti-Atherogenic Effect of Bee Bread in High-Fat Diet-Induced Obese Rats. *Antioxidants*. 9(1). pii: E33. <https://doi.org/10.3390/antiox9010033>

RAHATI S Eshraghian M, Ebrahimi A, Pishva H. 2016. Effect of Spinach aqueous extract on wound healing in experimental model diabetic rats with streptozotocin. *Journal of the science of food and agriculture*. 96(7):2337-43. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7349>

RAJA AF, Ali F, Khan IA, Shahl AS, Arora DS. 2011. Acetyl-11- keto-b-boswellic acid (AKBA): Targeting oral cavity pathogens. *BMC research notes*. 4:406. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-406>

RIKHI R, Singh T, Modaresi Esfeh J. 2020. Work up of fatty liver by primary care physicians, review. *Annals of medicine and surgery*. 50:41-48. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.01.001>

RODRIGUES GR., Di Naso FC, Porawski M, Marcolin E, Kretzmann NA, Ferraz Ade B, Richter MF, Marroni CA, Marroni NP. 2012. Treatment with aqueous extract from Croton cajucara benth reduces hepatic oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2012:902351. <https://doi.org/10.1155/2012/902351>

ROY NK, Parama D, Banik K, Bordoloi D, Devi AK, Thakur KK, Padmavathi G, Shakibaei M, Fan L, Sethi G, Kunnumakkara AB. 2019. An Update on Pharmacological Potential of Boswellic Acids against Chronic Diseases. *International journal of molecular sciences*. 20(17). pii: E4101. <https://doi.org/10.3390/ijms20174101>

SCHMIECH M, Lang SJ, Ulrich J, Werner K, Rashan LJ, Syrovets T, Simmet T. 2019. Comparative investigation of frankincense nutraceuticals: Correlation of boswellic and lupeolic acid contents with cytokine release inhibition and toxicity against triple-negative breast cancer cells. *Nutrients*. 11(10). pii: E2341. <https://doi.org/10.3390/nu11102341>

SHARMA R, Singh S, Singh GD, Khajuria A, Sidiq T, Singh SK, Chashoo G, Pagoch SS, Kaul A, Saxena AK, Johri RK, Taneja SC. 2009. In vivo genotoxicity evaluation of a plant based antiarthritic and anticancer therapeutic agent Boswellic acids in rodents. *Phytomedicine*. 16(12):1112-8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.009>

SHEHATA AM, Quintanilla-Fend L, Bettio S, Singh CB, Ammon HP. 2011. Prevention of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice by an extract from gum resin of *Boswellia serrata* (BE). *Phytomedicine*. 18(12):1037-44. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.035>

WU L, Parhofer KG. 2014. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 3(12):1469-79. PMID: 25242435. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>

YANG F, Cho WY, Lee N, Kim DH, Lee J, Lee HJ, Seo HG, Lee CH.2020. Effects of *Boswellia Serrata* and Whey Protein Powders on Physicochemical Properties of Pork Patties. *Foods*. 9(3). pii: E334. <https://doi.org/10.3390/foods9030334>

ZHANG Y, Ning Z, Lu C, Zhao S, Wang J, Liu B, Xu X, Liu Y. 2013. Triterpenoid resinous metabolites from the genus *Boswellia*: pharmacological activities and potential species-identifying properties. *Chemistry Central journal*. 7(1):153. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-153>