



Efecto de canchalagua, *Hypericum laricifolium*, sobre el perfil lipídico y glucosa sérica de *Rattus rattus albinus*

Effect of *Hypericum laricifolium* on *Rattus rattus albinus* lipid profile and serum glucose

Orlando Pretel Sevillano, Carlos Nomberto Rodriguez, Wilson Canchachí
Sánchez, Carlos León Torres, Olinda Pretel Sevillano y Patricia Torres Plasencia

Departamento de Química Biológica y Fisiología Animal. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú

RESUMEN

El género *Hypericum* ha adquirido un renovado interés farmacológico dado que posee efectos antidepresivos, vasoprotectores, hipotensor, antioxidante, antimicrobiano, antiviral; en base a estos estudios y a sus componentes se propuso investigar el efecto hipoglucemiante y de disminuir el perfil lipídico sanguíneo del extracto hidroalcohólico de *Hypericum laricifolium* en *Rattus rattus* var. *albinus*. Se trabajó con 12 animales divididos aleatoriamente en tres grupos. El grupo control negativo, tratado con solución salina fisiológica; el grupo control positivo, tratado con 1.8 mg de glucosa más 200 mg de colesterol por kg de peso corporal a cada una, respectivamente; finalmente, el grupo experimental, tratado con 1.8 mg de glucosa más 200 mg colesterol por kg de peso corporal respectivamente disuelto en aceite de comida, más 300 mg/kg del extracto hidroalcohólico de *H. laricifolium* vía orogástrica a todos los grupos diariamente por una semana. Al término del período de tratamiento, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico con la finalidad de hacer las mediciones de glucosa, Colesterol total, LDL, Triglicéridos, VLDL y HDL, utilizando para ello los kits (Vinner) para glucosa y lípidos sanguíneos. Se encontró que el extracto hidroalcohólico de *H. laricifolium* disminuye el Colesterol total, LDL, Triglicéridos y VLDL y aumenta los HDL, sin embargo, no tiene efecto hipoglucemiante

Palabras clave: Colesterol, *Hypericum*, Canchalagua, perfil lipídico, glucosa.

ABSTRACT

The genus *Hypericum* has acquired a renewed interest has pharmacological effects as antidepressants, vasoprotective, hypotensive, antioxidant, antimicrobial, antiviral, based on these studies and their components was to investigate the hypoglycemic effect and decrease the blood lipid profile of hydroalcoholic extract of *Hypericum laricifolium* in *Rattus rattus* var. *albinus*. It was worked with 12 specimens divided into three groups. The negative control group was treated with physiological saline, the positive control group with 1.8 mg of glucose plus 200 mg cholesterol per kg body weight each respectively, finally the experimental group was treated with 1.8 mg of glucose plus 200 mg cholesterol kg body weight respectively dissolved in oil meal, plus 300 mg / kg of hydroalcoholic extract of *H. laricifolium* orogastric route all groups daily for one week, at the end of this period the animals were anesthetized with pentobarbital with the purpose measure total cholesterol, LDL, triglycerides, VLDL and HDL, using kits (Vinner) for glucose and blood lipids vinner brand. It was found that hydroalcoholic extract of *H. laricifolium* lowers total cholesterol, LDL, VLDL and triglycerides and increases HDL, while has no hypoglycemic effect.

Keywords: *Hypericum laricifolium*, cholesterol, hypoglycemia, LDL, VLDL, HDL



INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos el hombre ha recurrido a las plantas para curar sus males y alivio de sus dolores, profundizado en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y darles uso a los productos que de ellos se extraen¹.

El empleo de estas especies vegetales, en el tratamiento de procesos patológicos, es una práctica que aumenta cada día, constituyendo la medicina alternativa. En los últimos años, se ha intensificado la investigación fitoquímica aislando compuestos con actividad farmacológica que alivian algunas enfermedades, regulan y equilibran el sistema inmunológico, controlan el colesterol, curan úlceras, alivian quemaduras leves en la piel, mejoran la memoria, modulan alergias, entre otras enfermedades^{2, 3}.

Tal es así que hoy en día la fitoterapia como ciencia novedosa estudia a las plantas medicinales que tienen gran impacto. Especialmente los países desarrollados han creado industrias que producen extractos y productos farmacéuticos de las plantas de mayor relevancia mundial, entre las que se encuentra el *Hypericum*^{3, 4}.

La glucosa es la principal fuente de energía para el metabolismo celular y para que se mantengan los niveles en sangre y el almacenamiento en el hígado sea adecuado, se precisa la ayuda de la insulina del páncreas, siendo la concentración normal de glucosa en ayunas en de 70 - 105 mg/dL (3,89 - 5,83 mmol/L) en adultos, 60 - 110 mg/dL (3,33 - 6,11 mmol/L) en niños y 40 - 60 mg/dL (2,22 - 3,33 mmol/L) en neonatos. Por lo que en deficiencia de insulina, la glucosa se acumula en sangre, y si esta situación se mantiene, da lugar a una serie de complicaciones en distintos órganos y enfermedades como acromegalia⁴, síndrome de Cushing⁵, diabetes mellitus⁶, hipertiroidismo⁷, cáncer pancreático⁸, feocromocitoma (tumor de la glándula suprarrenal)⁹.

La insulina es una hormona con efectos sobre el metabolismo y crecimiento normal de muchas células del cuerpo, funciones del sistema nervioso central: modulación del ciclo apetito-saciedad, función reproductiva, liberación de neurotransmisores, supervivencia neuronal y plasticidad sináptica¹⁰; activa canales de K⁺ sensibles a ATP en las neuronas del hipotálamo vía PI3K, y dirige la reducción de la sensación de apetito y la baja del peso corporal en ratones no obesos¹¹⁻¹⁴, regular la función hipotalámica, manteniendo los procesos de la memoria, en particular, en el consumo de comida, y al parecer, está relacionada con los procesos de aprendizaje y el contenido calórico de los alimentos^{15, 16}.

Los lípidos o grasas, son moléculas simples que provienen de la absorción intestinal, del tejido adiposo o de síntesis; estando la mayoría en forma de quilomicrones o como lipoproteínas^{17, 18}. Las lipoproteínas tienen un núcleo interno que contiene ésteres de colesterol y triglicéridos y una capa externa formada por fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas; se clasifican en: Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL); todas ellas transportan lípidos absorbidos por la mucosa intestinal, siendo las LDL las más nocivas porque se las relaciona con distintas enfermedades, tales como: aterosclerosis (proceso que se manifiesta en el adulto y, que se inicia en edades tempranas: 10-20 años), infarto de miocardio, accidentes circulatorios en el cerebro, riñón y extremidades. En oposición a las LDL, las HDL (denominadas también colesterol bueno) transportan el colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para su excreción a través de la bilis¹⁹⁻²².

Hypericum laricifolium, es una planta herbácea que pertenece a la familia de las Clusiáceas (también denominadas Hipericáceas y Gutíferas), puede alcanzar un porte de hasta 60 cm y sus hojas presentan unos «puntos translúcidos» fácilmente observables. Estos «puntos» no son realmente agujeros en las hojas sino unas «glándulas aceitosas» constituidas por una fina capa de resinas y aceites esenciales incoloros. Las flores son de color amarillo dorado, los pétalos están salpicados de puntitos negros que cuando se frota entre los dedos los dejan teñidos de rojo; es ese líquido rojo el que contiene los principales compuestos biológicamente activos.²³

En la actualidad, el género *Hypericum*, que abarca más de 300 especies; ha adquirido un renovado interés farmacológico dado que algunas especies tienen efectos antidepresivos, vasoprotectores, capilarotrópico e hipotensor, antioxidante, antimicrobiano y antiviral entre otros^{4, 24, 25}, y su posible acción antipirética, esto debido a sus compuestos polifenólicos que constituyen una clase de metabolitos secundarios biosintetizados por los vegetales²⁶⁻²⁸. Estos polifenoles comprenden un amplio rango de sustancias que poseen uno o más anillos aromáticos con al menos un grupo hidroxilo;



entre ellos podemos mencionar a los flavonoides, isoflavonoides, antraquinonas, antocianidinas y xantonas; ácidos fenólicos, fenoles simples, ácidos hidroxicinámicos o fenilpropenos, ligninas, etc., los que ejercen una acción antioxidante que resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de metales de transición y secuestradoras de radicales libres, así como la inhibición de oxidasas y acción sobre otras enzimas^{29,30}.

En base a las investigaciones realizadas sobre las propiedades benéficas del género *Hypericum*, esta investigación estuvo orientada a determinar el efecto *Hypericum laricifolium* “canchalagua” sobre las concentraciones séricas de glucosa y perfil lipídico en *Rattus rattus* var. *albinus*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención del extracto de *Hypericum laricifolium* “canchalagua”:

Las hojas y flores de *H. laricifolium* procedentes de la cuenca La Gallega del distrito de Morropón –Piura, fueron secadas al medio ambiente, luego finamente molidas y, posteriormente maceradas con Butanol al 70% por un periodo de 5 días a temperatura ambiente, agitando el envase por 5 minutos dos veces al día. Después de la maceración se realizó el filtrado al vacío, eliminando los restos de hojas y flores. Una vez filtrado se procedió a la evaporación del metanol por convección de aire, obteniendo un producto de color marrón oscuro, del cual se separaron los principios activos mediante cromatografía en columna; los que fueron conservados en refrigeración hasta su uso posterior.

Determinación del perfil lipídico y glucosa sanguínea en *Rattus rattus*:

Se trabajó con 15 *Rattus rattus* divididos en tres grupos: control negativo, control positivo y experimental. El control negativo, estuvo conformado por ratas a las cuales se les administró, vía sonda gástrica, sólo SSF; el control positivo, conformado por ratas a las cuales se les administró, vía sonda gástrica, glucosa a una concentración de 1,8mg/Kg peso corporal y colesterol a 200mg/Kg peso corporal; y, el grupo experimental, al cual se le administró, también vía sonda gástrica, glucosa a una concentración de 1,8mg/Kg peso corporal, colesterol a 200mg/Kg peso corporal (el colesterol se disolvió en aceite de cocina) y el extracto hidroalcohólico de *H. laricifolium* a 300mg/Kg peso corporal. A los tres grupos, se les administró las soluciones durante siete días y luego se tomó una muestra de sangre de la arteria aorta ventral para determinar los valores de glucosa y perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y VLDL.

Análisis estadístico:

Los resultados obtenidos serán sometidos a la prueba de ANOVA para comprobar la variabilidad entre los tratamientos.

RESULTADOS

Se encontró que los valores de glucosa no disminuyeron en los grupos experimentales respecto del control, por el contrario, aumentaron en algunos casos (Tabla 1). Por el contrario, en los demás casos: HDL, LDL y VLDL (Tablas 2 y 3).

DISCUSIÓN

En las tablas 2 y 3, respecto al perfil lipídico, la comparación de los resultados obtenidos entre el grupo control positivo y el experimental, indicaron que *Hypericum laricifolium* “canchalagua”, redujo, aunque no significativamente, los niveles de colesterol total, LDL, Triglicéridos (TG) y VLDL y, a la vez aumentó los niveles de HDL sanguíneos en *Rattus rattus* var. *albinus*.



Tabla 1. Valores de glucosa expresados en mg/dL de suero de *Rattus rattus albinus* tratado con solución salina fisiológica (SSF), glucosa, colesterol y el extracto hidroalcohólico de *Hipericum laricifolium* “canchalagua”.

| Glucosa (mg/dL suero) | | |
|-----------------------|--------------------|---|
| Control Negativo* | Control Positivo** | Experimental <i>Hipericum laricifolium</i> (300 mg/Kg)*** |
| 142.0 | 170.4 | 158.3 |
| 115.7 | 156.0 | 160.7 |
| 110.5 | 154.3 | 140.0 |
| 128.3 | 148.4 | 164.1 |

*Tratado con Solución Salina Fisiológica; ** tratado con glucosa a 1,8mg/Kg peso corporal y colesterol a 200mg/Kg peso corporal; *** tratado con glucosa a 1,8mg/Kg peso corporal, colesterol a 200mg/Kg peso corporal y el extracto hidroalcohólico de *Hipericum laricifolium* “canchalagua”.

Tabla 2. Perfil lipídico: colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y HDL, determinado en suero de *Rattus rattus* variedad *albinus*, pertenecientes a los grupos control negativo (CN), control positivo (CP) y experimental (GE), tratado con solución salina fisiológica (SSF), glucosa, colesterol y el extracto hidroalcohólico de *Hipericum laricifolium* “canchalagua”.

| Perfil lipídico (mg/dL) | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|-------|------|------|-------|------|------|-------|
| TG | | | CT | | | HDL | | |
| CN* | CP** | GE*** | CN* | CP** | GE*** | CN* | CP** | GE*** |
| 81.4 | 105.4 | 86.8 | 50.0 | 84.1 | 77.0 | 24.2 | 40.1 | 50.1 |
| 75.6 | 98.6 | 88.3 | 64.7 | 80.5 | 72.9 | 38.1 | 38.4 | 46.6 |
| 77.8 | 110.2 | 90.4 | 79.3 | 92.9 | 86.4 | 50.6 | 44.3 | 49.0 |
| 88.5 | 91.3 | 95.5 | 83.2 | 94.1 | 87.3 | 57.3 | 43.0 | 45.8 |

*Tratado con Solución Salina Fisiológica; ** tratado con glucosa a 1,8mg/Kg peso corporal y colesterol a 200mg/Kg peso corporal; *** tratado con glucosa a 1,8mg/Kg peso corporal, colesterol a 200mg/Kg peso corporal y el extracto hidroalcohólico de *Hipericum laricifolium* “canchalagua”.

Tabla 3. Perfil lipídico: LDL y VLDL determinado en suero de *Rattus rattus* variedad *albinus*, pertenecientes a los grupos control negativo (CN), control positivo (CP) y experimental (GE), tratado con solución salina fisiológica (SSF), glucosa, colesterol y el extracto hidroalcohólico de *Hipericum laricifolium* “canchalagua”.

| Perfil lipídico (mg/dL) | | | | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| VLDL | | | LDL | | |
| CN | CP | GE | CN | CP | GE |
| 16.28 | 21.08 | 17.36 | 9.52 | 22.92 | 9.54 |
| 15.12 | 19.72 | 17.66 | 11.48 | 22.38 | 8.64 |
| 15.56 | 22.04 | 18.08 | 13.14 | 26.56 | 19.32 |
| 17.70 | 18.26 | 19.10 | 8.20 | 32.84 | 22.40 |

La actividad hipocolesterolemica observada en *Hipericum laricifolium*, podría explicarse con lo reportado por Anghelescu, quien demostró la actividad hipolipemiente del extracto al encontrar la hipericina y algunos flavonoides como componentes de la planta siendo responsables de buena parte de los efectos farmacológicos. Al igual que el aceite de sacha inchi administrado durante cuatro meses, tuvo el efecto de disminuir significativamente las concentraciones de CT, LDL, colesterol No-HDL, triglicéridos, VLDL y AGNE que, precisamente, son las fracciones aterógenas de la sangre y, por el contrario, se observó una elevación muy significativa del colesterol HDL.³¹ O el extracto hidroalcohólico de maíz morado que redujo los niveles de colesterol total, y que la actividad hipocolesterolemica observada podría explicarse a su alto contenido en flavonoides, glicósidos y compuestos fenólicos; metabolitos secundarios encontrados en el extracto de *Zea mays* L.



Asimismo, los taninos conllevan a una inhibición de la absorción intestinal de colesterol e incremento de la excreción de ácidos biliares, como lo explica Nakamura & Tonogai en sus hallazgos de hipocolesterolemia para el extracto vegetal evaluado; y, posiblemente los taninos presentes en *Zea mays* L hayan contribuido en la reducción del colesterol; así como la consecuente disminución en la formación de placas ateromatosas^{32, 33}

Lo que coincide con resultados encontrados con *H. laricifolium* en la presente investigación. Tal como se menciona que el extracto del fruto de *Physalis peruviana* “tomatillo” evita la elevación del perfil lipídico inducida por tritón, disminuyendo significativamente las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos y reduce la glicemia post prandial en adultos jóvenes, a los 90 y 120 minutos³⁴

Es conocido que el concepto de aterosclerosis ha evolucionado a lo largo de las últimas décadas. Su actual visión como enfermedad inflamatoria es fruto del avance en las teorías del daño endotelial y la acción del colesterol. Estas tres ideas no son excluyentes, sino complementarias y, en su conjunto, desempeñan un papel en la aterogénesis. La lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada desencadena el daño endotelial, que estimula la migración y activación de leucocitos en la pared de los vasos, lo que conduce a la aparición de una respuesta inflamatoria^{17, 18, 21 y 26}, aumentando los reactantes de la fase aguda como interleucinas (IL-1 e IL-6) y factor de necrosis tumoral.

Es así que los compuestos farmacológicos de *Hipericum* participan en la disminución en la liberación de IL-6, así como de los niveles de prolactina y corticosteroides (efectos tanto neuroquímicos como neuroendocrinológicos^{35, 36}), lo que nos permite presumir la disminución de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) considerado como un buen predictor de la evolución y mortalidad del proceso de revascularización en pacientes con síndrome coronario agudo^{21 y 28}. La unión de esta proteína a sus ligandos puede activar el sistema de complemento, motivando el depósito de colesterol en los tejidos; este depósito en las arterias podría promover la aterogénesis^{12, 21, 26 y 37}. Bausserman y cols., también constataron como la apoSAA aceleraba el catabolismo y aclaramiento de las partículas HDL. Ambos mecanismos de acción producen una aceleración del catabolismo del colesterol unido a las HDL ocasionando una disminución de sus concentraciones séricas^{38, 39}.

Asimismo, los flavonoides encontrados en *Hiperico* también pueden conllevar a una inhibición de la absorción intestinal de la glucosa y el colesterol e incremento de la excreción de ácidos biliares, como lo explica Nakamura & Tonogai en sus hallazgos de hipocolesterolemia^{15 y 40}; disminuyendo las concentraciones de Colesterol total, LDL y triglicéridos. Es conocido que la planta se emplea para fortalecer los nervios en casos de agotamiento y depresión por lo que algunos de sus componentes intervienen en el SNC afectando a los canales de conducción iónica aumentando los niveles de estrógenos⁴², los cuales desempeñan una función fundamental en la modulación del metabolismo de las lipoproteínas LDL y HDL y, más recientemente, de la Lp(a); el efecto antiaterogénico de los estrógenos vendría dado porque inducen incremento de los niveles de HDL-col y disminución de la LDL y de la Lp(a) en suero^{12, 41}

Por otro lado, los esteroides vegetales inhibirían la reesterificación del colesterol en la actividad de la ACAT (acilCoA-colesterol-acil transferasa). Aunque la absorción intestinal de los fitoesteroides es extremadamente baja (menos del 0,5-1%) y la de los fitoestanoles menor aún, cuando estos esteroides son absorbidos ejercerían una inhibición de la ACAT, con lo que el colesterol no sería eficientemente reesterificado ni incorporado a los quilomicrones, estimulando así el eflujo hacia el lumen intestinal del colesterol no esterificado¹⁴.

La glucemia en los mamíferos es una constante con límites de fluctuación fisiológica que van, desde unos 70mg/dL hasta 110mg/dL en el estado post absorptivo y hasta 180mg/dL en el estado post prandial⁴², dato aproximado a nuestros resultados en el presente trabajo, dando un promedio de 119.12 mg/dL a nivel sanguíneo.

La glucemia es el resultado del equilibrio entre la entrada y la salida de la glucosa en el espacio intravascular, el primero depende de la absorción intestinal y de la producción endógena de la glucosa y la segunda se debe a la captación periférica por los tejidos⁴³

Este equilibrio refleja la interacción de diversos factores entre los que destacan una serie de procesos metabólicos regulados por la actividad hormonal⁴⁴. Las propiedades curativas que tienen las plantas medicinales, por su contenido de sustancias o principios químicos activos específicos, muchas de las cuales son antidiabéticas, entre ellas *Abuta grandifolia*⁴⁵, *Rubus roseus*⁴⁶, *Psoralea glandulosa*⁴⁷. Aunque en el presente trabajo experimental *H. laricifolium* no muestra un control sobre



la concentración de la glucosa a nivel sanguíneo, donde el grupo control positivo con un promedio de 157.27 mg/dL es parecido al grupo experimental con un promedio de 155.77 mg/dL de glucosa respectivamente. Esto posiblemente dependería de la dosis de extracto administrada, que al aumentarla disminuyen la absorción de la glucosa por la vellosidad intestinal, al aumentar la tensión superficial a nivel de las vellosidades intestinales, principalmente por saponinas y taninos⁴⁸, o posiblemente disminuyendo el transporte facilitado de este carbohidrato por las células epiteliales intestinales.

Se puede concluir que el extracto hidroalcohólico de *H. laricifolium* en la concentración de 300 mg/kg administrada mostró el efecto de disminuir las concentraciones de colesterol total, LDL, Triglicéridos (TG) y VLDL y, al mismo tiempo, incrementó los niveles de HDL en ratas con hipercolesterolemia, por lo que podría constituir una alternativa efectiva, hasta el momento para el tratamiento de las dislipidemias sin embargo, es necesario continuar con esta línea de investigación que permita dilucidar algunos posibles efectos dañinos.

CONCLUSIONES

- Existe disminución de colesterol total, LDL triglicéridos (TG) y VLDL y aumento de HDL por efecto del extracto de *Hipericum laricifolium* "Canchalagua" en un modelo experimental en *Rattus rattus* var. *Albinus*
- *Hipericum laricifolium* no ejerce un efecto hipoglucemiante con la dosis empleada

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ochoa A, Lopes T. Uso de plantas medicinales: caracterización preliminar de comunidades rurales del municipio guamá. Universidad de Oriente y Bioeco. 2007.
2. Muruganandam AV, Ghosal S, Bhattacharya SK. The role of xanthenes in the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* involving dopaminergic and serotonergic systems. *Biog Amines* 1999; 15(5): 553-67.
3. Hernández, M, Prieto E. Plantas que contienen polifenoles: Antioxidantes dentro del estilo de vida. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 1999; 18(1): 23-27.
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5595-5602.
5. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Kronenberg (eds.): *Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 11.
6. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.) *Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 11.
7. Brand R. Pancreatic cancer. *Dis Mon.* 2004; 50:545-555.
8. Ferri FF. *Ferri's Clinical Advisor*. 1st ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2009 Brand R. Pancreatic cancer. *Dis Mon.* 2004; 50:545-555.
9. Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, Conarello SL, Salituro M, Guan XM, et al. Small molecule insulin mimetic reduces food intake and body weight and prevents development of obesity. *Dis Mon.* 2004; 50:556-575.
10. Jagua A, Marín R, Granados L, Ávila V. Insulina cerebral. *Colomb Med.* 2008; 39: 107-116.
11. Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, Routh VH, Ashford ML. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci.* 2000; 3: 757-8. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest.* 2005; 115.
12. Castellanos E. Pérez J Efecto antiviral de tinturas de *hypericum* spp. cultivadas en cuba *rev cubana plant med* 2002; 7(3):144-5. 951-8
13. Masaki T, Chiba S, Noguchi H, Yasuda T, Tobe K, Suzuki R, et al. Obesity in insulin receptor substrate-2 deficient mice: disrupted control of arcuate nucleus neuropeptides. *Obesity Res.* 2004; 12: 878-85.
14. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cel Mol Neurobiol.* 2003; 23: 1-25.
15. Eckert. R. *Fisiología Animal*. Edit. Interamericana. España. 1989.
16. Swenson M. y William O. *Fisiología de los Animales Domésticos* 5ª ed. Edit. Uteha – Mexico. 1999
17. Aguilar CA, Gómez FJ. Lipoproteínas y aterogénesis 1. Metabolismo normal de las lipoproteínas. *Rev Inst Nac Nutric Salvador Zubirán.* 1989; 1(2): 22-29.
18. La aterosclerosis y sus causas (1ª parte). 1990, Cuadernos de Nutrición, Vol. 13, núm. 5.
19. La aterosclerosis y sus causas (2ª parte). 1990, Cuadernos De nutrición, Vol.13, núm. 6.



20. Stein Y. Base celular del ateroma. *Ateroma* 1990; 2(7): 11-17.
21. Berne RM, Berne R. Fisiología. 3era. ed. Edit. Harcourt Madrid -España. 2001.
22. Castellanos E, Pérez J Efecto antiviral de tinturas de hypericum spp. cultivadas en cuba rev cubana plant med 2002; 7(3):144-5.
23. García L, García L, Rojo D, García E. Plantas con propiedades antioxidantes. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2000; 21(2): 15-18.
24. Muruganandam AV, Ghosal S, Bhattacharya SK. The role of xanthenes in the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* involving dopaminergic and serotonergic systems. *Biog Amines* 1999; 15(5): 553-67.
25. Arteche A, Vanaclocha B, Güenechea JI. *Fitoterapia*. 3.ª ed. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. Barcelona: Masson, 1998.
26. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Edit. Acribia, S.A. Zaragoza. España. 1991.
27. Arteche A, Vanaclocha B, Güenechea JI. *Fitoterapia*. 3.ª ed. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. Barcelona: Masson, 1998.
28. Carretero M. Compuestos fenólicos: floroglucinosoles. *Panorama Actual del Med* 200. 2001; 24(237): 874-877.
29. Buendía E. El hipérico en el tratamiento de la depresión. *Revista de Fitoterapia* 2000; 1: 37-42
30. Garmendia F, Pando R y Ronceros G. Efecto del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L) sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Rev. perú. med. exp. salud pública*. 2011 v.28 n. 4 .
31. Arroyo J, Ruez E, Rodríguez M, Chumpitaz V, Burga J y, Valencia J. Reducción del colesterol y aumento de la capacidad antioxidante por el consumo crónico de maíz morado (*zea mays* L) en ratas hipercolesterolémicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2007; 24(2):157-62
32. Ch Morón M, Infant B, Avila B, García E, Liuzzi PJ. Efecto del consumo de dietas con avena y carotenas negras sobre el perfil lipídico en un modelo experimental en rata. *Rev Inst Nac Hig "Rafael Rangel"*, 2010; 41(1): 46-52
33. Campos J, Bobadilla D, Huamán M y Bazán B. Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipidemia inducida. *Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad Nacional de Trujillo Scientia Agropecuaria* 2(2011) 83 – 89.
34. Li Xiwen y Norman K. B. Robson. 2007. *Hypericum Linnaeus*, Sp. Pl. 2: 783. 1753. *Flora of China* 13: 2–35.
35. Anghelescu I. 2006. Hipérico en el tratamiento de la depresión leve a moderada: eficacia clínica y seguridad del extracto WS®5570. *Revista de Fitoterapia*; 6 (1): 5-9.
36. Hoffstedt J.; E. Arvidsson; E. Sjolin; K. Wåhlen; P. Arner. 2004. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 1391-6.
37. Salazar Soler A.; X. Pinto Sala; J. Maña Rey; R. Pujol Farriols. 2001. Respuesta inflamatoria, metabolismo del colesterol y arteriosclerosis. *Rev. An. Med. Interna. Madrid – España*. 18 (2): 100-104.
38. Bausserman LL, Herbert PN, Rodger R, Nicolosi RJ. Rapid clearance of serum amyloid A from high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1984; 792: 186-191.
39. Nakamura Y y Y Tonogai. 2002. Effects of grape seed polyphenols on serum and hepatic lipid contents and fecal steroid excretion in normal and hypercholesterolemic rats. *J Health Sci.*; 48(6): 570-78.
40. Pereira Roca G. Niveles de lipoproteína (a) en mujeres de mediana edad. *Rev. Cubana Endocrinol* 1999; 10(2):104-9.
41. Gamboa A. Protocolo diagnóstico de las hipoglicemias. *Medicine*. 2000; 8(20): 1089-92.
42. (De la calle-Blasco H. Control metabólico de la diabetes y complicaciones crónicas. *Medicine*. 2000; 8(20): 1064-70.
43. Di Busto R, Ergueta-Martín P. Hipoglucemia en el paciente diabético. *Medicine*. 2000; 8(23): 1190-1194.
44. Castro AJ; Escrutinio de actividades tipo insulina en plantas usadas tradicionalmente como antibióticos. San Luis Potosí: Instituto Potosino de investigación científica y tecnológica; 2007.
45. Andeade E, y cols. Análisis de las propiedades físico químicas de la zarzamora en las variedades Brazos, Cherokee y Tupy de la zona alta de Michoacán. Instituto Tecnológico de Celaya. Mexico. D.F. 2006.
46. Gutierrez M. y Alva S. Fitoconstituyentes de las hojas de *Psoralea glandulosa* y efecto del infuso sobre la Glicemia en *Rattus rattus* var. albinus con hiperglicemia experimental. *Página Rev. Med. Vallejana*. Vol. 3 N° 2
47. E. María, Rodrigo, R, V, Silvia .S, O. Rosa y O Raquel. Disminución del daño oxidativo y efecto hipoglicemiante de la maca (*Lepidium meyenii Walp*) en ratas con diabetes inducida por streptozotocina. Maestría en Bioquímica, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. An Facultad de Medicina. Lima –Perú 2011; 72(1):7-11