

## Efecto del extracto etanólico de *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl. (Anacardiaceae) en ratones de la cepa C57BL/6J alimentados con una dieta alta en grasa: un estudio preliminar

Effect of ethanolic extract of *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl. (Anacardiaceae) on C57BL/6J strain mice fed with a high-fat diet: preliminary study.

González Ramírez Sandra<sup>1</sup>, Serrano-Yebra Lizette Athalia<sup>1</sup>, González-Rivera María Leonor<sup>2</sup>, Barragán-Gálvez Juan Carlos<sup>2</sup>, Deveze Alvarez Martha Alicia<sup>2</sup>, Alonso-Castro Ángel Josabad<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.

<sup>1</sup>[s.gonzalezramirez@ugto.mx](mailto:s.gonzalezramirez@ugto.mx), <sup>1</sup>[la.serranoyebra@ugto.mx](mailto:la.serranoyebra@ugto.mx), <sup>2</sup>[leonor.glez.rivera@outlook.com](mailto:leonor.glez.rivera@outlook.com), <sup>2</sup>[jcbarragang@gmail.com](mailto:jcbarragang@gmail.com), <sup>2</sup>[devezem@ugto.mx](mailto:devezem@ugto.mx)

<sup>2</sup>[angeljosabad@ugto.mx](mailto:angeljosabad@ugto.mx)

### Resumen

**Introducción.** *Amphipterygium adstringens* conocido comúnmente como “cuachalalate” es un pequeño árbol proveniente de México ampliamente utilizado en la medicina tradicional. Dicha planta ha aumentado el interés en la comunidad científica ya que distintos metabolitos activos extraídos de su corteza han reducido los niveles de colesterol, lo cual podría ser benéfico en el tratamiento del síndrome metabólico.

**Objetivo.** Determinar el efecto preventivo del extracto etanólico de la corteza de *Amphipterygium adstringens* en el desarrollo del síndrome metabólico en ratones macho de la cepa C57BL/6J alimentados bajo una dieta rica en grasas.

**Material y métodos.** Se usaron ratones macho de la cepa C57BL/6J. Los grupos experimentales fueron ratones alimentados con una dieta normal, una dieta rica en grasa sin tratamiento o con la administración oral del extracto etanólico de la corteza *Amphipterygium adstringens* (dosis de 10, 50 y 100 mg/kg de peso corporal). La duración de los tratamientos fue de 18 semanas. Los datos recabados del estudio fueron los niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos y los pesos de los animales, del tejido adiposo, hígado y riñones.

**Resultados.** El grupo de la dieta rica en grasa sin tratamiento incrementó el peso corporal de los ratones, el tejido adiposo subcutáneo blanco (TASB), el tejido adiposo visceral/epididimal blanco (TAVEB) y el tejido adiposo pardo (TAP) sin afectar el peso del hígado y riñones. Los grupos tratados con el extracto etanólico de *Amphipterygium adstringens* (dosis de 10 y 50 mg/kg) presentaron valores similares de peso, tejido adiposo (TASB, TAVEB y TAP) que el grupo de la dieta normal. La dosis de 100 mg/kg de *Amphipterygium adstringens* incrementó los niveles de tejido adiposo. La concentración de glucosa, triglicéridos y colesterol en sangre no fue influenciada por el tratamiento con *Amphipterygium adstringens*.

**Conclusión.** El extracto etanólico de *Amphipterygium adstringens* a dosis de 10 y 50 mg/kg tiene efecto sobre la reducción de la producción de tejido adiposo, pero no sobre los niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol.

**Palabras clave:** *Amphipterygium adstringens*, cuachalalate, síndrome metabólico, obesidad, C57BL/6J.

## Introducción

El Síndrome Metabólico (SM), también conocido como, Síndrome Plurimetabólico o Síndrome de resistencia a la insulina es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular [1, 2]. Este síndrome se caracteriza por la presencia de dislipidemia aterogénica, presión sanguínea elevada, hiperglicemia, estado proinflamatorio y estado protrombótico [3]. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia global del SM es del 36.8% y su incidencia es mayor en hombres (64%) que en mujeres (42 %) [2].

El manejo del síndrome metabólico incluye modificaciones en el estilo de vida, principalmente en la dieta y el ejercicio. Hasta el momento, no se ha encontrado algún medicamento que sea utilizado como terapia farmacológica contra el síndrome metabólico, esto debido a que dicha fisiopatología es ocasionada por múltiples factores, por lo que se recurre a medicamentos hipolipemiantes, antidiabéticos orales y fármacos anti-obesidad. Una de las principales condiciones del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina y el fármaco más comúnmente empleado es la metformina, aunque existen otros fármacos con la misma eficacia como los pertenecientes a la familia de las tiazolidinedionas [4]. Además de los tratamientos previamente mencionados, actualmente, la investigación científica se ha enfocado en el descubrimiento de productos naturales que podrían ser utilizados para contrarrestar los efectos negativos asociados al síndrome metabólico, un claro ejemplo son las ciruelas blancas (*Chrysobalanus icaco* L), las cuales poseen flavonoides como la miricetina y quercetina que producen efectos hipoglucemiantes, hipocolesterolemicos, antiinflamatorios y antiobesogénicos [5]; el aguacate (*Persea americana* Mill) ha demostrado tener propiedades antidiabéticas y alta probabilidad de contener efecto regulador de glucosa en el hígado y los músculos atribuido a la activación de la proteína cinasa B [6]. Adicionalmente, se ha descubierto que el chicalote (*Argemone mexicana* L.) es efectivo para disminuir el nivel de glucosa y prevenir el aumento de colesterol sérico [7]. Por otro lado, estudios realizados han determinado que el cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) tiene propiedades hipocolesterolemiantes, lo cual se determinó con la administración subcutánea del extracto de hexano obtenido a partir de la corteza del árbol de cuachalalate en ratas Wistar, observándose una disminución en la concentración de colesterol de un día a otro, sin embargo, no se realizó una evaluación a largo plazo y por otra vía de administración [8].

El árbol *Amphipterygium adstringens* (*A. Adstringens*) (figura 1) es conocido comúnmente como "cuachalalate" o "cuachalala" que significa en náhuatl "árbol de chachalacas", es autóctono de México y pertenece a la familia *Anacardiaceae*. Se encuentra distribuido en los estados de Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, México, Puebla, Chiapas y Morelos. Sus partes aéreas son utilizadas para el tratamiento de más de 25 dolencias, incluidas enfermedades emergentes de salud pública mundial como el cáncer, las úlceras pépticas, enfermedades en la piel, entre otras [9]. Farmacológicamente, el uso de *A. Adstringens* ha aumentado el interés de la comunidad científica pues se ha demostrado que con diferentes extractos a base de disolventes acuosos u orgánicos como el metanol, etanol, cloroformo y hexano se han aislado e identificado metabolitos activos como terpenos y ácidos anacárdicos, con propiedades antiinflamatorias, gastroprotectoras, antimicrobianas, cicatrizantes e hipocolesterolemiantes [9]. En medicina tradicional, el cuachalalate se utiliza para desinflamar el abdomen, perder peso, combatir la colitis y reducir el colesterol y usualmente, se prepara como remedio casero con la infusión de 50 gramos de corteza en un litro de agua y la solución resultante es consumida tres veces al día [10,11].

El presente estudio tiene como objetivo determinar el efecto preventivo del extracto etanólico de la corteza de *A. adstringens* en el desarrollo del síndrome metabólico en ratones macho de la cepa C57BL/6J alimentados bajo una dieta rica en grasas.



Figura 1. *Amphipterygium adstringens*.

## Material y métodos

Reactivos empleados. Los kits usados para la determinación de glucosa (lote del reactivo: LIQ678A, lote del estándar: 283C), colesterol (lote reactivo: ECO389A, lote estándar: CA312D) y triglicéridos (lote del reactivo: TECO537A, lote estándar: 203A) fueron de la marca *Spinreact*,

Animales de experimentación. Se utilizaron ratones macho de la cepa C57BL/6J. La parte experimental se realizó en el bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas. Los ratones se dividieron aleatoriamente en los grupos experimentales de dieta normal (DN) (LabDiet 5001), dieta rica en grasa (rodent purified diet with 60% energy from fat-blue 58Y1, Test Diet®) (DG), dieta rica en grasa + extracto etanólico de cuachalalate (disuelto en solución salina) a una dosis de 10 mg/kg, dieta rica en grasa + extracto etanólico de cuachalalate a una dosis de 50 mg/kg y dieta rica en grasa + extracto etanólico de cuachalalate a una dosis de 100 mg/kg. El número total de animales por cada grupo fue de 4. A todos los grupos experimentales se les dio agua potable durante el estudio. La duración de la administración de los tratamientos experimentales y las dietas comenzó a las 8 semanas de vida y tuvo una duración de 18 semanas. El protocolo de este proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de ética en la investigación del Instituto de Neurobiología de la Universidad Autónoma de México (Proyecto 132.A).

Material vegetal. La corteza de *A. adstringens* se obtuvo en el mes de febrero del 2022 en el mercado de Sonora en la ciudad de México. Este establecimiento se encuentra ubicado en la Av. Fray Servando Teresa de Mier 419, Venustiano Carranza, Merced Balbuena teniendo como coordenadas 19°25'20" Norte y 99°07'29" Oeste. La corteza de esta planta se autenticó en el herbario Isidro Palacios de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí teniendo como número de colecta SLPM 54529. El extracto etanólico se obtuvo mezclando 250 mg de la corteza pulverizada de *A. adstringens* con 1000 ml de etanol durante un periodo de 14 días mediante el uso del equipo de Soxhlet. Posteriormente, el extracto etanólico se filtró con una membrana de Nylon acrodisk de 0.45  $\mu\text{m}$ .

Obtención de la muestra serológica. Los ratones C57BL/6J se dejaron en ayuno por 12 horas antes de practicar eutanasia. A continuación, se les inyectó por vía intraperitoneal pentobarbital sódico a una dosis de 50 mg/kg con la finalidad de conseguir la sedación completa del animal. Posteriormente, se inmovilizó al ratón en una mesa quirúrgica y se efectuó un corte en la piel a nivel del esternón para conseguir una buena observación del corazón seguido de la obtención de la muestra sanguínea por punción intracardiaca. La muestra sanguínea se obtuvo con jeringas de 1 ml previamente enjuagadas con heparina. A continuación, se extrajo el tejido adiposo a nivel supraescapular (tejido adiposo pardo), subcutáneo e intraabdominal (tejido adiposo blanco), se registró el peso y se realizó la extracción del hígado y riñón derecho e izquierdo.

Metodologías para la determinación de pruebas bioquímicas.

La cuantificación de glucosa, colesterol y triglicéridos se realizó en las muestras serológicas obtenidas de ratones C57BL/6J empleando los kits de Spinreact. El suero se separó a partir de una muestra sanguínea, la cual se centrifugó a 4000 x g por un periodo de 15 minutos. Todas las muestras se mantuvieron a 4 °C previo a su análisis. Los volúmenes de la muestra y del reactivo utilizado fueron los indicados en el kit correspondiente y se tomaron empleando micropipetas de la marca *BioPette*. Los tiempos de incubación para la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos fueron de 10 minutos para el primero y 5 minutos para los dos restantes, a 37 °C. La lectura se realizó en el espectrofotómetro digital de luz visible marca Clima Plus-RAL a una longitud de onda de 500 nm [12,13,14] usando celdas de PS visible semi-micro 2.5 ml marca Kartell.

Análisis estadístico. Los datos obtenidos fueron representados como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM) utilizando el software *GraphPad Prism 8* ®. Los resultados fueron analizados empleando un análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) seguido de una prueba Tukey. Un valor de  $p \leq 0.05$  fue considerado como diferencia significativa.

## Resultados

### Pesos de los animales, hígados, riñones y tejido adiposo

Los pesos finales de los ratones de los distintos grupos experimentales se muestran en la figura 2. Los resultados indicaron que el grupo alimentado con una dieta rica en grasa presentó un peso mayor que el grupo de dieta normal ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, los ratones mantenidos con la dieta rica en grasa y tratados con el extracto etanólico de *A. adstringens* (10 – 100 mg/kg) no presentaron diferencia en el peso corporal al ser comparados con el grupo de la dieta normal ( $p > 0.05$ ).

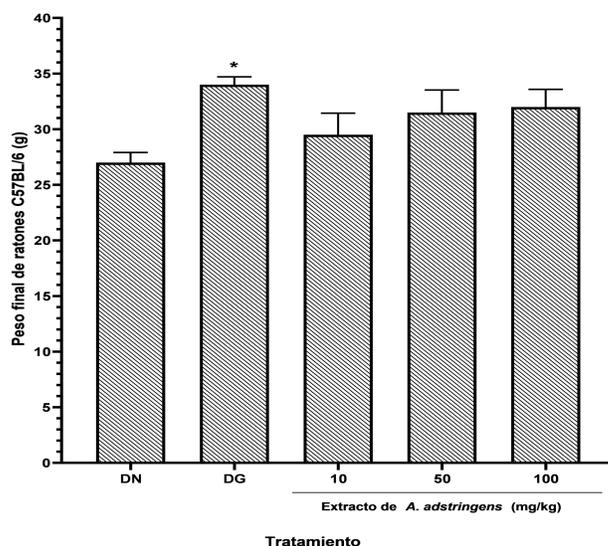


Figura 2. Peso final de los ratones ( $n=4$ ). Los resultados se encuentran representados como la media  $\pm$  del error estandar (SEM). DN significa Dieta Normal, mientras que DG, Dieta rica en grasa. \* denota  $p \leq 0.05$  comparado con el grupo de dieta normal (DN) usando ANOVA seguido de la prueba de Tukey.

Respecto al peso del hígado y riñones de los distintos grupos experimentales, éste no presentó diferencias entre ellos ( $p > 0.05$ ) (figura 3).

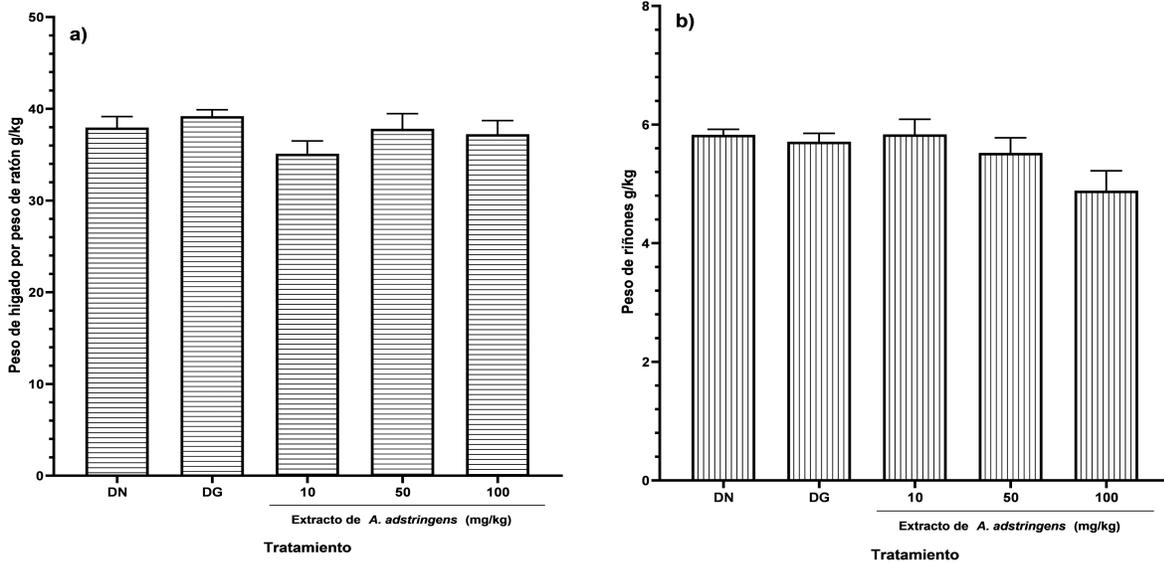
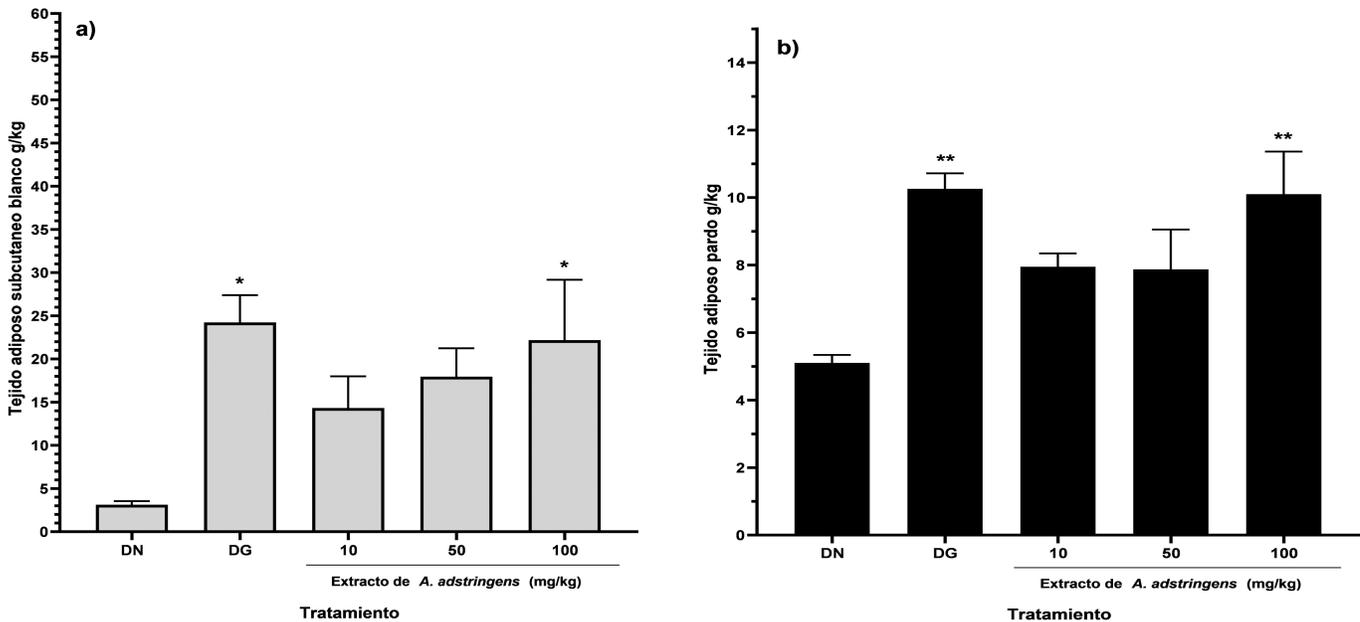


Figura 3. Peso de hígado y riñones provenientes de los ratones C57BL/6J (n=4). Los resultados se encuentran representados como la media  $\pm$  del error estándar (SEM). DN significa Dieta Normal, mientras que DG, Dieta rica en grasa. ANOVA seguido de la prueba de Tukey.

En los pesos de los tejidos adiposos (figura 4a y 4b), se observó un incremento en la cantidad de tejido subcutáneo blanco y pardo producida por los ratones provenientes del grupo con dieta rica en grasa sin tratamiento y el grupo tratado con la dosis de 100 mg/kg de *A. adstringens* comparado con el grupo de dieta normal ( $p < 0.05$ ).

Por otro lado, en la cantidad de tejido adiposo visceral/epididimal blanco se presentó aumento de ésta en los grupos con dieta grasa sin tratamiento y los que fueron administrados con el extracto de *A. adstringens* a las dosis de 50 y 100 mg/kg con respecto al grupo de dieta normal sin tratamiento ( $p < 0.05$ ) (figura 4c).



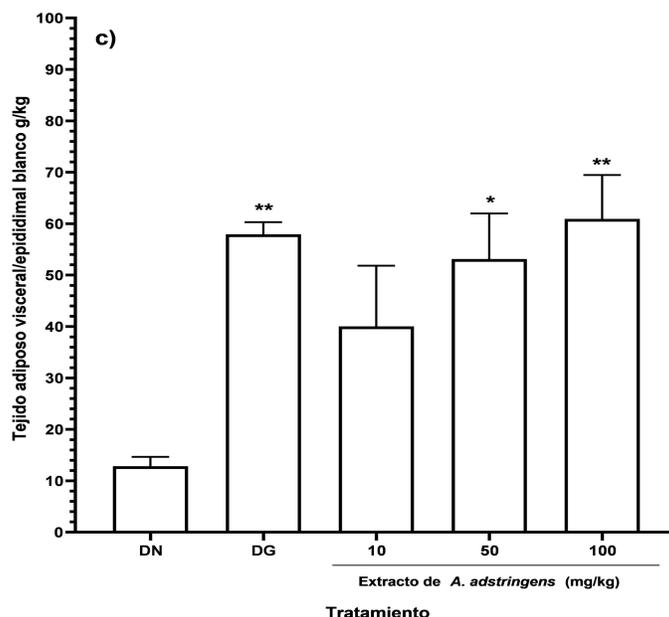


Figura 4. Peso promedio del tejido adiposo (n=4). a) Tejido adiposo subcutáneo blanco (TASB). b) El tejido adiposo pardo (TAP). c) Tejido adiposo visceral/epididimal blanco (TAVEB). Los resultados se encuentran representados como la media  $\pm$  error estándar (SEM). DN significa Dieta Normal, mientras que DG, Dieta rica en grasa. \* denota  $p \leq 0.05$  comparado con el grupo de dieta normal (DN); \*\* denota  $p \leq 0.005$  comparado con el grupo DN usando ANOVA seguido de la prueba de Tukey

## Determinación bioquímica de glucosa, triglicéridos y colesterol en suero

Los resultados mostraron, que la concentración de glucosa disminuyó únicamente en el grupo de dieta rica en grasa tratado con la dosis de 10 mg/kg de *A. adstringens* comparado con el grupo de la dieta rica en grasa ( $p < 0.05$ ) (figura 5a). Por otro lado, no existió diferencia en los niveles de glucosa del grupo de dieta normal con respecto a los demás grupos experimentales ( $p > 0.05$ ).

En los resultados de la concentración de triglicéridos, los grupos experimentales tratados con el extracto etanólico de *A. adstringens* con las dosis de 50 y 100 mg/kg presentaron niveles de colesterol incrementados en comparación con el grupo de dieta normal ( $p < 0.05$ ) (figura 5b).

Finalmente, en los niveles de la concentración sérica de colesterol se encontró que todos los grupos experimentales alimentados con la dieta rica en grasa (grupo sin tratamiento y tratado con el extracto etanólico de *A. adstringens* a las distintas dosis) incrementaron la concentración de colesterol en comparación con el grupo de la dieta normal ( $p < 0.05$ ). Adicionalmente, el grupo al que se le administró el extracto de *A. adstringens* a una dosis de 50 mg/kg presentó un nivel de colesterol superior al grupo de dieta rica en grasa sin tratamiento ( $p \leq 0.05$ ) (figura 5c).

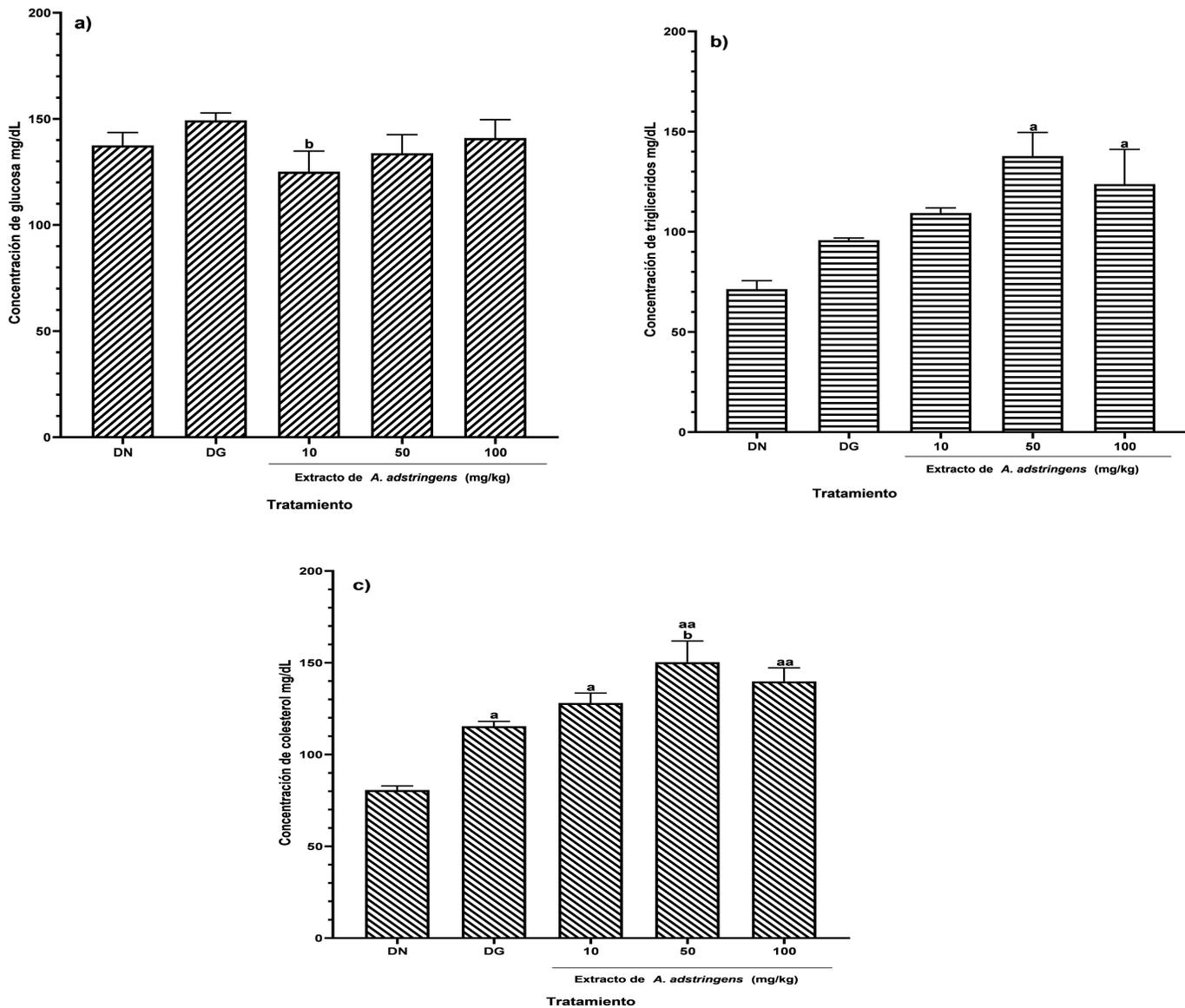


Figura 5. Determinación bioquímica de glucosa, triglicéridos y colesterol en suero. a) Niveles de concentración de glucosa. b) Niveles de concentración de triglicéridos. c) Niveles de concentración de colesterol. Los resultados se encuentran representados como la media  $\pm$  del error estándar (SEM). DN significa Dieta Normal, mientras que DG, Dieta rica en grasa. *a* denota  $p \leq 0.05$  comparado con el grupo DN; *aa* denota  $p \leq 0.0005$  comparado con el grupo DN; *b* denota  $p \leq 0.05$  comparado con el grupo DG; usando ANOVA seguido de la prueba de Tukey.

## Discusión

De acuerdo con la bibliografía consultada, los roedores machos de la cepa C57BL/6J tienen predisposición a presentar síndrome metabólico, lo cual es un modelo útil en el estudio de este padecimiento. Este modelo consiste en un incremento en el peso corporal de los animales y un incremento en los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos [15]. Lo anterior, es consistente con lo encontrado en el presente estudio, correspondiendo al aumento de peso del grupo alimentado con una dieta rica en grasa en comparación con el grupo de la dieta normal. Por otro lado, los grupos que fueron sometidos a una dieta rica en grasa tratados con el extracto vegetal de *A. adstringens* a una dosis de 10 – 100 mg/kg no sufrieron un aumento considerable

de peso, lo cual puede evidenciar la existencia de un efecto que evita el aumento de peso atribuido al extracto vegetal.

En relación con el peso del hígado y los riñones, no existió diferencia entre los grupos experimentales alimentados con una dieta rica en grasa sin tratamiento o tratados con el extracto etanólico de *A. adstringens* (10-100 mg/kg) comparados con el grupo alimentado con una dieta normal. En la bibliografía reportada no se encuentra información acerca de que el extracto de *A. adstringens* sea capaz de causar alteraciones en dichos órganos.

En este estudio, también se evaluó la cantidad de tejido adiposo presente en distintas localizaciones del ratón, obteniéndose dos tipos: tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo (TAP). Diversos autores mencionan que el tejido adiposo en esta cepa de ratón presenta un alto grado de similitud topológica con el de los humanos, por lo tanto, esta prueba nos ayudó a evaluar el efecto que el extracto vegetal puede llegar a causar en tejidos humanos [16]. La presencia del TAP permite la oxidación de lípidos para la producción de calor, así como la defensa contra la obesidad y la diabetes. El TAB, por su parte, se divide en tejido adiposo subcutáneo blanco (TASB) y tejido adiposo visceral/epididimal blanco (TAVEB), siendo el encargado de almacenar reservas energéticas en forma de lípidos y sus células maduras ayudan en la síntesis de triacilgliceroles, captación de lipogénesis, de glucosa, así como en la lipólisis [17]. En esta investigación, se encontró incremento de todos los tipos de tejido adiposo en el grupo alimentado con grasa sin tratamiento y en el grupo tratado con la dosis de 100 mg/kg de *A. adstringens* en comparación con el grupo de la dieta normal. El anterior extracto a las dosis de 10 y 50 mg/kg presentó el mismo peso de tejido adiposo TASB y TAP que el grupo de la dieta normal. Respecto, al TAVEB, la dosis de 50 mg/kg incrementó su peso en comparación con el grupo de la dieta normal, pero no la dosis de 10 mg/kg de *A. adstringens*. Por lo tanto, el efecto que evita el aumento de la cantidad de TAVEB en el roedor solo se logra al administrar una dosis baja.

El síndrome metabólico se caracteriza por anomalías en el metabolismo de glucosa, lo cual puede llegar a estar asociado con la resistencia de insulina. Adicionalmente, se puede llegar a desarrollar dislipidemia aterógena, la cual se caracteriza por un aumento de triglicéridos en suero y variaciones en las concentraciones del colesterol total en sangre, por ello, es necesario determinar las concentraciones de estos parámetros al realizar un estudio relacionado al síndrome metabólico [18]. En este estudio, la concentración de glucosa no sufrió cambios significativos en los grupos que fueron sometidos a una alimentación alta en grasa, únicamente en el grupo tratado con una dosis de 10 mg/kg de *A. adstringens* (disminución), lo cual puede significar que el extracto tiene una baja influencia sobre los niveles de glucosa en suero sanguíneo. De acuerdo con lo reportado, los niveles de glucosa en un ratón macho de la cepa C57BL/6 a una edad cercana a los 6 meses alimentado con una dieta balanceada suele encontrarse en un rango aproximado de  $243.20 \pm 43.58$  mg/dl, dicho rango se encuentran alejado de la concentración de glucosa obtenida en todos los grupos estudiados en este trabajo [15]. Considerando lo anterior mencionado, no es posible atribuir los valores bajos de los niveles de glucosa al uso del extracto de cuachalalate.

En el caso de los niveles de triglicéridos en suero se observó un aumento en la concentración en los grupos a los que se les administró las dosis de 50 y 100 mg/kg del extracto vegetal, sin embargo, no es posible atribuir este efecto al tratamiento cuando el grupo DG, que compartió la misma alimentación, no presentó diferencias significativas con ninguno de los grupos tratados. A partir de la bibliografía reportada, se puede determinar que la concentración de triglicéridos no se ve comúnmente afectada por la comida utilizada para inducir el síndrome metabólico, teniendo concentraciones similares entre los modelos biológicos con una dieta estándar y los de una dieta alta en grasa, por ende, en caso de que el tratamiento tuviera un efecto sobre este parámetro, los niveles de concentración de triglicéridos de los grupos a los que se les administró el tratamiento tendrían que haber disminuido significativamente con respecto al valor que presentan los grupos DN y DG. [15].

Existen investigaciones en donde mencionan que *A. adstringens* es capaz de producir un efecto hipocolesterolemico al ser administrado a una dosis de 100 mg/kg en ratas Wistar después de un día de tratamiento [8], sin embargo, en el presente trabajo no se observó ese efecto. La preparación del extracto influye sus propiedades farmacológicas, considerando la bibliográfica, el extracto etanólico de cuachalalate contiene moléculas que presenta propiedades anticancerígenas y antiinflamatorias, pero ninguna de ellas tiene efecto sobre el metabolismo [9]. Por otra parte, se han encontrado estudios en donde el uso de un extracto de hexano a base de la corteza del tallo de cuachalalate presentó un efecto hipocolesterolemico significativo en ratas Wistar macho, demostrando que con esta técnica se obtienen dos mezclas de fenoles de cadena larga causantes de la reducción de los niveles de colesterol en un 31 % [9,8]. Por esta razón, se

recomienda utilizar la anterior metodología para la extracción de metabolitos que coadyuven en el manejo del síndrome metabólico.

La principal limitante de este estudio fue un bajo tamaño de muestra en cada grupo experimental debido a que es un experimento crónico. Experimentos llevados en curso en nuestro laboratorio van a incrementar el tamaño de muestra en cada grupo experimental. Los resultados deben ser tomados aún como preliminares.

## Conclusión

El presente trabajo demuestra preliminarmente que la administración del extracto etanólico *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) tiene efectos antiobesogénicos, sin embargo, no tiene efecto sobre los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol en suero. Adicionalmente, se determinó que con el uso de la dosis de 10 mg/kg de cuachalalate se obtienen mejores resultados.

## Bibliografía/Referencias

- [1] López, M. E., Sosa, M. A., & Labrousse, N. (2007). Síndrome metabólico. *Revista de Posgrado de la Vía. Cátedra de Medicina*, 174(1), 12-15.
- [2] Fernández-Ruiz, Virginia E., Paniagua-Urbano, José A., Solé-Agustí, María, Ruiz-Sánchez, Alfonso, & Gómez-Marín, José. (2014). Prevalencia de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en un área urbana de Murcia. *Nutrición Hospitalaria*, 30 (5), 1077-1083. DOI: 10.3305/nh.2014.30.5.7681.
- [3] Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*, 26(4), 364-373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
- [4] Carrasco N.F, Galgani F.J.E, Reyes J. M (2013). SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA. ESTUDIO Y MANEJO. *Rev. Med. Clin. CONDES* 24 (5): 827-837. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70230-X.
- [5] Jiménez-Ortega, L. A., Gutiérrez-Grijalva, E. P., Contreras-Angulo, L. A., & Heredia, J. B. (2021). *Chrysobalanus icaco* L.: source of phytochemicals with bioactive potential against metabolic syndrome in México. TIP. *Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 24. DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2021.374
- [6] Lima, C. R., Vasconcelos, C. F. B., Costa-Silva, J. H., Maranhão, C. A., Costa, J., Batista, T. M., & et.al. (2012). Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 141(1), 517-525. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.026
- [7] Rout, S. P., Kar, D. M., & Mandal, P. K. (2011). Hypoglycaemic activity of aerial parts of *Argemone mexicana* L. in experimental rat models. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(5), 533-540.
- [8] Mata, R., Calzada, F., Navarrete, A., del Rio, F., & Delgado, G. (1991). Long-chain phenols from the bark of *Amphipterygium adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 34(2-3), 147-154. doi:10.1016/0378-8741(91)90032-9
- [9] Sotelo-Barrera, M., Cilia-García, M., Luna-Cavazos, M., Díaz-Núñez, J. L., Romero-Manzanares, A., Soto-Hernández, R. M., & Castillo-Juárez, I. (2022). *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede Ex Standl (Anacardiaceae): An Endemic Plant with Relevant Pharmacological Properties. *Plants*, 11(13), 1766. DOI: 10.3390/plants11131766
- [10] García de Alba García, Javier E., Ramírez Hernández, Blanca C., Robles Arellano, Gilberto, Zañudo Hernández, Julia, Salcedo Rocha, Ana L., & García de Alba Verduzco, Javier E. (2012). Conocimiento y uso de las plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. *Desacatos*, (39), 29-44. Recuperado en 12 de julio de 2023, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1607-050X2012000200003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1607-050X2012000200003&lng=es&tlng=es).
- [11] Ingenio y Salud. (s.f) Cuachalalate | Un árbol que combate el Cáncer. *Remedios caseros*. Obtenido el 11 de julio del 2023 de: <https://ingenioysalud.com/cuachalalate-para-bajar-de-peso/>
- [12] Spinreact. Obtenido de: [https://www.spinreact.com.mx/public/\\_pdf/1001190.pdf](https://www.spinreact.com.mx/public/_pdf/1001190.pdf)
- [13] Spinreact. Obtenido de: [https://www.spinreact.com/files/Inserts/Bioquimica/BSIS31\\_TG\\_2018.pdf](https://www.spinreact.com/files/Inserts/Bioquimica/BSIS31_TG_2018.pdf)
- [14] Spinreact. Obtenido de: <https://www.spinreact.com/assets/files/Inserts/cholesterol-colesterol.pdf>

- [15] Narciso, L., Martinelli, A., Torriani, F., Frassanito, P., Bernardini, R., Chiarotti, F., & Marianelli, C. (2022). Natural mineral waters and metabolic syndrome: insights from obese male and female C57BL/6 mice on caloric restriction. *Frontiers in Nutrition*, 9, 886078. DOI: 10.3389/fnut.2022.886078
- [16] Zhang, F., Hao, G., Shao, M., Nham, K., An, Y., Wang, Q., & et.al. (2018). An adipose tissue atlas: an image-guided identification of human-like BAT and beige depots in rodents. *Cell metabolism*, 27(1), 252-262. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.12.004
- [17] Esteve Ràfols, M. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100–112. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.03.011
- [18] Tamayo, M. H., Soca, P. E. M., Hidalgo, M. M., Graña, T. R., & Escofet, S. N. (2012). Caracterización del síndrome metabólico en pacientes adultos con obesidad. *Medisan*, 16(03), 341-347.