

## Efecto hipolipemiante del extracto acuoso de *Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris (Japallanshacoc) en ratas Sprague Dawley

Hypolipidemic effect of aqueous extract of *Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris (Japallanshacoc) in Sprague Dawley rats

Juan Huamán Saavedra<sup>1</sup>, Diego Reyes Carranza<sup>1</sup>, Andrea Vargas Machuca Gutiérrez<sup>1b</sup>, Iris Vargas Chávez<sup>1</sup>, Anny Vidal Viera<sup>1</sup>, Carlos Tamayo Gil<sup>1</sup>, Julio Bejarano Guzmán<sup>1</sup>, María Reyes Beltrán<sup>1</sup> & Ludisleydis Bermúdez Díaz<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo Perú

<sup>2</sup>Dirección de Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias e Informática – Lima Perú

\* Autor para correspondencia [lbermudez@upci.edu.pe](mailto:lbermudez@upci.edu.pe)

Juan Huamán Saavedra  <https://orcid.org/0000-0003-3842-555X>

Ludisleydis Bermúdez Díaz  <https://orcid.org/0000-0003-2103-3808>

### ARTÍCULO ORIGINAL

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Artículo recibido: 20/10/2018

Artículo aceptado: 26/06/2019

En línea: 25/07/2019

#### PALABRAS CLAVE:

*Gentianella thyrsoidea*,  
colesterol,  
triglicéridos,  
hiperlipidemia

### ORIGINAL ARTICLE

#### ARTICLE INFORMATION

Article received: 20/10/2018

Article accepted: 26/06/2019

On line: 25/07/2019

#### KEYWORDS:

*Gentianella thyrsoidea*,  
cholesterol,  
triglycerides,  
hyperlipidemia

### RESUMEN

La *Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris es una especie herbácea que crece en localidades del norte del Perú, a 3800-4900 m.s.n.m. A pesar del amplio uso popular, no se ha encontrado un estudio que determine su actividad hipolipemiante, por lo que el objetivo del estudio fue evaluar el efecto hipolipemiante del extracto acuoso de *Gentianella thyrsoidea* en ratas Sprague Dawley con hiperlipidemia inducida. Se utilizaron 24 especímenes machos de *Rattus norvegicus* cepa Sprague Dawley que fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos experimentales (GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub>) y un grupo control (GC). A todos los grupos se les indujo hiperlipidemia mediante la administración de 2.5 ml/día de sebo fundido por vía orogástrica durante dos semanas. Se administró tratamiento por tres semanas: extracto acuoso de *Gentianella thyrsoidea* a los grupos experimentales (250 mg/kg y 500mg/kg respectivamente) y solución salina al grupo control. Se evaluó el perfil lipídico en plasma post-inducción y post-tratamiento. Los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL mostraron diferencias significativas entre los grupos (p<0.05) después del tratamiento. El colesterol disminuyó 20.7% y 19.4% en GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> respectivamente, en GC aumentó 0.91%; los triglicéridos disminuyeron 49.63% y 41.55% en GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> respectivamente, en GC disminuyó 18.76% pero no fue significativo; el LDL disminuyó 34.64% y 28.24% en GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> respectivamente, en GC incrementó 7.58%. La ingesta de extracto acuoso de *Gentianella thyrsoidea* disminuyó significativamente los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL, evidenciando ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de las dislipidemias.

### ABSTRACT

*Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris is an herbaceous species that grows in localities of the north of Peru, at 3800-4900 m.a.s.l. Despite the wide popular use, no studies have been found to determine its lipid-lowering activity, so this research is aimed to evaluate the hypolipidemic effect of aqueous extract of *Gentianella thyrsoidea* in Sprague Dawley rats with induced hyperlipidemic. Twenty-four male specimens of *Rattus norvegicus* Sprague Dawley strain were randomly divided into two experimental groups (EG<sub>1</sub> and EG<sub>2</sub>) and one control group (CG). Every group was induced to hyperlipidemia by administration of 2.5 ml/day of fused tallow through orogastric way per two weeks. They were given treatment for three weeks: aqueous extract of *Gentianella thyrsoidea* to experimental groups (250 mg/kg and 500 mg/kg respectively) and saline solution to control group. Basal, post-induction and post-treatment plasma lipid profile was measured. Cholesterol, triglycerides and LDL levels showed significant differences between groups (p <0.05) after treatment. Cholesterol decreased 20.7% and 19.4% in EG<sub>1</sub> and EG<sub>2</sub> respectively, in CG increased 0.91%; triglycerides decreased 49.63% and 41.55% in EG<sub>1</sub> and EG<sub>2</sub> respectively, in CG decreased 18.76% but it was not significant; LDL decreased 34.64% and 28.24% in EG<sub>1</sub> and EG<sub>2</sub> respectively, in CG increased by 7.58%. The aqueous extract of *Gentianella thyrsoidea* significantly decreased the levels of total cholesterol, triglycerides and LDL, evidencing to be a therapeutic alternative for the treatment of dyslipidemias.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de mortalidad a nivel mundial, provocando la muerte a 17,9 millones de personas cada año. La dislipidemia, es un factor de riesgo mayor para la ocurrencia de ECV de origen aterosclerótico, pudiéndose considerar un prerrequisito porque ocurre antes de la aparición de otros factores de riesgo (Jellinger et al., 2017; Paes et al., 2019). Es por ello, que la Organización Mundial de la Salud recomienda reducir los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL y aumentar los de HDL, a fin de prevenir la ocurrencia de ECV. La flora peruana es muy rica en especies usadas ancestralmente como alternativas terapéuticas. Diversos estudios realizados en el norte del Perú evidencian que la población emplea gran cantidad de especies vegetales de la familia *Gentianaceae* para aliviar enfermedades como la diabetes, la hipercolesterolemia, los cálculos renales, infecciones, entre otras (Bussmann et al., 2007; Bussmann et al., 2011; Bussmann et al., 2013). Existen pocos estudios publicados donde se identifiquen los metabolitos bioactivos presentes en las especies *Gentianella* (Ding et al., 2017; C.-Y. Feng et al., 2018; Ren et al., 2019; Wang et al., 2018), lo cual puede deberse en gran medida a que la mayoría de éstas son endémicas del Perú (Bermúdez et al., 2016).

*Gentianella thyrsoidea* (Hook.) Fabris (*G. thyrsoidea*) conocida comúnmente como Japallanshacoc, Huallpa pachaqui, Japachanchara o Tucumia, es una especie herbácea que habita en las praderas y laderas de la puna, entre los 3800 a 4900 m.s.n.m en varias localidades del norte y centro del Perú (Castillo et al., 2013). Es empleada en la etnomedicina como colagogo, antiinflamatorio, hipocolesterolémico y antidiabético (Bussmann et al., 2013).

Los extractos obtenidos a partir de *G. thyrsoidea* poseen gran cantidad de metabolitos secundarios con actividad biológica, habiéndose identificado cuatro xantonas: 3-Ome-1,5,8-OH xantona; 1,8-OH-3,5-Ome

xantona; 1-OH-3,5,8-Ome xantona; 1-OH-3,6,7,8-Ome xantona) y un triterpenoide: ácido oleanólico (ác- 3 $\beta$ -hidroxi-olean-12-en-28-oico), a los que se le atribuye actividad hipoglicemiante, antioxidante, e hipolipemiante (Tomás Chota, 2000; Tomás Chota & Lock S., 2001).

A pesar de la amplia difusión y variedad de usos que se le atribuye a esta especie, a la fecha no se han encontrado estudios experimentales que demuestren la capacidad hipolipemiante de la misma en modelos animales. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar la capacidad hipolipemiante del extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea* en ratas Sprague Dawley con hiperlipidemia inducida.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Obtención y procesamiento inicial de la planta*

Se colectaron 11 kilogramos de la especie vegetal *G. thyrsoidea* en distrito de San Marcos, provincia de Huari, Departamento de Ancash, Perú, a una altura de 4500 m.s.n.m. La especie fue tipificada y depositada en el *Herbarium Truxillense* (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo, con código HUT-59044. Se procedió a lavar el material vegetal, el que fue secado a temperatura ambiente, evitando la exposición al sol. Posteriormente fueron triturados las raíces, tallos y hojas secas con un molino.

### *Preparación del extracto acuoso*

Se tomó 01 kg de material vegetal previamente secado y se colocó en un bowl con tapa hermética, se mezcló en proporción 1:3 con agua destilada y se dejó reposar 24 horas en completa oscuridad. El procedimiento para preparar el extracto acuoso de *G. thyrsoidea* fue el empleado por Bermúdez et al. (2016). Se obtuvieron 200 gramos de extracto acuoso seco para un rendimiento del 20%, el que fue refrigerado a 4°C hasta su disolución para las evaluaciones biológicas.

### **Marcha Fitoquímica**

Se realizó la determinación cualitativa de los metabolitos secundarios presentes en el extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea* siguiendo la metodología descrita por Lock de Ugaz (Lock de Ugaz, 1994).

### **Animales de experimentación**

Se emplearon especímenes machos de *Rattus norvegicus* cepa Sprague Dawley, con un peso de  $165 \pm 15$ gr, adquiridos en el bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Fueron sometidos a un período de aclimatación de 7 días en el que recibieron una dieta balanceada y agua *ad libitum*. Durante toda la investigación los animales de experimentación recibieron atención humanitaria, teniendo en cuenta las directrices establecidas en la Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: Ratón (INS, 2008) y los Principios Éticos Internacionales para Investigación Biomédica con Animales.

### **Diseño experimental**

Los 24 especímenes macho de *Rattus norvegicus* cepa Sprague Dawley, fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos de 08 especímenes cada uno: un grupo control (GC) y dos grupos experimentales ( $GE_1$  y  $GE_2$ ). Se les realizó la inducción de hiperlipidemia mediante la administración de 2.5 ml/día de sebo de pollo fundido por vía orogástrica a través de sonda nasogástrica Nro. 6 durante dos (02) semanas, según el protocolo AIN-93G (*Diet formulated for gestating and growing rodents of American Institute of Nutrition Rodent Diets*). Luego se procedió a la administración de tratamiento durante 03 semanas. Al GC se le administró 1 ml/día de solución salina fisiológica, y a  $GE_1$  y  $GE_2$  se les administró 250 mg/Kg/día y 500 mg/Kg/día de extracto acuoso

de *G. thyrsoidea* respectivamente mediante sonda nasogástrica.

Se realizaron tres evaluaciones de perfil lipídico en plasma: una evaluación antes de la inducción de la hiperlipidemia (0 semanas), una evaluación post-inducción de la hiperlipidemia (a las 02 semanas) y una evaluación al finalizar los tratamientos (a las 05 semanas).

Las extracciones de sangre se realizaron a partir de la vena coccígea de los animales de experimentación. En todos los casos se determinaron las concentraciones de Colesterol Total, Triglicéridos y HDL, utilizando para ello kits comerciales Wiener lab (Argentina). El LDL se calculó según la fórmula de Friedwald:  $LDL = CT - (HDL + TG/5)$  en mg/dl (Friedewald, Levy, & Fredrickson, 1972).

### **Análisis estadístico**

Los datos se expresan en medias y desviación estándar. Se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene y la prueba de normalidad e Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre los valores de lípidos pre y post prueba se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas. Para la comparación de medias entre los grupos se usó la prueba de ANOVA y las comparaciones múltiples se hicieron con prueba de Tukey. Se empleó un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ). Todos los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS Statistics 20.

## **RESULTADOS**

En la marcha fitoquímica del extracto acuoso seco de *G. thyrsoidea* se identificaron esteroides, flavonoides, compuestos fenólicos en general y azúcares reductores (**Tabla 1**).

**Tabla 1**

Metabolitos identificados en el extracto acuoso obtenido a partir de *Gentianaella thyrsoides*.

ENSAYO FITOQUÍMICO	METABOLITO SECUNDARIO	RESULTADO
LIEBERMANN-BUCHARD	Esteroides	+
BORNTRAGER	Quinonas	-
SHINODA	Flavonoides	+
TRICLORURO FÉRRICO	Compuestos fenólicos en general	+++
ESPUEMA (H <sub>2</sub> O)	Saponinas	-
FEHLING	Azúcares reductores	+++
DRAGENDORFF	Alcaloides	-
HAGER	Alcaloides	-
MAYER	Alcaloides	-
WAGNER	Alcaloides	-

(+++) Concentración alta del metabolito., (+) Concentración baja del metabolito, (-) No presenta metabolito.

La prueba de Levene de homogeneidad de varianzas confirmó dicha homogeneidad ( $p > 0.05$ ) para cada uno de los lípidos analizados: tanto antes de la inducción de la hiperlipidemia, como para las evaluaciones post-inducción de la hiperlipidemia y al finalizar los

tratamientos. Asimismo, la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov confirmó que cada uno de los lípidos analizados sigue una distribución normal. No se encontraron diferencias significativas entre GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> en cuanto al perfil lipídico antes de la inducción de la hiperlipidemia y post-inducción (Tabla 2).

Al finalizar los tratamientos, se observó una reducción significativa del Colesterol total (CT) del 20,68% y 19,4% en el GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> respectivamente, mientras que en el GC tuvo un ligero aumento de 0.91%. Además, se observaron diferencias significativas entre los niveles de CT post-tratamiento de los tres grupos experimentales. Al comparar 2 a 2 se obtuvo: GE<sub>1</sub> vs GC:  $p < 0.001$ ; GE<sub>2</sub> vs GC:  $p < 0.0001$ ; GE<sub>1</sub> vs GE<sub>2</sub>:  $p = 0.88$ , no observándose diferencias significativas entre ambas dosis (Tabla 2 y Figura 1).

**Tabla 2**

Comparaciones del perfil lipídico (mg/dl) entre los grupos experimentales y según etapas del estudio

Variables	Grupos	0 semanas (antes de la inducción)		2 semanas (post-inducción)		5 semanas (post-tratamiento)		2 semanas vs 5 semanas (p)
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Colesterol total	GC	120,62	12,6	123	2,94	123,75	10,5	0,0004
	GE <sub>1</sub>	123,75	14,2	124,5	7,11	98,75	8,08	<b>0,0002</b>
	GE <sub>2</sub>	116,62	16,1	125	7,56	100,75	5,42	<b>&lt;0,001</b>
	GC vs GE <sub>1</sub> vs GE <sub>2</sub> (p)	0,618		0,56		<b>&lt;0,001</b>		
Triglicéridos	GC	86,75	22,56	122,62	70,88	99,62	37,08	0,48
	GE <sub>1</sub>	108,5	48,5	116,12	35,5	67,88	17,4	<b>0,01</b>
	GE <sub>2</sub>	86,5	34,96	119,12	56,46	60	10,17	<b>0,02</b>
	GC vs GE <sub>1</sub> vs GE <sub>2</sub> (p)	0,407		0,974		<b>0,009</b>		
LDL	GC	44,2	10,61	46,85	12,96	59,08	10,87	0,086
	GE <sub>1</sub>	42,63	14,69	60,03	4,63	40,05	7,18	<b>&lt;0,001</b>
	GE <sub>2</sub>	40,2	9,34	59,93	12,39	43	4,47	<b>0,018</b>
	GC vs GE <sub>1</sub> vs GE <sub>2</sub> (p)	0,782		0,12		<b>&lt;0,001</b>		
HDL	GC	59	4,66	39,75	2,92	44,75	4,2	0,009
	GE <sub>1</sub>	58,88	5,27	41,25	4,43	45,13	3,32	0,09
	GE <sub>2</sub>	59,13	7,66	41,25	4,65	45,75	4,06	0,053
	GC vs GE <sub>1</sub> vs GE <sub>2</sub> (p)	0,997		0,701		0,874		

DE: desviación estándar;  $p < 0,05$ : diferencia significativa

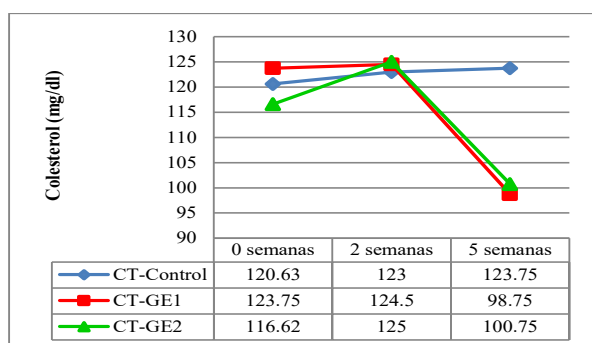


Figura 1. Evolución de los niveles de Colesterol total (CT) antes de la inducción, post-inducción y post-tratamiento con el extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoides* de cada grupo experimental

Como se observa, al finalizar los tratamientos los Triglicéridos (TAG) disminuyeron significativamente un 49.63% y un 41.55% en el GE<sub>1</sub> y GE<sub>2</sub> respectivamente, mientras que en el GC se observó una disminución no significativa del 18.76%. Por otra parte, se observaron diferencias significativas entre los niveles de TAG post-tratamiento de los tres grupos experimentales. Al comparar 2 a 2 se obtuvo lo siguiente: GE<sub>1</sub> vs GC:  $p = 0.042$ ; GE<sub>2</sub> vs GC:  $p = 0.01$ ; GE<sub>1</sub> vs GE<sub>2</sub>:  $p = 0.796$ , no observándose diferencias significativas entre ambas dosis (Tabla 2 y Figura 2).

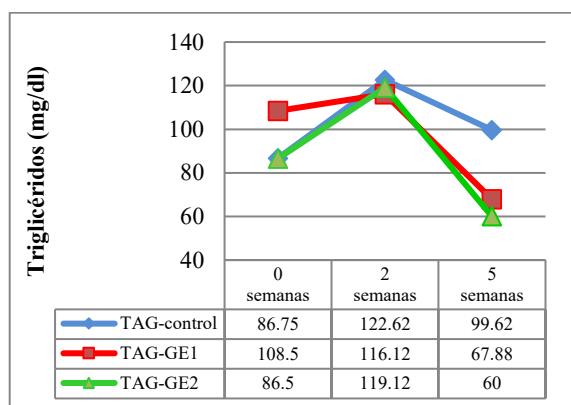


Figura 2. Evolución de los niveles de triglicéridos (TAG) antes de la inducción, post-inducción y post-tratamiento con el extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea* de cada grupo experimental

El LDL también disminuyó significativamente un 34.64% y un 28.24% en el GE<sub>1</sub> y en el GE<sub>2</sub> respectivamente, mientras que en el GC aumentó un 7.58%. Se observaron diferencias significativas entre los valores de LDL post-tratamiento de los tres grupos experimentales. Al comparar 2 a 2 se obtuvo lo siguiente: GE<sub>1</sub> vs GC:  $p < 0.0001$ ; GE<sub>2</sub> vs GC:  $p = 0.002$ ; GE<sub>1</sub> vs GE<sub>2</sub>:  $p = 0.742$ , no observándose diferencias significativas entre ambas dosis (Tabla 2 y Figura 3).

Por otra parte, no se observaron diferencias significativas entre los niveles post-tratamiento de HDL de los tres grupos experimentales. Paradójicamente, se observó un aumento no significativo del nivel de HDL en el grupo control (GC).

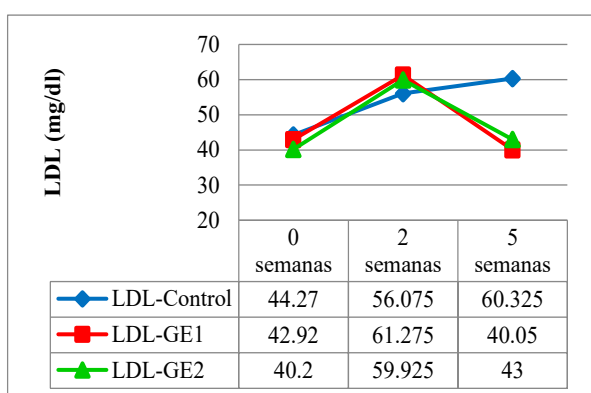


Figura 3. Evolución de los niveles de LDL antes de la inducción, post-inducción y post-tratamiento con el extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea* de cada grupo experimental

## DISCUSIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) causan el 31% de todas las muertes a nivel mundial, siendo la dislipidemia uno de los principales factores de riesgo. La dislipidemia es un desorden caracterizado por altos niveles de lípidos circulantes tales como lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total o triglicéridos y/o disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Paes et al., 2019).

Un estudio realizado en Perú por Castillo *et al.* en el 2016, reportó que la dislipidemia estuvo presente en 76,25% de los pacientes con ECV, siendo más frecuente en el grupo entre 35-65 años de edad y en el género masculino (Castillo et al., 2016). Otro estudio reportó una prevalencia de dislipidemia en la costa peruana del 12,6% y en la sierra es del 7,6% (Málaga et al., 2010).

Diversos estudios a nivel mundial han evidenciado las propiedades antidislipidémicas de diferentes especies vegetales (Belayneh et al., 2019; Brito et al., 2019; Hu et al., 2018). *G. thyrsoidea* es una especie que se emplea en la medicina tradicional peruana como colagogo, antiinflamatorio, hipocolesterolémico y antidiabético (Bussmann et al., 2013).

En este estudio se observó la presencia de metabolitos activos como esteroides, flavonoides y compuestos fenólicos en el extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea*. Ello coincide con lo reportado en un estudio previo (Tomás, 2000) y con los metabolitos secundarios reportados en otras especies de la misma familia (Ding et al., 2017; Feng et al., 2018; Hu et al., 2018; Šurinová et al., 2017).

Al evaluar la capacidad hipolipemiante del extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoidea*, se evidenció el efecto reductor estadísticamente significativo del mismo en los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL. Ello puede deberse a la presencia de altas concentraciones de polifenoles y flavonoides en el



extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoides*, ya que diversos estudios relacionan el efecto de los flavonoides con la protección de la oxidación de las LDL (Ren et al., 2019) y la disminución de los niveles hepáticos de RNAm de la enzima esteroil-CoA desaturasa, clave en la síntesis lipídica (Betancourt et al., 2014). Un estudio reciente demostró el efecto citoprotector de compuestos aislados a partir de *G. acuta* frente a la oxidación mediada por peróxido de hidrógeno, lo cual puede estar asociado a la activación de la ruta Nrf2-ARE (Ren et al., 2019).

Otras investigaciones relacionan la disminución de los niveles de triglicéridos a la presencia de compuestos fenólicos, debido a la capacidad de los mismos de inhibir la lipasa pancreática en el intestino delgado, inhibiendo así la absorción de triglicéridos y reduciendo la concentración sérica (Mineo et al., 2015). Estos posibles mecanismos aún son motivo de investigación, ya que en un estudio previo realizado por Betancourt *et al.* (2014) donde se evaluaron las propiedades hipolipemiantes de un extracto *Cymbopogon citratus*, se observó que a pesar de su alto contenido de flavonoides y fenoles, no mostró actividad hipocolesterolemica, pero sí un efecto reductor significativo sobre triglicéridos y LDL (Betancourt et al., 2014)

Por otra parte, en el presente estudio se observó un ligero incremento de los niveles de HDL, que no fue estadísticamente significativo. Ello pudo deberse al corto periodo de evaluación, ya que en un estudio anterior se observó un aumento de los niveles de colesterol HDL del 3,25% y del 42,98% con la administración de un extracto diclorometánico y un extracto metanólico de *G. thyrsoides* respectivamente (Tomás, 2000).

## CONCLUSIONES

La administración oral del extracto acuoso obtenido a partir de *G. thyrsoides* disminuyó significativamente los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL en animales de experimentación *Rattus norvegicus*

cepa Sprague Dawley con hiperlipidemia inducida, tanto con la dosis de 250 mg/Kg/día como con la dosis 500 mg/Kg/día, no observándose diferencias significativas entre las mismas. Ello evidencia sus propiedades hipolipemiantes, pudiendo ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de las dislipidemias. Sin embargo, se recomienda profundizar en la identificación química de los fitocompuestos, a fin de garantizar su empleo en humanos.

## AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Trujillo por el respaldo a la investigación y a todos los estudiantes que colaboraron con la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Belayneh, Y. M., Birhanu, Z., Birru, E. M., & Getenet, G. (2019). Evaluation of in vivo antidiabetic, antidyslipidemic and in vitro antioxidant activities of hydromethanolic root extract of *Datura stramonium* L. (Solanaceae). *Journal of experimental Pharmacology*, 2019(11), 29–38. <https://doi.org/10.2147/JEP.S192264>
- Bermúdez Díaz, L., Cuéllar Cuéllar, A., Licham, M. A., & Huamán Saavedra, J. (2016). Hypoglycemic effect of *Gentiana bicolor* (Wedd.) fabris ex J.S. Pringle (Corpus Huay) in Sprague Dowley. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(1), 31-41. <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v21n1/pla04116.pdf>
- Betancourt Morgado, E., González Madariaga, Y., Bermúdez Toledo, D., Escobar Román, R., Alonso Cáceres, B., & Blanco Machado, F. (2014). Evaluación del potencial hipolipemiante de dos plantas medicinales en un modelo de hiperlipidemia crónica. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(3), 133–143. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962014000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

- Brito, K. A., Lima, D. G., Farias, M. L., Rodrigues, A. L., Carvalho, B. V., Pereira, F. C., ... Martins, D. M. (2019). Lycopene-Rich Extract from Red Guava (*Psidium guajava* L.) Decreases Plasma Triglycerides and Improves Oxidative Stress Biomarkers on Experimentally-Induced Dyslipidemia in Hamsters. *Nutrients*, *11*(2), 393. <https://doi.org/10.3390/nu11020393>
- Bussmann, R W, Malca, G., Glenn, A., Sharon, D., Nilsen, B., Parris, B., ... Townesmith, A. (2011). Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. *Journal of Ethnopharmacology*, *137*(1), 121—140. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.071>
- Bussmann, Rainer W, Paniagua-Zambrana, N., Chamorro, M. R., Moreira, N. M., del Rosario Cuadros Negri, M. L., & Olivera, J. (2013). Peril in the market-classification and dosage of species used as anti-diabetics in Lima, Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, *9*(1), 37. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-9-37>
- Bussmann, Rainer W, Sharon, D., Vandebroek, I., Jones, A., & Revene, Z. (2007). Health for sale: the medicinal plant markets in Trujillo and Chiclayo, Northern Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, *3*(1), 37. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-3-37>
- Castillo Castillo, J. L., & Oscanoa Espinoza, T. J. (2016). Dislipidemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular: estudio de casos y controles. *Horizonte Médico (Lima)*, *16*(4), 13–19. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2016000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Castillo, S., Salinas, N., León, B., & Sánchez, I. (2013). Gentianaceae endémicas del Perú. *Revista Peruana de Biología*, *13*(2), 339-354. <https://doi.org/10.15381/rpb.v13i2.1860>
- Ding, Z., Liu, Y., Ruan, J., Yang, S., Yu, H., Chen, M., ... Wang, T. (2017). Bioactive Constituents from the Whole Plants of *Gentiana acuta* (Michx.) Hulten. *Molecules*, *22*(8), 1309. doi: 10.3390/molecules22081309
- Feng, C.-Y., Wu, Q., Yin, D.-D., Li, B., Li, S.-S., Tang, Z.-Q., ... Wang, L.-S. (2018). Determination of xanthenes and flavonoids of methanol extracts obtained from different parts of the plants of three Gentianaceae species. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *161*, 455–463. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.059>
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, *18*(6), 499 LP – 502. <http://clinchem.aaccjnls.org/content/18/6/499.abstract>
- Hu, X., Zhang, Y., Xue, Y., Zhang, Z., & Wang, J. (2018). Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation. *American Journal of Translational Research*, *10*(11), 3322–3329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30662589>
- Instituto Nacional de Salud (Perú). (2008). *Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: Ratón*. [http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA\\_ANIMALES\\_RATON.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf)
- Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., ... Davidson, M. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, *23*(2), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica, Métodos en el estudio de productos naturales*. (Segunda Ed.). Lima, Perú: Pontificia Universidad Católica del Perú.
- Málaga, G., Zevallos-Palacios, C., Lazo, M. de los Á., & Huayanay, C. (2010). Elevada frecuencia de dislipidemia y glucemia basal alterada

- en una población peruana de altura. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 27(4), 557–61. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342010000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342010000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Mineo, S., Noguchi, A., Nagakura, Y., Kobori, K., Ohta, T., Sakaguchi, E., & Ichianagi, T. (2015). Boysenberry Polyphenols Suppressed Elevation of Plasma Triglyceride Levels in Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 61(4), 306–312. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.306>
- Paes, A. M. de A., Gaspar, R. S., Fuentes, E., Wehinger, S., Palomo, I., & Trostchansky, A. (2019). Lipid Metabolism and Signaling in Platelet Function. In: Trostchansky A., Rubbo H. (eds) *Bioactive Lipids in Health and Disease*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1127. Springer, Cham [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_7)
- Ren, K., Su, H., Lv, L., Yi, L., Gong, X., Dang, L., ... Li, M. (2019). Effects of Four Compounds from *Gentianella acuta* (Michx.) Hulten on Hydrogen Peroxide-Induced Injury in H9c2 Cells. *BioMed Research International*, 2019, 2692970. <https://doi.org/10.1155/2019/2692970>
- Šurinová, M., Brabec, J., & Münzbergová, Z. (2017). Development of SSR markers by 454 sequencing in the endemic species *Gentianella praecox* subsp. *bohémica* (Gentianaceae). *Applications in Plant Sciences*, 5(1), 1600114. <https://doi.org/10.3732/apps.1600114>
- Tomás Chota, G. E. (2000). Estudio Químico y Farmacológico de la *Gentianella thyrsoidea* Hooker Fabris. *Revista de Química*, XIV(1), 107–110. [https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/NMSM\\_ba88459401e67d57e2d9c3e88bdd4695](https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/NMSM_ba88459401e67d57e2d9c3e88bdd4695)
- Tomás Chota, G. E., & Lock S., O. (2001). Aislamiento y caracterización de un triterpenoide a partir de la *Gentianella thyrsoidea* Hooker Fabris. *Rev. Per. Quím. Ing. Quím.*, 3(1), 30–35. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/quim/article/view/4219>.
- Wang, Z., Wu, G., Yu, Y., Liu, H., Yang, B., Kuang, H., & Wang, Q. (2018). Xanthonés isolated from *Gentianella acuta* and their protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced myocardial cell injury. *Natural Product Research*, 32(18), 2171–2177. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1371157>