BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLOGICAS

EFECTO DEL EXTRACTO DE *Bauhinia sp*. SOBRE LA PÉRDIDA DE PESO CORPORAL, LA INGESTA DE ALIMENTO, LAS CONCENTRACIONES DE GLUCOSA E INFLAMACIÓN EN RATONES HEMBRAS HIPERANDROGENIZADAS

Tesis presentada para obtener el título de:

Licenciatura en Biología

Presenta:

Karina Lara Cruz

Director:

Dr. Juan Carlos Flores Alonso

Octubre 2018

INDICE

AGRADECIMIENTOS 3
DEDICATORIA 4
RESUMEN 5
INTRODUCCION 6
Obesidad 6
Clasificación 6
Clasificación por Etiología 6
Clasificación por Índice de masa corporal (IMC) 7
Clasificación de la obesidad por distribución corporal de grasa 7
La obesidad con origen endocrino 9
La obesidad como un proceso inflamatorio 10
Obesidad en la mujer 12
Diabetes tipo 2 13
Hiperinsulinemia 13
Resistencia a la insulina (RI) 14
Cáncer 14
Alteraciones endocrinológicas y metabólicas 14
Andrógenos en la mujer 15
Dehidroepiandrosterona (DHEA) 19
Tratamiento de la obesidad 20
Fármacos 20
Hipoglucémicos como tratamientos para obesidad. 21
***Bauhinia sp*.** 24
Generalidades 25
Distribución y ubicación 25
Aspectos taxonómicos 25
Descripción botánica 25
Composición química del genero *Bauhinia* 26
Aspectos farmacológicos del género *Bauhinia* 26
ANTECEDENTES 27
JUSTIFICACION 30
HIPOTESIS 31

OBJETIVOS 31
Objetivo General 31
Objetivos Específicos 31
MATERIALES Y MÉTODOS 32
Material vegetal 32
Preparación del extracto 32
Animales de experimentación 32
Hiperandrogenismo con DHEA 32
Evaluación del extracto *Bauhinia sp.* 33
Obtención de tejidos 33
Perfil del ácido siálico 33
Procesamiento de los órganos para la realización de técnicas histológicas 33
Estudio de la morfología de hígado, riñón y páncreas 34
Conteo de islotes de Langerhans 34
Estudio morfométrico de páncreas 34
RESULTADOS 35
Efectos del hiperandrogenismo sobre los niveles de glucosa, ingesta de alimento y peso corporal. 36
Estudio microscópico de hígado, riñón y páncreas 38
Conteo de Islotes de Langerhans 41
Estudio morfométrico de páncreas 41
DISCUSIÓN 42
BIBLIOGRAFIA CITADA 50

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Juan Carlos Flores Alonso por brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio y desarrollar este proyecto de investigación. Además, de ser quien inicio mi inquietud en el área de Biología de la Reproducción, a partir de sus clases. Y agradecerle su apoyo en todo momento durante mi estadía en su laboratorio.

A la Dra. Lupita que nos enseñó con mucha paciencia las técnicas y procedimientos para obtener la histología presente en este trabajo.

A Leo, que estuvimos juntas desarrollando desde cero este experimento y aprendiendo cada día.

A mis profesores durante la carrera que fueron guías en mi formación, el apoyo de Maestro Hugo Molina quien me compartió su amistad siempre.

Mis amigos durante la carrera, por la compañía en los días largos, siempre presente el buen humor hasta en los momentos estresantes, así que siempre fue bomba con ustedes. Lupita, Diana, Araceli, Mary, Aly, Gabo y Juan.

A Emiliano, por estar siempre dispuesto a escucharme y aconsejarme siempre de manera honesta y desinteresada.

Aly, por tú apoyo siempre y brindarme la confianza al vivir juntas y saber que hay más familia estando fuera de casa.

Erika eres mi mejor amiga desde hace años, nos tratamos desde que pasaste por una situación difícil a partir de ahí siempre me inspiras a seguir adelante y agradecer por cada día. Gracias por estar en todo momento y guiarme. Vamos por muchos años más. Y a tú familia que me ha tratado como una más de ustedes.

Luis, gracias por tus consejos y de nuevo por reaparecer en mi vida.

DEDICATORIA

A mi madre, Soledad

Que me permitiste estudiar esta Licenciatura a pesar de tus dudas y que esperas que mi elección sea fructuosa, gracias a ti y porque he tenido la dicha de que me acompañes hasta ahora y aún nos falta mucho más por compartir. Me dedicare a compensar todo el esfuerzo que has puesto a esta familia. Todo lo bueno te lo debo a ti porque me has inculcado ser mejor cada día, de ser una persona realista y objetiva más allá de mis ideas soñadoras.

A mi hermano, Irving

Que estuviste siempre a lado de mamá en estos años que estuve fuera de casa, en los cuales se presentaron diferentes situaciones y has mostrado ser más maduro y objetivo que yo. Y a tú pequeña hija Melany que llego a nuestras vidas a alegrarnos los corazones.

RESUMEN

Con el objeto de aportar en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para la obesidad implicada en trastornos endocrinos, metabólicos e inflamatorios se estudió el posible efecto del extracto acuoso de *Bauhinia sp.* sobre la ingesta de alimento, peso corporal y la inflamación, este último a partir del ácido siálico (AS) como marcador inflamatorio, en un modelo murino de síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Expusimos a hembras prepuberales (21 días de edad) de la cepa CD-1 a una inyección diaria de dehidroepiandrosterona (DHEA) en dosis de (6 mg/100 g de peso corporal en 0.1 ml de aceite de ajonjolí, como vehículo) por 21 días consecutivos, en un grupo control (C-DHEA) y tres tratamientos (DHEA-E1, DHEA-E2, DHEA-E3), y un grupo control (C-NORMAL) al que solo se le administro vehículo. Posteriormente se administró por vía oral el extracto acuoso de *Bauhinia sp*. en dosis de 50 mg/100 g: DHEA-E1; 100mg/100g: C-EXTRACTO y DHEA-E2; 200mg/100g: DHEA-E3. C-NORMAL solo recibió agua en dosis de 100mg/100g. Diariamente se midió el peso corporal, ingesta de alimento y la etapa del ciclo astral, los niveles de glucosa en intervalos de 5 días. Al final del experimento, los ratones se sacrificaron para la obtención de riñón, hígado y páncreas, y suero para evaluar toxicidad y el perfil de AS.

DHEA indujo aciclicidad, quistes en ovarios, no altero niveles de glucosa ni peso corporal, incremento el tamaño del área de los islotes de Langerhans pero los disminuyo en número. Con el extracto de *Bauhinia sp*. en hembras androgénicas se redujo el peso corporal sin alterar el consumo de alimento, no afecto los niveles de glucosa. Además, los niveles de AS se reducen con la concentración más alta del extracto. En los islotes de Langerhans mostro una tendencia a incrementar un poco más el área y en número, y una tendencia a normalizar los ciclos estrales a dosis baja. Sin embargo, el extracto mostro mayor impacto de pérdida de peso en las hembras sanas sin alterar el consumo de alimento, además incremento el área de los islotes. Referente a la toxicidad no se observaron daños severos en los órganos.

Por lo que se concluye que el extracto de *Bauhinia sp*. podría ser utilizado como tratamiento en un estado de hiperandrogenismo como lo es el SOP en mujeres.

INTRODUCCION

Obesidad

En los últimos años la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, con aumento del riesgo de comorbilidades en la población mundial. Se considera a la obesidad como una epidemia del siglo XXI, afectando a hombres y a mujeres de todas las edades, (Baudrand *et al.,* 2010). En el caso de México, la obesidad está dominando el panorama de la salud; desde hace unos años cuenta con el primer lugar en obesidad provocando discapacidad y sus complicaciones representan la principal causa de muerte (Gutierrez *et al.,* 2012). La organización mundial de la salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, es una enfermedad crónica y se debe a consecuencia del sobrepeso, que implica un aumento de la masa de tejido adiposo como consecuencia de un desequilibrio producido cuando el consumo de calorías supera al gasto durante un lapso prolongado (Riobó *et al.,* 2003*;* Gómez Corrales y Latorre Sierra, 2010; Barbany y Foz*,* 2002). Se ha asociado a la obesidad con condiciones médicas que pueden causar la muerte prematura, artritis, defectos al nacimiento, varios tipos de cáncer, infertilidad, insuficiencia respiratoria, pancreatitis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión (Almanza *et al.,* 2008).

Clasificación

La obesidad puede clasificarse de diferentes maneras, por su etiología, por el índice de masa corporal (IMC) y por la disposición topográfica de la acumulación de grasa corporal.

Clasificación por Etiología

La obesidad tienen un origen multifactorial, es decir, del resultado de la interacción de factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos, hipotalámicos, medioambientales, estilo de vida, conductuales (la dieta y la actividad física), culturales, sociales y económicos que establecen una red de interacción múltiple y compleja (Barbany y Foz, 2002; Bellini *et al.*, 2012; Baudrand *et al.*, 2010).

Clasificación por Índice de masa corporal (IMC)

Para determinar el grado de sobrepeso/obesidad se utiliza el IMC y la clasificación de la OMS, que permite establecer su relación con diversos riesgos y diagnósticos. El IMC, consiste en calcular la relación del peso (kg)/altura (m^2). Un IMC entre 25 y 29.9 se considera como sobrepeso, y por arriba de 30 como obesidad. (Barbany y Foz, 2002; OMS; Riobó *et al.*, 2003; Bellini *et al.,* 2012). "El sobrepeso indica un simple aumento en la masa corporal; en cambio la obesidad representa un exceso de grasa corporal por depósito de triglicéridos en los adipocitos" mencionado por Zárate et al., (2001).

Tabla 1. Clasificación del sobrepeso y obesidad según el IMC (OMS)

Grado	Clasificación	IMC	Riesgo comorbilidad
	Normopeso	18.5-24.9	Normal
I	Sobrepeso o pre obeso	25-29.9	Incrementado
II	Obesidad leve	30-34.9	Moderado
III	Obesidad moderada	35-39.9	Alto
IV	Obesidad severa	Más de 40	Muy alto

IMC = Peso (Kg) / Altura (m^2)

Clasificación de la obesidad por distribución corporal de grasa

La distribución del tejido adiposo (TA) en el humano es dependiente del género y se considera que la obesidad es dimórfica.

Tipo periférica o ginecoide

En este tipo, la acumulación de grasa es en la parte inferior del cuerpo que considera la región infraumbilical del abdomen, caderas, región del muslo, brindando una apariencia corporal de "pera" y es propia de las mujeres (Figura 1). El tejido adiposo fémoro glúteo tiene predominio de receptores alfa 2 adrenérgicos, por lo tanto presenta una actividad lipoproteinlipasa elevada (Urquizo Robalino, 2012). El adipocito es resistente a los cambios de actividad del sistema nervioso autónomo que se expresa por medio de la acción de las catecolaminas esta obesidad es muy sensible a la acción de la insulina; por lo tanto los depósitos de grasa tienen una dinámica lenta con movilización retardada de los lípidos (Baudrand *et al.,* 2010; Zárate *et al.,* 2001).

Tipo central o androide

En este tipo, la grasa se acumula sobre todo en la cara, región cervical, tronco, región supraumbilical, también aumenta de modo notable la grasa abdominal profunda (obesidad visceral) dando una apariencia de “manzana” y generalmente presente en el sexo masculino (Figura 1). Desde el punto de vista metabólico los adipocitos son muy sensibles a las catecolaminas y por ello son fácilmente removibles, debido a estímulos lipolíticos y su relativa insensibilidad a señales antilipolíticas, que determinan secreciones tónicas de ácidos grasos libres hacia la circulación portal, estableciendo así, el primer paso en una serie de eventos que terminan con la generación de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, el hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, diabetes mellitus, trastornos de las lipoproteínas circulantes e hipertensión arterial (Baudrand *et al.,* 2010; Acosta García, 2012; Zárate *et al.,* 2001).

Figura 1. Tipos de obesidad ginecoide y androide

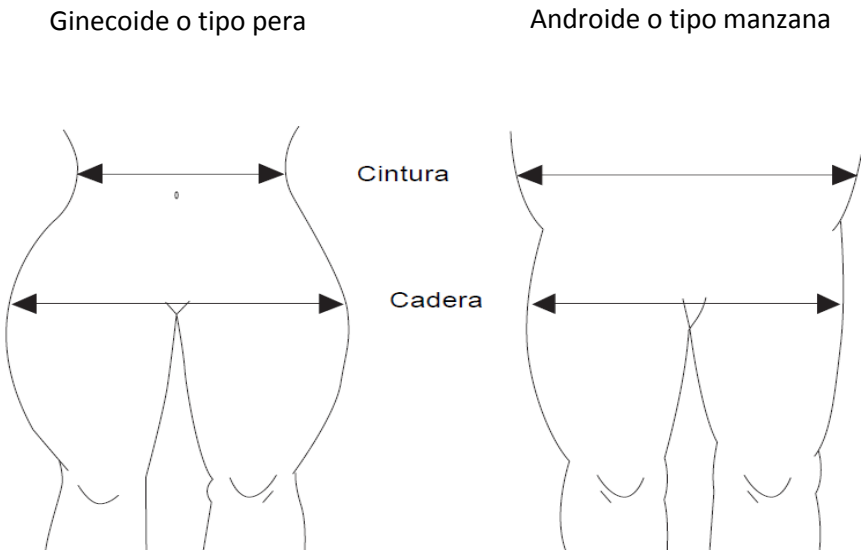


Figura 2. Tipos de obesidad, la “ginecoide”, en la que predomina el tejido adiposo en caderas y piernas y la “androide” con predominio en el abdomen. Tomado de Zárate et al, (2001).

Cabe resaltar que ambos tipos de obesidad, androide y ginecoide, no son exclusivos de su género ya que es posible encontrarse con casos de obesidad androide en mujeres o de obesidad ginecoide en hombres (Urquizo Robalino, 2012).

La obesidad con origen endocrino

El desarrollo de la obesidad puede tener diferentes orígenes o la combinación de estos, pero quizás se le atribuye más a la desregulación endocrina, en la cual se altera la función de las células que guardan el exceso de energía, que son los adipocitos, las cuales se hipertrofian y/o aumentan en número. Los adipocitos son secretores de ciertos péptidos u hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina. Las sustancias secretadas, como la leptina (L), están implicadas en la regulación del peso corporal (Guven *et al.,* 1999; Mantzoros *et al.,* 1997; Moschos *et al*., 2002). Los adipocitos conforman al tejido adiposo (TA) y se distinguen dos tipos, el blanco y el pardo o marrón. El TA tiene la capacidad de acumular grasa y de movilizarla cuando el organismo requiere energía; para esto contiene todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis (Moreno y Martínez, 2002).

En el tejido adiposo blanco se expresa fundamentalmente la L que es sintetizada por la activación del gen *ob* o gen *lep* que entre sus funciones son regular el apetito, estimular el gasto energético, maduración sexual, fertilidad, hematopoyesis y en la actividad del eje hipotálamo- hipófisis-gónadas (Botella Llusiá, 1998; Brzechffa *et al.,* 1996; Considine *et al*., 1996). La leptina actúa a través de una acción hipotalámica, su receptor se expresa ampliamente en varios núcleos hipotalámicos que están relacionados con la regulación de la ingesta de alimento y el balance energético. La señalización positiva ocurre en el núcleo paraventricular y la inhibición en el hipotálamo lateral, provocando que el efecto final de la leptina sea la disminución de los niveles de insulina, glucosa y lípidos, aumento de la saciedad, de la termogénesis y de algunas hormonas como las tiroideas y las reproductivas (Almanza *et al.,* 2008). También tiene receptores en ovario, ovocitos y endometrio (Moschos *et al.,* 2002). Los niveles de L en individuos con obesidad presentan alteraciones, ya que su producción por el TA pueden elevarlos o disminuirlos (Botella Llusiá, 1998). Respecto a esto, se ha confirmado que existe una correlación positiva entre los niveles de L con la cantidad total de tejido adiposo, especialmente la grasa abdominal y el índice de masa corporal (IMC) tanto en personas obesas o con normopeso (Vicennati *et al*., 1998; Rojas Blasco *et al.*, 2012; Brzechffa *et al*., 1996; Rouru *et al.,* 1997). Inclusive hay dimorfismo sexual en sus concentraciones,

ya que hay concentraciones mayores en mujeres a comparación de los hombres; y en hombres y mujeres obesas se encuentran elevadas (Considine *et al.,* 1996).

Otra hormona, cuyas alteraciones puede influir en la obesidad es la insulina. En la persona obesa, se condiciona la resistencia de los receptores de insulina (Resistencia a la insulina) o una disminución de estos receptores, lo que provoca una elevación de los niveles circulantes de insulina (hiperinsulinemia). Se sabe que entre la L y la insulina existe una perfecta homeostasis ya que se regulan mutuamente. Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas, mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito (Almanza *et al*, 2008).

Una patología asociada a la obesidad, RI, la hiperinsulinemia e incluso hiperleptinemia se encuentra el hiperandrogenismo ovárico funcional o el síndrome de ovario poliquístico (SOP), (Brzechffa *et al.,* 1996; Rouro *et al.,* 1997; Maliqueo *et al.,* 1997). La cual se caracteriza por hiperandrogenismo, oligomenorrea o amenorrea e infertilidad sin una causa específica de disfunción adrenal o hipofisiaria (Maliqueo *et al*., 1999; Botella Llusiá, 1997); en respuesta al metabolismo alterado de insulina, se expresa una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores en el ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos promoviendo el hiperandrogenismo (Lovejoy *et al.,* 1996; López Rivero *et al*., 2012; Botella Llusiá, 1998; Escobar Morreale *et al.,* 1997) y las alteraciones en los ciclos menstruales y ovulatorios (Barrios de Tomasi *et al*., 2013). En concreto, las alteraciones hormonales y sus interacciones sinérgicas influyen sobre el eje Hipotálamo-Hipófisis-gonadal que serían posibles factores para causar obesidad.

La obesidad como un proceso inflamatorio

Recientemente se ha considerado a la obesidad como un estado de inflamación crónica de baja intensidad por la muerte de las células grasas hipertrofiadas o por una hipersecreción por parte del TA de citoquinas pro-inflamatorias. El TA a nivel visceral segrega cantidades más elevadas de adipocitos creando un ambiente inflamatorio, en donde la L activa a las células endoteliales y a la acumulación de macrófagos, los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF-α, lo que hace perpetuar el estado de inflamación (Acosta García *et al*., 2012). La L actúa como citocina antiinflamatoria en

individuos sanos pero en estados inflamatorios crónicos puede fungir como proinflamatoria. La inflamación es una respuesta fisiológica necesaria para restaurar la homeostasis alterada por diversos estímulos (Rodríguez Hernández *et al.,* 2013). En el sobrepeso y la obesidad las citoquinas pro-inflamatorias juegan un papel central, además de ser consideradas en la producción de RI. Las concentraciones de estas citocinas en sangre se reducen a la pérdida de peso (Esteve Ràfols, 2014).

La obesidad y otras enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (DM2) implican una respuesta inflamatoria caracterizada por el aumento de las citosinas y las concentraciones séricas de reactivos de fase aguda (marcadores de Inflamación) tal como fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), Complemento y ácido siálico, entre otras. Hasta ahora, un marcador muy útil en el proceso inflamatorio ha sido el ácido siálico principalmente por su relevancia en la interacción con la obesidad (Browning *et al.,* 2004; Kurtul *et al.,* 2006).

Marcador inflamatorio: Ácido siálico

El Ácido Siálico (AS) es un carbohidrato que se incorpora a proteínas o lípidos durante el proceso de glucosilación en las células. Confiere carga negativa a las células y actúa como señalizador intercelular. Recibe el nombre de ácido N-acetil-neuramínico (Reglero *et al*., 2007). El AS se encuentra principalmente en las membranas celulares y potencia su función, incluyendo el transporte y función receptora por lo que sus niveles pueden indicar un daño excesivo de la membrana celular, especialmente para las células del tejido vascular (Browning *et al.,*2004; Yerlikaya *et al.,* 2014). Los niveles en suero de AS también se incrementan en la DM2, enfermedad coronaria, trastornos inflamatorios, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica y alcoholismo. Yerlikaya et al., (2014) en su estudio con hombres y mujeres obesos encontraron una relación entre niveles elevados de AS y el incremento de IMC, principalmente en la acumulación de grasa visceral. También el AS mostro correlación con el suero de glucosa en ayunas, RI, niveles de insulina, independientemente de la edad.

Browning et al., (2004) también hallaron relación entre el AS y el peso corporal, la grasa abdominal, RI, dislipemia e hipertensión; siendo algunas características presentes en la obesidad. Por lo que consideran al AS como el marcador de inflamación más estable y preciso, con poca variabilidad entre individuos.

Inclusive el contenido de AS dentro de las células resulta ser un buen indicador en condiciones patológicas tempranas reportadas por Das y Muddeshwar (1997) donde evaluaron la cantidad de AS y la enzima sialidasa en leucocitos polimorfonucleares (LPMN) en personas obesas. La enzima presentaba una actividad incrementada mientras que el AS se encontraba disminuido en los leucocitos. Mientras que en obesos tratados mostraron una restauración de los niveles en LPMN.

Obesidad en la mujer

La obesidad juega un papel importante en el deterioro de salud de las mujeres. Las mujeres tienden a sufrir sobrepeso u obesidad a diferencia del hombre, a lo largo de su vida por razones de tipo hormonal y genético. Existen ciertas diferencias que contribuyen a explicar esta tendencia a la obesidad en las mujeres que en hombres como:

- ***Factores biológicos.*** En comparación con los hombres, el mayor porcentaje de masa grasa en las mujeres determina un gasto energético menor por kilogramo de peso, lo que hace más difícil perder el sobrepeso ganado. Los embarazos favorecen la obesidad así como la etapa de la menopausia con efectos desfavorables en la composición corporal entre los 40 y 60 años. Los niveles de leptina son mayores en las mujeres que en su contraparte masculina con el mismo grado de IMC. Cuando se disminuye el peso, los hombres tienden a perder grasa abdominal o grasa visceral mientras que las mujeres lo hacen a partir de la grasa subcutánea o periférica (Pizzi y Fung*, 2015;* García García *et al.,* 2008; Riobó *et al.,* 2003).

- ***Factores psicológicos****.* Las mujeres tienen mayor prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria, que pueden desencadenarse por depresión y ansiedad entre las mujeres con obesidad. Estos factores psicológicos son a la vez causa y consecuencia de la obesidad (Pizzi y Fung, 2015*)*.

- ***Factores farmacológicos***. Las mujeres tienden a usar más fármacos que favorecen la ganancia de peso como anticonceptivos, antidepresivos o ansiolíticos (Riobó *et al.,* 2003).

Enfermedades relacionadas con la obesidad

La obesidad se asocia a complicaciones médicas severas con un mayor riesgo de morbimortalidad.

Diabetes tipo 2

Se caracteriza principalmente por resistencia a insulina (RI) en conjunción con la incapacidad de las células beta para secretar suficiente insulina y compensar lo requerido. La RI, favorece la ganancia de peso y dificulta su pérdida. Anormalidades metabólicas como hiperlipidemia, aumento de ácidos grasos libres circulantes y RI pueden estar presentes en obesidad y diabetes, pero la hiperglucemia sólo está presente en la diabetes (Hernández Hernández, 2011). Hay ochos mecanismos que condicionan la hiperglicemia que son: 1) Disminución del efecto de incretinas; 2) Incremento de la lipolisis; 3) Incremento en la reabsorción tubular de glucosa en el riñón; 4) Disminución de la captación de glucosa por el musculo; 5) Disfunción en los neurotransmisores cerebrales; 6) Incremento de la gluconeogénesis por el hígado; 7) Incremento en la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas; 8) Disminución paulatina en la secreción de insulina por el páncreas (Cipriani Thorne y Quintanilla, 2010).

Hiperinsulinemia

Patología caracterizada por la presencia de niveles altos de insulina y una resistencia a la acción de esta por una mala funcionalidad de sus receptor. La RI bloquea las rutas del metabolismo del transporte de glucosa que conllevan en última instancia a la síntesis de glucógeno y de lípidos (Cipriani Thorne y Quintanilla, 2010).

La hiperinsulinemia compensatoria contribuye a la excesiva producción de testosterona por los ovarios y las glándulas adrenales, disminuyendo la producción de la globulina hepática transportadora de hormona sexual e incrementando los niveles de testosterona libre total. Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso

central con incremento de la secreción de hormona luteinizante (HL) que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito (López Rivero *et al.*, 2012).

Resistencia a la insulina (RI)

Condición patofisiológica de una respuesta reducida a la insulina en diferentes tejidos u órganos: hígado, músculo esquelético, tejido adiposo entre otros. Todos los procesos estimulados por la insulina se ven disminuidos (Musculo esquelético: transporte de glucosa, entrada de glucosa. Hígado: síntesis de glucógeno y lipogénesis de novó. TA: captación de glucosa y la lipogénesis) y todos los procesos que son inhibidos por esta hormona resultan aumentados en este estado (Hígado: gluconeogénesis. TA: lipólisis) (Carvajal Carvajal, 2015; Cipriani Thorne y Quintanilla, 2010).

Cáncer

La obesidad es factor de riesgo de algunas neoplasias, en mujeres obesas se promueve el riesgo de cáncer de mama, de endometrio, de ovario, cérvix, vesícula y vías biliares. (Zárate *et al.,* 2001; Ribó *et al.,* 2003; Gómez Corrales y Latorre Sierra, 2010).

Alteraciones endocrinológicas y metabólicas

El exceso progresivo de tejido graso en la obesidad puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. Estas alteraciones serían reversibles con la reducción de peso (Baudrand *et al.,* 2010). En mujeres con obesidad androide tienen alteraciones metabólicas relacionadas con los trastornos menstruales, hirsutismo, exceso de andrógenos, ovario poliquístico, hiperinsulinismo, infertilidad e hipertensión arterial. En algunas mujeres obesas se presenta amenorrea y oligomenorrea, la conversión de androstenediona a estrona está incrementada y se encuentran niveles más elevados de progesterona, pregnolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) mientras que la concentración del estradiol-17β puede encontrarse reducida (Zárate *et al.,*2001).

Andrógenos en la mujer

Los andrógenos tienen diferentes orígenes, sin embargo la mayor cantidad producida son en los ovarios y las glándulas suprarrenales (Tabla 2). La producción de andrógenos en el ovario es en la capa reticular de glándulas suprarrenales y en tejidos no endocrinos (Castelo Branco y Peralta, 2005). Los andrógenos controlan la maduración folicular ovárica y tienen efectos específicos sobre el TA, cerebro, hueso, piel, endotelio vascular y músculo (Pérez López, 2003). Los andrógenos plasmáticos en la mujer son cinco. En orden decreciente según su concentración plasmática son:

1. Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS).
2. Dehidroepiandrosterona (DHEA).
3. Androstenediona (A).
4. Testosterona (T).
5. Dihidrotestosterona (DHT).

Los tres primeros se consideran pro-hormonas que deben convertirse a testosterona para luego unirse a su receptor (Cóppola *et al*., 2005). A lo largo de la vida de la mujer la concentración de andrógenos es superior a la de estrógenos. Para expresar su actividad biológica en las células diana, la testosterona precisa su transformación a dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa-reductasa. La androstendiona puede transformarse a testosterona, estrona y a estradiol (Pérez López, 2003).

El transporte de los andrógenos a través de la circulación es mediante unión reversible a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El metabolismo de los andrógenos tiene lugar en el hígado y se excretan por la orina, principalmente en forma de 3-alfa androstenodiol y su glucurónido (Castelo Branco y Peralta, 2005).

Tabla 2. Origen y límites normales de andrógeno

Andrógeno	Origen ovárico	Origen suprarrenal	Origen periférico	Valor normal de referencia	
Testosterona	25%	25%	50%	0.2-0.8 ng/ml	20-80 ng/dL
A 4 androstenediona	50%	40%	10%	0.2-2.5 ng/mL	20-250 g/dL
DHEA	2% L	98%	0	130-980 ng/d	1.3-9.8 mcg/L
S-DHEA	2%	98%	0	50-2800 ng/m	50-1000ng/mL
17 a OH progesterona	2%	98%	0	0.5-2 ng/mL	50-200 ng/dL

Fuente: López Rivero *et al.,* (2012) y Castelo Branco y Peralta, (2005)

Síntesis de los esteroides sexuales

La vía de síntesis de los andrógenos es común para el ovario y la glándula suprarrenal (Figura 2). Se inicia mediante una enzima limitante que rompe la cadena lateral del colesterol dando lugar a la pregnenolona. La pregnenolona sigue dos vías de conversión, una es la vía de los esteroides Δ5, en la cual, por acción del citocromo P450c17, que posee actividad 17α-hidroxilasa y 17-20 liaza, se convierte en 17-hidroxipregnenolona (17OHPreg) y dehidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente, y la otra es la vía de los esteroides Δ4, donde la progesterona pasa por las mismas actividades enzimáticas a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y androstendiona. Los pasos de los esteroides Δ5 a Δ4 son asumidos por la enzima 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa (3ß-HSD). Las células de la teca ovárica bajo el estímulo de la LH segregan androstendiona y testosterona; la androstendiona es aromatizada por las células de la granulosa estimuladas por la FSH para dar lugar a las estronas; a partir de la testosterona se sintetiza estradiol. La síntesis de los andrógenos ováricos varía durante el ciclo menstrual, es mínima en la fase folicular (Ibáñez y Potau, 2007).

Figura 2. Vía sistémica común de los andrógenos en la suprarrenal y en el ovario.

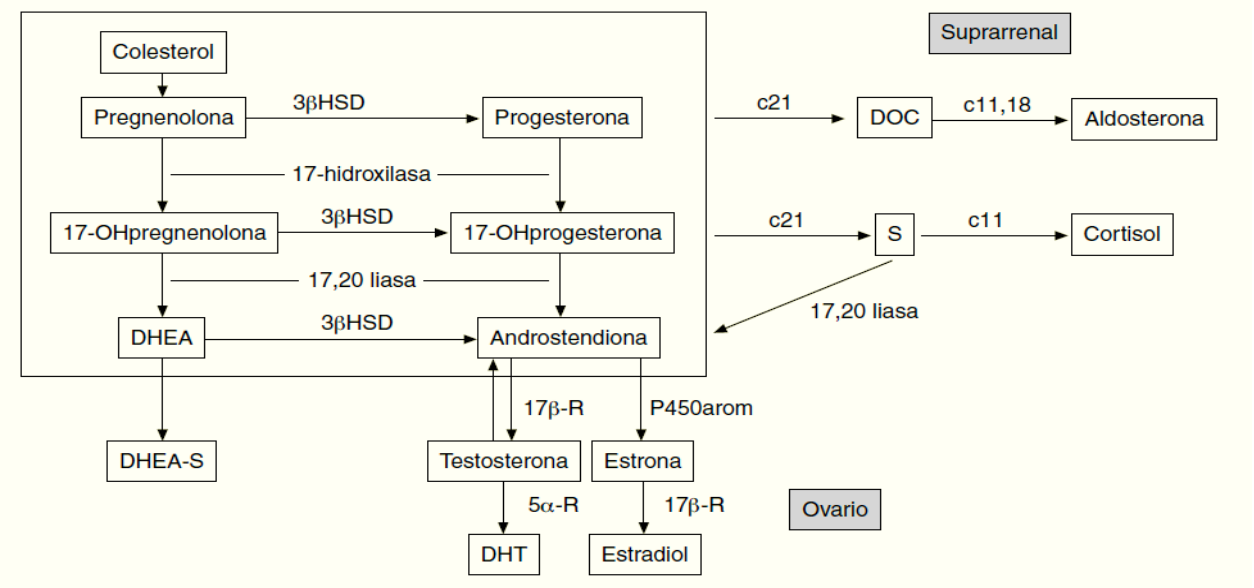


Figura 2. Vía sistémica común de los andrógenos en la suprarrenal y en el ovario. C21: 21-hidroxilasa; C11: 11β-hidroxilasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHT: dihidrotestosterona; DOC: deoxicorticosterona; S: 11 deoxicortisol; P450arom: P450 aromatasa; 5α-R: 5α−reductasa; 3βHSD: 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa; 17β-R: 17β-hidroxisteroide deshidrogenasa.Tomado de Ibáñez y Potau, (2007).

Hiperandrogenismo en la mujer

Los estados hiperandrogénicos en la mujer son un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por un exceso en la producción de andrógenos, como hirsutismo, acné o seborrea. Hay diferentes causas cómo una disminución de sus transportadores (fundamentalmente SHBG), una disminución de su metabolismo que tiene lugar en el hígado o una reducción de su excreción en la orina (Castelo Branco y Peralta, 2005).

Según el origen del exceso de secreción se diferencian:

- ***Hiperandrogenismo ovárico funcional***. Es el exceso androgénico producido por los ovarios. Su causa más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) con signos de hiperandrogenismo como hirsutismo, alteraciones menstruales, anovulación con consiguiente esterilidad, obesidad, elevación de Hormona luteinizante (HL) o de la relación LH/folículoestimulante (FSH) y elevación de las concentraciones de andrógenos circulantes (testosterona libre, testosterona total, andostenodiona, DHEA y DHEAS); múltiples folículos antrales de tamaño reducido y RI e hiperinsulinemia (López Rivero *et al.,* 2012; Castelo Branco y Peralta, 2005; Rodríguez Hierro e Ibáñez Toda, 2002).

- ***Hiperandrogenismo suprarrenal****.* La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma de presentación tardía es su causa más frecuente. Otras alteraciones enzimáticas que desencadenan hiperproducción androgénica son las disfunciones de la 17-alfa-hidroxilasa, la 17-20 liasa o la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los tumores suprarrenales también pueden ser causa de hiperandrogenismo (Rodríguez Hierro y Ibáñez Toda, 2002; Castelo Branco y Peralta, 2005).
- ***Hiperandrogenismo insulínico****.* La RI y la hiperinsulinemia conducen a una hiperproducción de andrógenos por el ovario, así como a una reducción de las concentraciones de SHBG. Incluye el síndrome HAIRAN, resistencia insulínica tipo A de Kahn y resistencia insulínica tipo B.
- ***Hiperandrogenismo gestacional****.* Forma rara, generalmente debida a la presencia de luteomas o quistes tecaluteínicos en el ovario (Castelo Branco y Peralta, 2005).

La relación de hiperandrogenización con alteraciones metabólicas, endocrinas e inflamatorias en la obesidad ha sido encontrada en el SOP. Se han desarrollado modelos animales para determinar las causas de estas interacciones y brindar tratamientos adecuados. En modelos murinos la dehidroepiandrosterona (DHEA) es un buen precursor para el desarrollo de hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y obesidad presentes en SOP.

Su administración durante la etapa postnatal en ratas o ratones de 22 a 23 días de edad (Elia *et al.,* 2006; Sander *et al.,* 2006; Caldwell *et al.*, 2014) o de 55 días (Ward *et al.,* 1978) durante periodos de 15 a 36 días, permite desarrollar las características de la condición de SOP humana, como aciclicidad, maduración anormal de los folículos ováricos y la anovulación (Ward *et al.,* 1978).

La administración de DHEA en la etapa postnatal de ratones (Elia *et al.,* 2006; Sander *et al.*, 2006; Caldwell *et al*., 2014) y ratas (Ward *et al.* 1978) durante 20 días consecutivos resultó en quistes foliculares con una fina capa celular de granulosa y anovulación; en los ovarios con un aumento de grasa y tejido de estroma, y un mayor número de folículos auriculares. La única diferencia radica en que los folículos enquistados en mujeres tienen

una capa espesa de células de la teca mientras que con DHEA son de una capa fina. (Walters *et al.*, 2012). El hiperandrogenismo resultado de la alteración de esteroidogénesis ovárica, se acompaña con elevados niveles séricos de andrógenos, estradiol, progesterona y cambios de cocentracion de prostaglandina (Sander *et al.,* 2006, Henmi *et al.,* 2001). Además muestra un aumentó de niveles séricos de insulina en ayunas sin afectar la glucosa; y no repercute en el peso corporal (Sander *et al.,* 2006).

Relativo al sistema inmune a nivel sistémico , en forma de inflamación crónica por DHEA en hembras prepúberes aumenta la producción de citoquinas así como de anti-inflamatorios (Solano *et al.,* 2011), esta actividad de las citocinas mejora la RI enfatizando el ciclo vicioso del desorden metabólico en SOP. A nivel ovárico, se expresan grandes cantidades de VCAM-1 en la capa de células de la teca y de la granulosa; esta molécula de adhesión VCAM-1 se relacionó con un elevado porcentaje de células $TCD4^{+}$, $TCD25^{+}$ y de Natural Killer (Solano *et al.,* 2011; Luchetti *et al.,* 2004) así como niveles altos de TNF-α, que se incrementa en SOP (Sander *et al.,* 2006). En ganglios linfáticos alteradas las poblaciones de TCD4+ y TCD8+. Referente al estrés oxidativo, DHEA mejora la peroxidación lipídica y disminuye la actividad de la catalasa y el contenido de glutatión (GSH) este se ve aumentado al por la administración de DHEA descrito por Elia et al., (2006). Y en TA intraabdominal se muestran adipocitos alargados y con mayor infiltración de macrófagos reportado por Lai et al., (2014).

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) es secretada primariamente por la zona reticularis de la corteza adrenal de humanos y otros primates. Es un esteroide adrenal derivada del colesterol y es utilizado por varios tejidos, como cerebro, hígado, riñón y gónadas; y es metabolizada a androstenediol, testosterona, estrógeno y otros activos biológicos esteroideos, dependiendo del tejido (Michael Miller, 2004). Su secreción es controlada por la hormona adrenocorticotropica (ACTH). Además, tiene una derivada sulfatada (DHEAS), ambos son los esteroides más abundantes en el plasma de ambos sexos (Longcope, C., 1986).

Tratamiento de la obesidad

A la fecha no hay nada efectivo en el tratamiento de la obesidad debido a la complejidad de su etiología, por ello deben detectarse las causas que contribuyen a desarrollarla. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario para poder garantizar mejores resultados. En la mayoría de los casos se requiere un compromiso psicoemocional para mantener el cambio de hábitos. El tratamiento se basa a través de una reducción de la ingesta con dietas hipocalóricas (bajas en grasas) y realizar ejercicio físico permanente. El tratamiento farmacológico puede utilizarse como apoyo de los anteriores, cuando éstos han fallado, pero nunca como única medida. Aunque también su uso en los pacientes obesos desarrolla complicaciones. (Galicia y Simal*, 2002;* Urquizo Robalino, 2012; Zárate *et al.,* 2001)**.**

Fármacos

Aún no existe una droga que suprima eficientemente el apetito o estimule el centro cerebral de la saciedad; por lo cual los medicamentos se consideran solamente como auxiliares. Es importante determinar el medicamento más idóneo de acuerdo a las patologías asociadas a la obesidad. Su uso requiere una estricta indicación y control médico (Pereira y Astorga, 2005; Zárate *et al.,* 2001).

Rivera et al., (2007) clasifican a los fármacos utilizados en el tratamiento en los siguientes grupos de acuerdo a su mecanismo de acción, y (Tabla 3):

1.- Fármacos anorexígenos, aquellos que disminuyen el apetito o aumentan la saciedad.
2.- Fármacos que aumentan el gasto energético.
3.- Fármacos que interfieren con la absorción o el metabolismo de los nutrientes
4.- Productos dietéticos (reconocidos como no fármacos).

Tabla 3. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad.

Anorexígenos		
Noradrenérgicos:	Anfetamina Metanfetamina Dietilpropión Fentermina Fenilpropanolamina Fenproporex Clobenzorex Mazindol	
Serotoninérgicos:	*Agonistas serotoninérgicos* *Inhibidores selectivos de recaptación serotonina:* *Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina*	Fenfluramina Desfenfluramina --- Fluoxetina Sertralina Paroxetina --- Sibutramina
Inhibidores de la absorción de grasa		
Inhibidores lipasa Orlistat	*Sustitutivos de la grasa* Olestra	*Secuestradores de grasa* Fibra
Termogénicos		
Efedrina+ cafeína L- carnitina		
Productos dietéticos		
Té verde Chitosan		
En investigación		
Agonista β3 adrenérgicos Dopaminérgicos*:* bromocriptina Leptina Inhibidores del neuropéptido Y Agonistas de la colecistoquinina		

Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad. Fuente Rivera et al., (2007)

Hipoglucémicos como tratamientos para obesidad.

Actualmente existen diferentes clases de fármacos orales para el tratamiento antihiperglucémico, principalmente usados en la DM2 pero que por su eficacia se han usado en otras patologías relacionadas como en la obesidad. Cada fármaco tiene un mecanismo de acción diferente.

1. Sensibilizadores de insulina: no son hipoglucemiantes *per-se* ya que no aumentan la secreción de insulina sino que mejoran la respuesta periférica a la misma favoreciendo un mejor control de la glucemia.

1.1 Biguanidas: son un grupo de moléculas cuyo papel es la sensibilización de los receptores de insulina. La metformina disminuye la neoglucogénesis hepática a través de acciones extrapancreáticas, por lo cual se reduce la concentración de la glucemia en ayunas y mejora la resistencia periférica a la insulina; entre otros efectos poco conocidos son anorexígena, disminuye la absorción intestinal de glucosa, aumenta el número de receptores de insulina y potencia la acción de la insulina. El descenso de la glucemia es tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia. Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones (Rojano *et al.,* 2016).

1.2 Tiazolidinedionas (TZDs) o glitazonas. Incrementan la acción de la insulina sin que aumente su secreción. Son activadores del receptor nuclear del proliferador activo de los peroxisomas (PPARγ) provocando un incremento de la transcripción de genes de enzimas que están vinculados al metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, con reducción de la lipólisis y aumento en la captación celular de la glucosa. Por consiguiente, estos fármacos exigen la presencia de insulina para facilitar o incrementar su acción al disponer de un sustrato enzimático más abundante (Cárdenas Ruiz, 2008; Salaverría de Sanz *et al.*, 2012)

2. **Sulfonilureas (SU) glibenclamida, gliclazida, glimepirida (segunda generación).** Tienen un efecto hipoglucemiante agudo actuando sobre la célula β del páncreas mediante un estímulo de la secreción de insulina, y un efecto hipoglucemiante crónico mediado por la potenciación de la acción de la insulina, a través del aumento en número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma. Sin embargo, su uso prolongado disminuye progresivamente la capacidad de la célula **β**

para aumentar la secreción de insulina (Cárdenas Ruiz, 2008; Salaverría de Sanz *et al*., 2012).

3. Meglitinidas: Como las SU, estimulan la secreción de insulina en la célula β a través de un mecanismo dependiente de la concentración de glucosa, disminuyendo eficientemente la glucemia postprandial (Salaverría de Sanz *et al.,* 2012; Rojano *et al.,* 2016).

4. Inhibidores de la α-glucosidasa (acarbosa)

Estos fármacos no son hipoglucemiantes y su acción radica en limitar la absorción intestinal de glucosa a través de la inhibición de la enzima alfa glucosidasa (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales; estas son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa) en consecuencia, demora la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales (Salaverría de Sanz *et al.,* 2012; Cárdenas Ruiz, 2008)

5. Inhibidores de la Dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4): Fisiológicamente la ingesta alimentaria induce a la producción de péptidos intestinales que incrementan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y disminuyen la glucosa postprandial. Esta acción ha sido denominada como efecto incretina, principalmente por las hormonas incretinas GLP-1 (Péptido similar al Glucagón 1) y GIP (Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa), ambas limitadas en su actividad por la enzima DPP-4 (dipeptidilpeptidasa tipo 4) que inactiva rápidamente las incretinas mejorando así la función secretora de insulina de la célula beta pancreática (Salaverría de Sanz *et al.,* 2012; Rojano *et al.,* 2016).

Algunas mujeres con obesidad androide, hiperandrogenismo o SOP que tienen resistencia periférica a la insulina, se les ha administrado la metformina, con buenos resultados. Reduciendo el hiperinsulinismo secundario y la formación de depósitos grasos, principalmente el visceral asociado a la disminución de triglicéridos y promoviendo la pérdida de peso, además de que disminuye la ingesta calórica (Stumvoll *et al.,* 1995: Saint Marc y Touraine, 1999; Inzucchi *et al.,* 1998).

La administración en mujeres embarazadas no tiene efectos teratógenos ni resultados adversos fetales. Sin embargo, la metformina si genera efectos secundarios como náuseas, vómitos y trastorno gastrointestinal, e incidencia de mortandad por el ácido láctico, en personas con insuficiencia hepática o renal, o insuficiencia respiratoria, infección grave o alcoholismo. Condiciones que están asociadas con hipoxia y acidosis láctica. Los signos de la acidosis láctica son el dolor abdominal y los trastornos psicomotores como agitación (Palomba *et al.,* 2009; Crespo Herrera, 2009; Holanda Peña *et al.,* 2007).

Nuevos tratamientos para obesidad

En la búsqueda de nuevas alternativas hipoglucemiantes, las plantas han ocupado gran interés. Las plantas medicinales y sus derivados han sido ocupados durante mucho tiempo en las terapias, actualmente cerca del 25% de los fármacos utilizados son de origen vegetal, y del 50% de origen sintético. Hay cerca de 250 a 500 mil especies de plantas que presentan propiedades terapéuticas y los cuales se han verificado en diversos experimentos. Entre las numerosas especies vegetales de interés medicinal, encontramos a las plantas del genero *Bauhinia*, todas conocidas vulgarmente como “pata de vaca” y utilizadas en la medicina popular en el tratamiento de diferentes enfermedades como diabetes, procesos dolorosos e infecciones (da Silva y Cechinel Filho, 2002).

***Bauhinia sp*.**

Figura 3. *Bauhinia variegata*

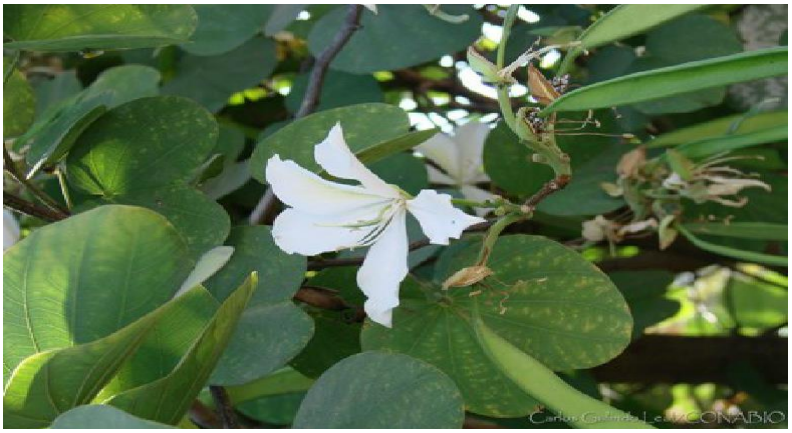


Figura 3. *Bauhinia variegata.* Imagen tomada de Carlos Galindo Leal del Banco de imágenes/CONABIO.

Generalidades

Distribución y ubicación

El género *Bauhinia* agrupa a unas 300 variedades de plantas de clima tropical y subtropical. Pertenecen a la familia *Leguminosa*, son encontradas principalmente en las áreas tropicales del planeta. Muchas de estas plantas son usadas como remedio en la medicina popular en varias regiones del mundo, incluido a África, Asia y América Central. Cerca de 50 especies se encuentran en México y Centroamérica, varias de ellas endémicas, destacando: *Bauhinia forficata, Bauhinia tomentosa, Bauhinia natalensis, Bauhinia augusti, Bauhinia purpurea, Bauhinia blakeana* (Torres Colín *et al.,* 2009; da Silva y Cechinel Filho, 2002; Urquizo Robalino, 2012).

Aspectos taxonómicos

Familia: *Fabaceae*

Subfamilia: *Caesalpinioideae*

Género: *Bauhinia L.*

Descripción botánica

Es un árbol perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas) caracterizada por presentar una altura cercana a los 6-12 m y sus ramas se expanden de 3-6 m de diámetro. Las hojas lobuladas usualmente son de 10-15 cm de ancho; las ramas son arqueadas y pendientes; follaje ralo, hojas alternas, caducas, con dos folíolos unidos a partir de un borde interno (dando un aspecto bilobulado) y con dos aguijones curvados en las axilas foliares.

Presenta flores grandes de color blanquecino, tienen el cáliz espatáceo y los pétalos unguiculados de color blanco, rojo, violeta, verde, amarillo y rosado. El androceo de 10 estambres puede estar reducido a uno, en varias especies. Al igual que otros miembros de la tribu *Cercideae*, las especies de *Bauhinia* tienen un importante potencial ornamental por lo atractivo de sus flores y también se les atribuyen propiedades medicinales, alimenticias y maderables (da Silva y Cechinel Filho, 2002) que hacen su aparición en primavera y verano, siendo su fruto una legumbre chata que puede alcanzar hasta 15 cm de largo por 2 cm de ancho, con semillas negras, brillantes y aplanadas en su interior. Se multiplica con facilidad por semillas por rebrotes (Torres Colín *et al.,* 2009).

Composición química del genero *Bauhinia*

Los estudios fitoquímicos y farmacológicos en este género han sido a partir de las partes aéreas en las que se han encontrado una serie de metabolitos, entre ellos: saponinas, taninos, trigonelina, terpenoides, trazas de fenoles y alcaloides, antocianidinas, esteroles (β-sitosterol), glucósidos esteroidales (xilopiranósido, ribofuranósido del clionasterol), proteína (0.59%), minerales (potasio, calcio, hierro, magnesio, zinc y cobre), bausplendina, flavonas, un diaroilmetano, flavanonas, flavonoides (rutina, quercetina, kaempferitrina) (da Silva y Cechinel Filho, 2002; Engel *et al.,* 2008).

Dentro de las especies más estudiadas fitoquímicamente han sido *B. manca*, *B. candicans, B. uruguayensis, B. purpurea, B. forficata y B. splendens*. Y de las más usadas en medicina tradicional como *B. guianensis, B. monandra, B. holophylla y B. rufa*, de las cuales se encuentran pocos estudios de constitución química y actividad farmacológica (da Silva y Cechinel Filho, 2002).

Aspectos farmacológicos del género *Bauhinia*

Se conoce muy poco respecto a las actividad farmacológica de este género, frecuentemente ha sido estudiado debido a su posible acción hipoglucemiante, ya que en la medicina popular ha sido usada para el tratamiento de la diabetes. Además, otros efectos biológicos o farmacológicos que se han comprobado en algunas de sus especies son: antifúngicos, antimalaricos, antioxidantes, antibacterianos, analgésicos y antiinflamatorios (Muedas Taipe, 2003; de Sousa *et al.,* 2004).

ANTECEDENTES

Hasta el momento los efectos del extracto se han evaluado principalmente en modelos murinos diabéticos inducidos por estreptozotocina y aloxano, propiciando hiperglucemia alrededor de los 300 mg/dL (Fudaba Curcio *et al.,* 2012), RI, entre otros síntomas metabólicos asociados a esta enfermedad, como pérdida de peso, consumo elevado de comida y agua, altos niveles de lípidos y triglicéridos (Barreto *et al.,* 2002; Fudaba Curcio *et al.,* 2012; de Sousa *et al*., 2004).

En modelos murinos diabéticos administrando el extracto en etanol de *B. forficata*, en dosis de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg por solo 7 días, redujeron la hiperglucemia en 42% y 55%, respectivamente, aunque no regresaron a niveles del grupo control; además de reducir lípidos y colesterol en un 40% y 49%, respectivamente y en el caso de los triglicéridos en un 82 % solo con la dosis alta (de Sousa *et al.,* 2004).

Por otra parte, Pepato et al., (2002) dieron a tomar a sustitución de agua una preparación de (150 g/L), con un promedio diario de dosis de 35.2±7.8 ml/100g, por 31 días, y encontraron una significativa reducción de glucosa en orina y sangre en comparación con el grupo control, así como una mejora en el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, no sugieren que las cualidades del extracto estén ligadas a la inhibición de la glucogenólisis o a la estimulación de la glucogénesis ni parece actuar de una manera similar a la insulina, sino más bien como inhibidor de neoglucogénesis como una biguanidas. En un trabajo posterior, Pepato et al., (2004) manejando un preparado similar de (150 g/L) y de nuevo a libre acceso a sustitución de agua, por un tiempo de 33 días, se vio una mejora en el metabolismo de proteínas y carbohidratos, y una ganancia lenta de peso.

Murillo et al., (2006) con *B. kalbreyeri* Harms en dosis de 1.000 mg/Kg muestra efecto hipoglucémico. Koti et al., (2009) usando el extracto *de B. variegata* barkl en dosis de 250 y 500 mg/Kg es hipoglucémico y mejora la condición diabética, el recobro de peso corporal. Almeida et al., (2006) administrando *B. cheilandradosis* en dosis de 300, 600 y 900 mg/Kg inducen hipoglucemia. Con *B. forficata* en dosis única de 200 mg/Kg consigue bajar los niveles de glucosa (da Cunha *et al.,* 2010). Con Pérez Fuentes (2004) utilizando

B. candicans no se observa efecto hipoglucémico pero si disminuye la excreción de orina y consumo de concentrado, y una tendencia a la disminución del consumo de agua.

En un estudio en pacientes con prediabetes o DM2, los cuales tomaban infusión de *B. forficata* subsp. *pruinosa* tres veces al día después de los alimentos, y que a la par llevaban el consumo de algún medicamento como metformina sola o acompañada de otro hipoglucemiante, se encontró que disminuía los valores de hemoglobina glicosilada y una tendencia a bajar los niveles de glucosa. Como efecto adverso fue el aumento de la diuresis (Toloza *et al.,* 2015)

Los reportes de pérdida de peso son varios, comenzando con Balamurugan y Muralidharan (2010), al evaluar el efecto del extracto metanólico de *B. variegata* en ratas hembras con alimentación hipercalórica inhibió la obesidad; permitió la baja de peso con la reducción del colesterol elevado, los triglicéridos y el colesterol VLDL; propicio un aumento en la densidad de lipoproteínas, una inhibición de la lipogénesis y mejoro la termogénesis para brindar un efecto hipolipidémico, lo cual permitiría el extracto ser útil en condiciones de hiperlipidemia y obesidad. Padmaja et al., (2014) con machos con dieta hipercalórica y normal, en ambos casos el extracto de *B.* en dosis de 100, 200, 300 mg/Kg por 42 días redujeron el peso corporal y la composición corporal. Además de los niveles de glucosa, insulina y resistencia a la insulina. También encontraron que en TA los niveles leptina incrementaban mientras que las de adiponectina decrecían.

En reportes de consumo de *Bauhinia* en hombres y mujeres con sobrepeso permitieron la baja de peso a partir de acelerar el metabolismo, brindar un efecto diurético y antioxidante (Urquizo Robalino, 2012); con Morganstein et al., (2008) tomando 5 ml de extracto *de B. forficata* 30 minutos antes de cada comida, por un mes, en individuos obesos encontraron una ligera disminución del peso corporal con una diferencia significativa en el IMC, cambios de medidas circunferenciales lo que sugiere la posibilidad de una pérdida de grasa preferencial; a pesar de no cambiar la dieta o el ejercicio, los sujetos reportaron un aumento de energía y como efecto secundario el obscurecimiento de cabello. En un estudio subsecuente con 4 semanas más, ahora con un cambio en la alimentación y con ejercicio, resulto en pérdida de peso, disminución de circunferencia

de la cintura y de cadera, y de la razón cintura/cadera; con una mejora de lípidos. Sin evidencia de toxicidad o efectos secundarios (Morganstein *et al.,* 2008).

En niveles de glucosa en hembras euglicemiantes se han reportado efectos hipoglucémicos, como con Koti et al., (2009), con dosis de 250 mg/Kg y 500 mg/Kg suspendidas en goma arábica por 15 días encontraron una caída significativa de niveles de glucosa en sangre. Barreto et al., (2002), usando la fracción n-butanol de *B. forficata* decrecieron los niveles de glucosa con un máximo efecto a las 2 horas, en dosis de 500 y 600 mg/Kg, y no a través de sus dosis alta o baja de 400 y 800 mg/Kg, respectivamente. Martínez et al., (2009) con *B. purpurea* la actividad hipoglucemiante es a los 30 minutos de la administración de 7 mg/Kg. Almeida *et al.,* (2006) el extracto de *B. cheilandra* después de una administración de glucosa inhibe su incremento en un lapso de 30 minutos. de Sousa et al., (2007) en machos euglicémicos administrando *B. forficata* L. y *B. monandra* Kurz en concentración al 10 %(agua/volumen) reportan el mismo efecto. Sin embargo, en los estudios de Pepato et al., (2002) no tiene afectos sobre la glucosa en animales no diabéticos.

Las evaluaciones del extracto en modelos animales y en humanos no muestra citotoxicidad, inclusive en dosis altas, como de 1000 mg/Kg y 5000 mg/Kg, a partir de análisis con marcadores enzimáticos, histología o por cambios en comportamiento, locomoción o convulsiones e inclusive sin daños a fetos en hembras embarazadas (Urquizo Robalino, 2012; Rozza *et al.,* 2015; Pepato *et al.,* 2004; Balamurugan y Muralidharan, 2009; Alade *et al*., 2009; Kolhe *et al.,* 2014; Solanki y Bhausar, 2014; Vijai Kumar *et al.,* 2014; Koti *et al.,* 2009; Padmaja et al., 2014; Toloza *et al.,* 2015; Volpato *et al.,* 2008; Damasceno *et al.,* 2004).

Los anteriores estudios presentados han mostrado que el extracto de *Bauhinia sp*. tiene propiedades en la que puede ayudar como tratamiento en las alteraciones metabólicas relacionadas con DM2, RI, hiperandrogenismo, alteraciones reproductivas (SOP) y obesidad central.

JUSTIFICACION

La obesidad muestra alteraciones endocrinas por el tipo y distribución del TA, marcando diferencias en la actividad de hormonas como la insulina y los andrógenos. La distribución del TA tipo androide en las mujeres se relacionada con hiperandrogenismo, RI, hiperinsulinismo, ovarios poliquístico, trastornos reproductivos e infertilidad. Una patología que engloba estas características es el SOP. La heterogeneidad del SOP se refleja en los muchos modelos animales Sin embargo, poco se centran en las alteraciones metabólicas que son una característica principal del SOP humano. Por lo tanto, nuevos modelos murinos que exhiban no solo la afectación a nivel ovárico sino también las características metabólicas del síndrome serían valiosos. Tales modelos permitirían una evaluación adicional de nuevos tratamientos. Uno de los modelos animales apropiados es por exposición prepuberal diaria de DHEA durante 7 a 35 días. En la que induce quistes en ovarios y altera los niveles de glucosa e insulina, y que a elevados niveles de andrógenos pueden conducir a la RI e inclusive inducir procesos inflamatorios por actuar sobre el TA, el cual puede establecerse mediante las concentraciones del AS.

Estos trastornos inflamatorios, endocrinos y metabólicos desarrollados en el hiperandrogenismo implicado en la obesidad pueden ser revertidos con la baja de peso, principalmente con actividad física y la ayuda de un medicamento que lo complemente. En la búsqueda de nuevos medicamentos que reviertan estas condiciones y que permitan la reducción de peso sin efectos adversos, se ha encontrado los reportes de extractos de plantas del genero *Bauhinia,* una biguanida que entre sus propiedades, son hipoglucemiantes al ser un sensibilizador de insulina, permitiendo el recobro del metabolismo en individuos sanos como diabéticos; muestra reducción de lípidos, triglicéridos, una mejora en el metabolismo de proteínas y carbohidratos, e Inhibir la lipogénesis y termogénesis por lo que podría ser utilizado en un estado de androgenismo.

HIPOTESIS

El extracto acuoso de *Bauhinia sp*. puede influir en la disminución de peso corporal, la ingesta de alimento, la concentración de glucosa en sangre y la inflamación en ratones hembras hiperandrogenizadas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el efecto del extracto de *Bauhinia sp*. en ratones hembras hiperandrogenizadas.

Objetivos Específicos

1. Evaluar el efecto del extracto de *Bauhinia sp.* en el peso, en los niveles de glucosa y la ingesta de alimento en ratones hembras hiperandrogenizadas y controles.
2. Evaluar el efecto del extracto de *Bauhinia sp*. sobre la inflamación en ratones hembras hiperandrogenizadas y controles.
3. Evaluar el efecto del extracto de *Bauhinia sp*. en la morfología celular de hígado, riñón y páncreas en ratones hembras hiperandrogenizadas y controles.

MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo experimental se llevó a cabo en las instalaciones del Centro de Investigación Biomédica de Oriente, ubicado en Metepec, Puebla.

Material vegetal

Se utilizaron hojas de un espécimen de *Bauhinia* en estado de floración durante los meses de Febrero-Abril, en la zona del valle de Atlixco, Puebla. Altitud promedio de 1840 metros sobre el nivel del mar. Se reserva mencionar la especie utilizada con fines de patente.

Preparación del extracto

Se reserva el diseño de extracción con fines de patente. El extracto utilizado fue acuoso.

Animales de experimentación

Se ocuparon ratones hembras prepuberales (25 días de edad) de la cepa CD-1, con un peso entre 18 y 23 gramos. Se obtuvieron y mantuvieron en el Bioterio del Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Cada animal estuvo en jaulas individuales con libre acceso de agua y comida, bajo condiciones estándar de temperatura de 24 a 25ºC, y un ciclo de luz obscuridad 12/12. Se formaron grupos de 6 ratones cada uno: CONTROLES: Control Normal (C-NORMAL), Control Extracto (C-EXTRACTO), Control-DHEA (C-DHEA), TRATAMIENTOS: Extracto 1 (DHEA-E1), Extracto 2 (DHEA-E2) y Extracto 3 (DHEA-E3).

Hiperandrogenismo con DHEA

C-DHEA, DHEA-E1, DHEA-E2 y DHEA-E3 por 21 días consecutivos se les administro Dehidroepiandrosterona (DHEA; 6 mg/100 g.) disuelto en 0.1 aceite de ajonjolí como vehículo por vía intraperitoneal. Los animales del C-NORMAL fueron inyectados solo con 0.1 ml de vehículo por día por el mismo período de tiempo. La administración de la hormona era a las 10:00 a.m. (±1 hora). Los grupos iniciaron en fase de estro a excepción de E-2 con proestro. Desde el día uno se midió diariamente el peso y la ingesta de alimento con una balanza digital. La medición de glucosa se tomaba a partir de obtener sangre por punción en la vena de la cola de cada animal en intervalos de 5 días con el kit One touch (Johnson & Jonhson) (Sander *et al.,* 2006; Elia *et al.,* 2006). No hubo ayuno durante este periodo.

Evaluación del extracto *Bauhinia sp.*

Concluido la inducción de desorden hormonal se administró el extracto en dosis por grupo de, 50 mg/100g: DHEA-E1; 100mg/100g: C-EXTRACTO y DHEA-E2; 200mg/100g: DHEA-E3). C-NORMAL solo se le administró agua en dosis de 100mg/100g. Se proseguía la medición de peso, ingesta y glucosa.

Determinación del ciclo estral

La etapa de ciclicidad se determinó por análisis microscópico del tipo celular predominante: diestro, proestro, estro y metaestro. Mediante frotis vaginales con solución salina al 0.9% de cloruro de sodio obtenidos diariamente desde las 6 semanas de edad hasta el final del experimento (Sander *et al.,* 2006; Elia *et al.,* 2006).

Obtención de tejidos

Concluido el tratamiento experimental*,* se sacrificó a la mitad de ratones por grupo, mediante dislocación cervical, inmediatamente se tomó una muestra de sangre por punción cardiaca con una jeringa de insulina. Se depositaron en tubos vacutainer. Posteriormente se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 min, se extrajo el suero y se conservó a -80°C hasta su utilización. Se extrajeron páncreas, hígado y riñón, y se almacenaron en viales con formol amortiguado al 3 % y se guardaron en refrigeración.

Perfil del ácido siálico

A partir de las muestras de suero se evaluó con el reactivo de Dische que contiene difenilamina, la cual aunque es capaz de reconocer los azúcares de ADN hidrolizado dando una coloración azul, en el caso del ácido siálico (que también es un monosacárido) da una coloración violácea. En suero no hay interferencia con ADN. Los resultados se calcularon a partir de una curva patrón del AS (450 y 580 nm) y se expresaron en µg/µL.

Procesamiento de los órganos para la realización de técnicas histológicas

Los órganos fijados en la solución de formol se pasaron a etanol 70 % por 64 hrs. Después fueron deshidratados gradualmente utilizando concentraciones crecientes de etanol (80°, 96° y 100°), seguido de xileno e incluidos en parafina. Posteriormente se realizaron los cortes histológicos de 3 µm utilizando un micrótomo y montados en portaobjetos. Las laminillas con los cortes se desparafinaron colocándolas en el horno

a 60°C, de 60 a 90 minutos. Enseguida se pasaban por diferentes solventes, xileno y rehidratadas gradualmente utilizando concentraciones decrecientes de etanol (100°, 96°, 80°) y agua destilada. A continuación, se teñía con hematoxilina (previamente filtrada) durante 1 minuto y se lavó bajo flujo de agua corriente hasta virar al color azulado. Posteriormente, se tiño con eosina (previamente filtrada) durante 30 segundos y se eliminó el exceso con agua corriente. Luego, se deshidrato cada corte con concentraciones crecientes de etanol (96° y 100°) y por último se aclaró con xileno y se montaron en portaobjetos cubiertos con resina.

Estudio de la morfología de hígado, riñón y páncreas

Los cortes fueron observados bajo microscopio y fotografiados. Se determinó los tipos de lesiones presentes en cada órgano obtenido, utilizando objetivos de 20x, 40x y 100x (Cubillos *et al*., 2008).

Conteo de islotes de Langerhans

En páncreas se cuantifico el número de islotes de Langerhans utilizando 3 cortes histológicos teñidos con H/E por grupo, de los cuales se eligieron 15 campos al azar, utilizando un aumento de 20X (Cubillos *et al*., 2008).

Estudio morfométrico de páncreas

El área del islote se calculó con el programa informático de análisis de imágenes (ImageJ) a partir de los cortes histológicos teñidos con H/E. Se tomaron 10 islotes de Langerhans por grupo con objetivos de 40X, los cuales fueron seleccionados al azar, a fin de obtener una distribución representativa (da Silva *et al*., 2016; Boucher *et al.,* 1994; Veras *et al.,* 2014).

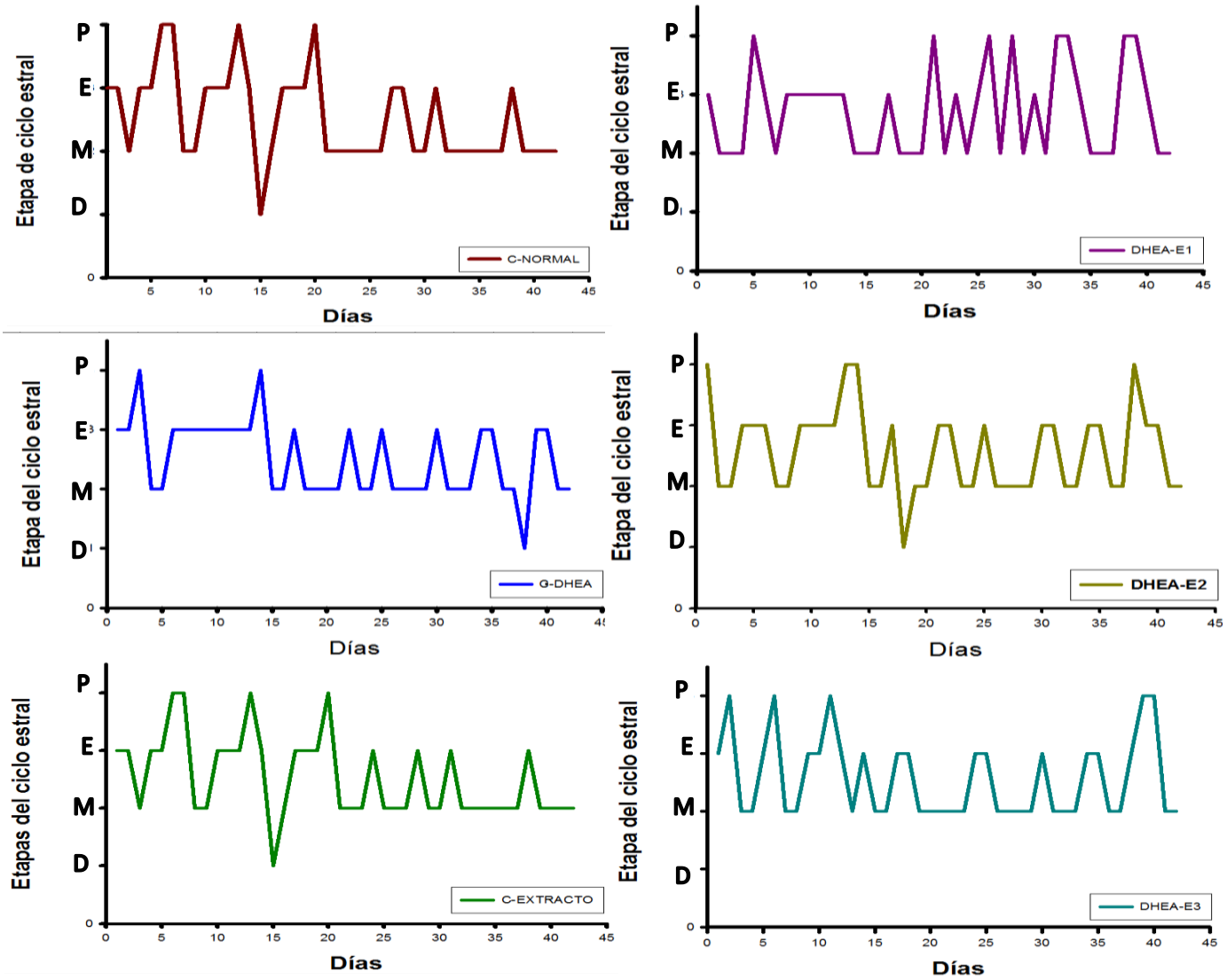
Análisis estadístico

Se usó la prueba Kruskal-Wallis y Dunnett's referente al peso, ingesta y glucosa. Con U de Mann-Whitney para el AS, el área y la cuantificación de los islotes de Langerhans. Se utilizó el programa (NCSS 11 Statistical Software (2016). Todos los resultados muestran la media y error estándar. Se tomaron como significativos con $p<0.05$.

RESULTADOS

Durante la administración de DHEA por 21 días, en la etapa prepúber no produjo un estro constante por lo observado en C-DHEA y los tratamientos. Sin embargo, hay una aciclicidad al compararse con C-NORMAL (Figura 4). En un estudio a la par de esta investigación se obtuvieron ovarios enquistados (dato no mostrado). Posteriormente durante la administración del extracto, DHEA-E1 muestra una tendencia a recobrar la ciclicidad comparado con C-DHEA y los tratamientos.

Figura 4. Patrones de ciclo estral durante la etapa de administración de DHEA y de administración del extracto de Bauhinia sp. en controles y tratamientos



Patrones de ciclo estral durante la administración de DHEA por 21 días y posteriormente la administración del extracto de Bauhinia sp. en un mismo periodo de tiempo en los controles y tratamientos. P, proestro; E, estro; M, metaestro; D, diestro. n= 6 por grupo.

Efectos del hiperandrogenismo sobre los niveles de glucosa, ingesta de alimento y peso corporal.

La administración de DHEA por un periodo prolongado (21 dias), en la etapa prepuber, puede generar algunos cambios en las variables analizadas: Los niveles de glucosa no se vieron afectados después del tratamiento con DHEA; sin embargo, se observo una ligera tendencia a incrementar los niveles en C-EXTRACTO y DHEA-E1 (Tabla 4).

TABLA 4. Niveles de glucosa durante la administración del extracto de *Bauhinia sp.*

Grupos	Glucosa (mg/dL)
C-NORMAL	99.381 ± 7.000
C-EXTRACTO	103.153 ± 5.691
C-DHEA	98.333 ± 2.596
DHEA- E1	109.292 ± 4.415
DHEA-E2	94.208 ± 5.259
DHEA-E3	100.500 ± 2.825

Los datos representan la media ± error estándar (n=6). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p<0.05$).

En el peso corporal se observó una reducción significativa en C-EXTRACTO, DHEA-E1 y DHEA-E2 (Tabla 5), sin afectar la ingesta de alimento (Tabla 6).

TABLA 5. Peso corporal y diferencia de peso durante la administración del extracto de *Bauhinia sp.*

Grupos	Peso Corporal (gr.)	Peso inicial (gr.)	Peso final (gr.)	Diferencia de pesos (gr.)
C-NORMAL	27.411 ± 0.933 b	25.48 ± 0.539	28.57 ± 0.590	3.09
C-EXTRACTO	23.580 ± 0.838 a	25.26 ± 0.676	23.77 ± 0.666	-1.49
C-DHEA	25.295 ± 0.486	24.93 ± 0.609	26.72 ± 0.490	1.78
DHEA-E1	24.210 ± 0.706 a	25.38 ± 0.214	26.61 ± 0.359	1.23
DHEA-E2	24.296 ± 1.035 a	24.79 ± 0.466	25.70 ± 0.431	0.91
DHEA-E3	25.036 ± 0.824	25.37 ± 0.614	26.84 ± 0.564	1.47

La diferencia del peso se tomó a partir de comparar el peso promedio restando el peso final con el peso inicial de cada grupo. Los datos representan la media ± error estándar (n=6). (a) Diferencias estadísticamente significativas respecto a C-NORMAL (Dunnett, $p<0.05$). (b) Diferencias estadísticamente significativas respecto a C-EXTRACTO (Dunnett, $p<0.05$).

TABLA 6. Ingesta de alimento durante la administración del extracto de *Bauhinia sp.*

Grupos	Ingesta (gr.)
C-NORMAL	5.092 ± 0.207
C-EXTRACTO	4.843 ± 0.207
C-DHEA	4.730 ± 0.138
DHEA-E1	4.547 ± 0.075
DHEA-E2	4.756 ± 0.249
DHEA-E3	4.659 ± 0.432

Los datos representan la media ± error estándar (n=6). No hubo diferencias significativas entre grupos ($p<0.05$).

El AS como marcador inflamatorio se encontró en menor concentración en DHEA-E3. (TABLA 7).

TABLA 7. Concentraciones de ácido siálico al término del administración del extracto de *Bauhinia sp.*

Grupos	Ácido siálico (µg/µL)
C-NORMAL	0.312 ± 0.0225
C-EXTRACTO	0.337 ± 0.0356
C-DHEA	0.350 ± 0.022
DHEA-E1	$0.3483 \pm 8.82 \times 10^{-03}$
DHEA-E2	$0.365 \pm 6.00 \times 10^{-03}$
DHEA-E3	$0.297 \pm 6.56 \times 10^{-03}$ a

Los datos representan la media ± error estándar (n=6). (a) Diferencias estadísticamente significativas respecto a E-2 con Test Mann-Whitney ($p<0.05$). C-NORMAL (n=3); C-EXTRACTO (n=3); C-DHEA (n=2); DHEA-E1 (n=3); DHEA-E2 (n=2), DHEA-E3 (n=3).

Estudio microscópico de hígado, riñón y páncreas

El análisis de posibles tipos de lesiones presentes en hígado, riñón y páncreas muestra que la administración del extracto en las dosis utilizadas por 21 días no muestra toxicidad.

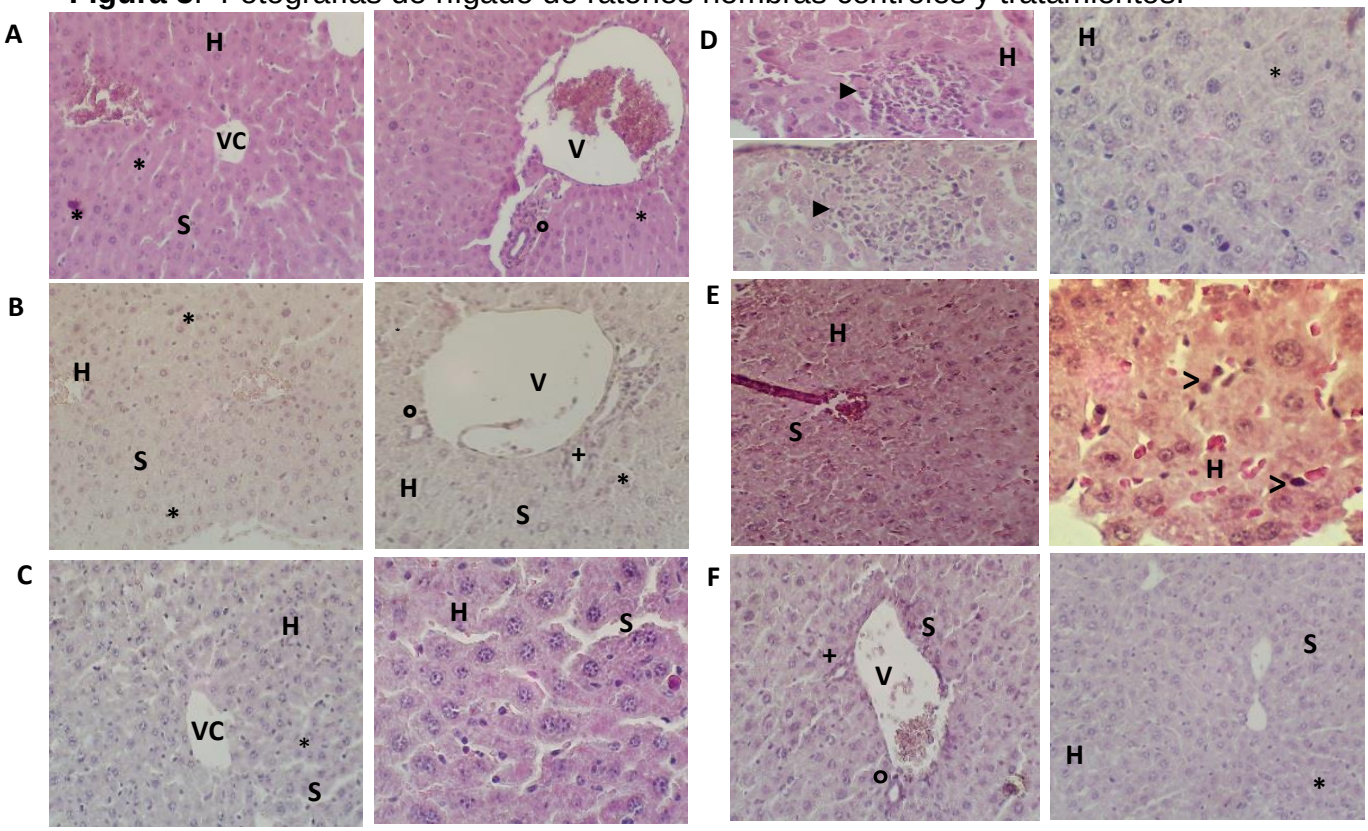
El hígado mostro infiltración de leucocitos y necrosis celular leve en C-DHEA, C-EXTRACTO, DHEA-E1 Y DHEA-E3 (Tabla 8); en resto de los tratamientos mantiene una celularidad conservada (Figura 5).

Tabla 8. Evaluación histológica del hígado en controles y tratamientos.

Grupos	Infiltración de leucocitos	Congestión sinusoidal	Esteatosis	Necrosis celular
C-NORMAL	-	-	-	-
C-DHEA	-	-	-	+
C-EXTRACTO	+	-	-	-
DHEA-E1	++	-	-	+
DHEA-E2	-	-	-	-
DHEA-E3	+	-	-	-

(-) ausencia, (+) leve, (++) moderada, (+++) intensa.

Figura 5. Fotografías de hígado de ratones hembras controles y tratamientos.



Fotos del hígado de ratón. A, C-NORMAL), Vena centra (VC), láminas de hepatocitos (H) y separadas por capilares sinusoidales (S) de características histológicas normales. **B**, C-EXTRACTO (100 mg/kg). Arquitectura celular conservada. **C**, C-DHEA; no presento alteraciones en la citoarquitectura. Tratamientos: D, DHEA-E1, **E**, DHEA-E2 **F**, DHEA-E3 muestra una citoarquitectura normal aunque en E1 se encontró infiltración de leucocitos. (*) Células binucleadas. Triada hepática: (V) Vena (+) Ducto biliar (°) Arteria. (>) Macrófagos (►).

El riñón presento infiltración inflamatoria mononuclear, edema intersticial y congestión glomerular sin necrosis tubular aguda (Tabla 9) en el resto del tejido características morfológicas normales (Figura 6).

Tabla 9. Evaluacion histológica del riñón durante la administración de Bauhinia sp. en controles y tratamientos. Lesiones en riñón.

Grupos	Infiltración de leucocitos	Necrosis tubular aguda	Edema intersticial	Congestión glomerular
C-NORMAL	-	-	-	-
C-DHEA	+	-	+	-
C-EXTRACTO	+	-	-	-
DHEA-E1	-	-	+	-
DHEA-E2	-	-	-	+
DHEA-E3	+	-	-	+

- (-) ausencia, (+) leve, (++) moderada, (+++) intensa.

Figura 6. Fotografías del riñón de hembras controles y tratamientos.

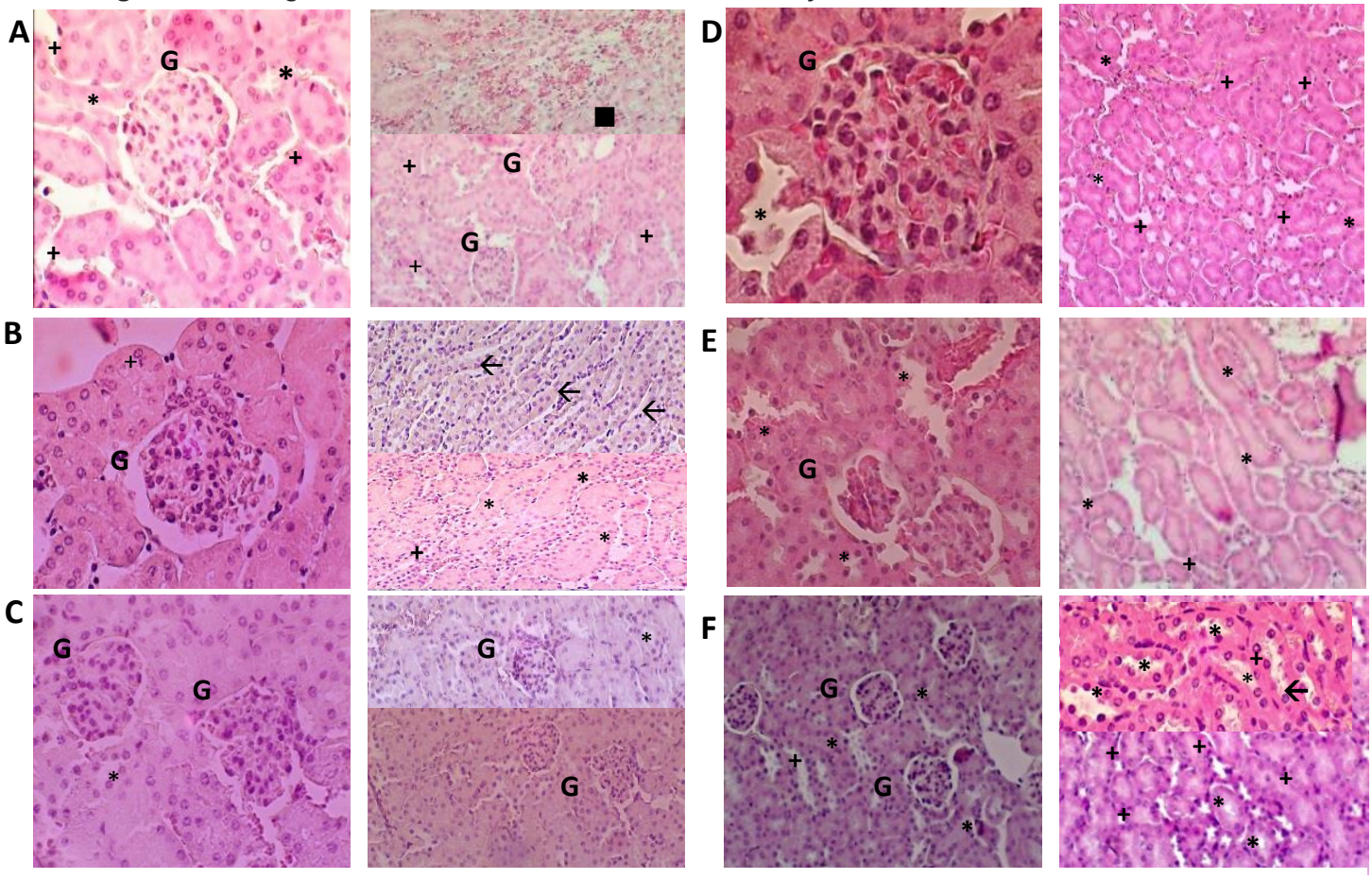


Foto de riñón de ratón. **A.** C-NORMAL con citoarquitectura normal en (G) Glomérulo (*) Túbulo contorneado proximal (+) Túbulo contorneado distal. (←) Túbulos colectores (■) segmento de asa de Henle. **B.** C-EXTRACTO con citoarquitectura normal comparado con el grupo control, de igual manera para los tratamientos **C. C-** DHEA. **D.** DHEA-E1 y **E.** DHEA-E2 y **F.** DHEA-E3.

Respecto al páncreas, se encontró Infiltración de leucocitos, picnosis y edema intersticial (Tabla 10), en el resto del tejido condiciones histológicas normales (Figura 7).

Tabla 10. Evaluación histológica del páncreas durante la administración de Bauhinia sp. en controles y tratamientos. Lesiones en páncreas endocrino.

Grupos	Infiltración de leucocitos	Picnosis	Edema intersticial
C-NORMAL	+	-	-
C-DHEA	+	++	+
C-EXTRACTO	+	+	-
DHEA-E1	+	+	+
DHEA-E2	-	-	+
DHEA-E3	-	-	-

(-) ausencia, (+) leve, (++) moderada, (+++) intensa.

Figura 7. Fotografías de páncreas de hembras controles y tratamientos.

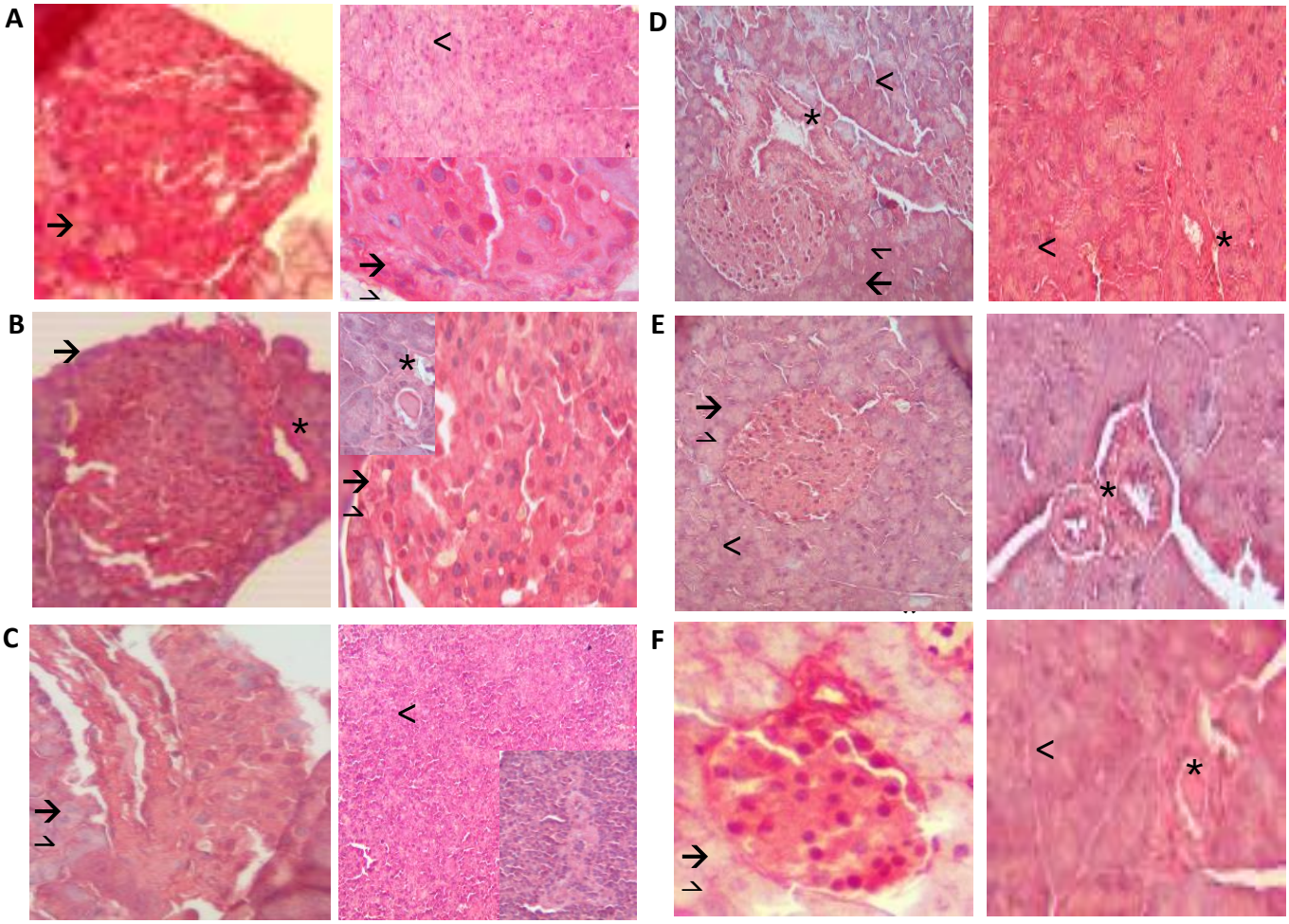


Foto de páncreas de ratón. **A.** C-NORMAL con citoarquitectura normal en (→) Islotes de Langerhans. **B.** C-DHEA con citoarquitectura normal comparado con el grupo control. De igual manera para los tratamientos **C.** C-EXTRACTO**. D.** DHEA-E1 y **E.** DHEA-E2 y **F.** DHEA-E3. (*)Conductillo pancreático. (<) Acino pancreático.

Conteo de Islotes de Langerhans

El mayor número de islotes de Langerhans lo presento C-EXTRACTO (Tabla 11).

TABLA 11. Promedio de islotes en páncreas en controles y tratamientos.

Grupos	Número de islotes
C-NORMAL	1.933 ± 0.300
C-DHEA	1.203 ± 0.311
C-EXTRACTO	2.333 ± 0.373 a
DHEA-E1	1.218 ± 0.243
DHEA-E2	1.533 ± 0.290
DHEA-E3	1.733 ± 0.396

Los datos representan la media ± error estándar (n=15). (a) Diferencias estadísticamente significativas solo entre C-DHEA vs C-EXTRACTO con Test Mann-Whitney ($p<0.05$).

Estudio morfométrico de páncreas

La mayor área promedio de los islotes de Langerhans la presento DHEA-E1 contrastando con C-NORMAL y C-DHEA (Tabla 12).

Tabla 12. Promedio del área de islotes de Langerhans en controles y tratamientos.

Grupos	Área (μm^2)
C-NORMAL	8828.964 ± 1651.593
C-DHEA	9401.531 ± 2493.255
C-EXTRACTO	9294.920 ± 3469.524
DHEA-E1	9533.200 ± 6748.895 **a b**
DHEA-E2	9843.400 ± 3350.825
DHEA-E3	8941.458 ± 3208.487

Los datos representan la media ± error estándar. (a) Diferencias estadísticamente significativas entre C-DHEA vs DHEA-E1 y (b) C-NORMAL vs DHEA-E1 con Test Mann-Whitney ($p<0.05$). C-NORMAL (n=17); C-DHEA (19); C-EXTRACTO (15); DHEA-E1(n=17); DHEA-E2 (n=12); DHEA-E2(n=12).

DISCUSIÓN

El género *Bauhinia sp*. ha sido utilizado como un hipoglucemiante oral en el tratamiento de la DM2. La mayoría de los estudios están enfocados a este ámbito pero aún no se ha dilucidado si puede funcionar en otras anormalidades metabólicas. Por lo que en este trabajo se indujo la hiperandrogenización con la hormona DHEA, presente en elevadas concentraciones en mujeres con SOP. En el cual, el exceso de andrógenos se asocia con estados en los que la sensibilidad a la insulina está disminuida (Álvarez Álvarez *et al.,* 2002).

En este estudio DHEA no indujo estro constante coincidiendo con el trabajo de Caldwell et al., (2014) y contrastando con Sanders et al., (2006) y Luchetti et al., (2004) sin embargo mostro alteraciones en el ciclo, el cual se limitó al estro o al metaestro con ausencia total de ciclos estrales completos a lo largo del tratamiento e indujo quistes en ovarios (dato no mostrado) similar a lo descrito con Solano et al., (2011), Lai et al., (2014) y Lee et al., (1998), estos dos últimos autores los describieron como una condición hiperandrogénica. Además de que no permite la ovulación por generar un deterioro en la receptividad uterina en hembras de la cepa CD-1 descrito por Li et al., (2016).

DHEA eleva las concentraciones de glucosa en sangre y de insulina confirmado por Solano et al., (2011), Lai et al., (2014) y Sanders et al., (2006) lo que indica RI y un efecto en la sensibilidad de insulina, la cual es descrita por Lai et al*.,* (2014) en el musculo esquelético. Se ha reportado que DHEA refuerza la tasa del transporte de glucosa a través de GLUT4 y GLUT1 en la superficie celular, como se ha observado en adipocitos humanos y de murinos no obesos (Perrini *et al*., 2004). En la condición hiperandrogénica se ha descrito una afectación sobre las células β, por la hipersecreción de insulina (O'meara *et al.,* 1993) y el estrés oxidativo (Malin *et al.,* 2014; Malin *et al.,* 2015; Liu *et al.*, 2010); con consecuencias sobre las concentraciones de andrógenos (Goodarzi *et al.,* 2005).

Los cambios encontrados en C-DHEA sobre los islotes de Langerhans mostraron un mayor tamaño celular pero se presentaban en menor número, con un promedio de 1.2 por campo a comparación de C-NORMAL. Esto apoyaría la idea de que se desarrolló RI al incrementar la producción de insulina El efecto de DHEA sobre este tipo de células

es diferente en cada modelo animal. En ratas macho Wistar de un año de edad indujo un aumento en el área de los islotes debido a un aumento en la masa de células β (Medina *et al.,* 2006). En ratones *ob/ob* incrementan el número de islotes, tamaño, figura mitótica y contenido de insulina (Coleman *et al.,* 1982). Y en ratones Zucker el contenido de insulina y el diámetro decrece (Gansler *et al.,* 1985).

Por lo descrito anteriormente, DHEA en hembras prepúberes recreo aspectos del SOP presente en mujeres (Solano *et al.,* 2011; Lai *et al.,* 2014; Sanders *et al.,* 2006; Walters *et al.,* 2012; Caldwell *et al.,* 2014 y Henmi *et al.*, 2001).

Con la administración del extracto de *Bauhinia* sp. en hembras prepúberes androgenizadas con DHEA se mostró una tendencia a recobrar la ciclicidad en DHEA-E1 a diferencia de C-NORMAL y C-DHEA, independientemente de no desarrollar estro constante, lo que indicaría que brinda las condiciones para iniciar el ciclo sexual regular. También se evaluó la fertilidad (dato no mostrado) con las hembras no sacrificadas las cuales lograron el embarazo hasta llegar a término, por lo que se deduce que promovió la ovulación.

El extracto respecto a niveles de glucosa, no mostro efecto hipoglucémico, sin embargo, se mantuvieron en rangos normales y mostro una tendencia a incrementar los niveles de glucosa en C-EXTRACTO y DHEA-E1. En hembras sanas (C-EXTRACTO) el nulo efecto hipoglucémico coincide con Volpato et al., (2008) Y Pepato et al*.,* (2002), contrastando con otros trabajos (Barreto *et al.,* 2002; Martínez *et al.*, 2009 y Koti *et al.,* 2009; Murillo *et al.,* 2006; González Mujica *et al.,* 2003; Pérez Fuentes *et al.,* 2004; Toloza *et al.,* 2015; de Souza *et al.,* 2004; de los Ríos *et al.,* 2000; Almeida *et al. ,*2006). La ligera tendencia a elevar los niveles de glucosa podría indicar que se contrarresto una posible hiperglicemia como lo reporta Martínez et al., (2009).

No obstante, pudo haber atenuado el deterioro en la sensibilización de la insulina por lo reflejado al reducir el peso corporal con la dosis baja en DHEA-E1 (50 mg/100g) y la intermedia de DHEA-E2 (100 mg/100g). DHEA, por si sola, no afecta el peso corporal, reflejado en C-DHEA, lo cual es consistente con Lai et al., (2014) y Sander et al., (2006), en ratones C57BL/6 y BALB/C, respectivamente; por lo que se deduce que ni la hiperlipidemia ni la obesidad se indujeron. Solo habría sobrepeso si fuera acompañado

de una ingesta alta en grasa, sin embargo esto es contradictorio con los reportes de Dowling et al., (2013) donde DHEA por si sola aumenta el peso corporal, la masa grasa y magra.

Al inhibir la expresión de sobrepeso y obesidad, se podría sugerir que el extracto de *Bauhinia* promovió la pérdida de peso en hembras hiperandrogenizadas al mejorar la sensibilización del receptor de insulina y podría así disminuir la RI, la cual favorece la ganancia de peso o dificulta su pérdida. Por lo que la insulina es la clave en el control del metabolismo intermediario de los carbohidratos y lípidos, con influencia en el TA como lo menciona Cipriani y Quintanilla, (2010). *Bauhinia variegata* en ratones con ingesta hipercalórica decrece la RI presente y además, reduce el peso corporal, la masa magra, la grasa total, el porcentaje de grasa y la grasa libre descrito por Padmaja et al., (2014). La pérdida de peso indicaría una mejora en la termogénesis, inhibiría la absorción de lípidos y la acumulación en el TA, inhibir la lipogénesis, reduciría el colesterol y triglicéridos como lo plantea Balamurugan y Muralidharan**,** (2010) con *Bauhinia variegata* bark. Inclusive hay una disminución del peso del TA retroperitoneal y del musculo soleus con *Bauhinia forficata (*Pepato *et al.,* 2002). El extracto en el estado hiperandrogénico podría actuar sobre el metabolismo así como lo hace también en ratones diabéticos, donde revierte la pérdida de peso, reduce los triglicéridos y el colesterol total; induce la elevación de insulina, de proteína total y de colesterol HDL (de Sousa *et al.,* 2004; Koti *et al*., 2009; Fudaba Curcio *et al.,* 2012). Por lo tanto el extracto podría mantener un peso adecuado en una condición androgénica en mujeres.

Referente al peso en hembras sanas (C-EXTRACTO, 100 mg/100g.) mostraron una ganancia lenta de peso comparado con controles y tratamientos. En mujeres, la pérdida de peso se relaciona con la eficiencia del musculo al incrementar las tasas de utilización de la glucosa (Diamanti Kandarakis *et al.,* 1998). Con *Bauhinia forficata* en ratas macho Wistar sanas no altera el peso corporal, ni el consumo de alimento y agua reportado por Pepato et al., (2002) y Pepato et al., (2004).

Sin embargo, la disminución de peso es independiente de la ingesta de alimento, por tanto el extracto mejoro el metabolismo sin reducir el apetito, similar a lo reportado por Urquizo Robalino, (2012) y Morganstein et al., (2008), y contrastando con Balamurugan

y Muralidharan (2010) donde ambas variables decrecían al encontrarse elevados niveles de serotonina en tejido cerebral al administrar *Bauhinia variegata* bark. No obstante, la acción de la serotonina es de inducir saciedad más que inhibir el hambre. Dentro de lo visto en la condición androgénica y en las hembras sanas el extracto podría influir como anorexígeno pues muestra un efecto en la saciedad, permite el recobro del balance energético y regula el peso corporal a largo plazo lo que indicaría un posible efecto sobre la leptina. Padmaja et al., (2014) con *Bauhinia variegata* muestran un incremento de leptina en TA acompañado de una reducción de peso.

Los desórdenes metabólicos y reproductivos en el estado hiperandrogénico del SOP se han visto estrechamente ligados a alteraciones del sistema inmune a nivel sistémico como inflamación crónica. El hiperandrogenismo por DHEA induce la inflamación independiente de la obesidad o el exceso de adiposidad en el abdomen en mujeres jóvenes (González *et al.,* 2012). La androgenización con DHEA en hembras prepúberes, aumentan las citoquinas L-12p70, TNF, IFN-y, MCP-1 e IL-6, así como el anti-inflamatorio IL-10; en ovarios, folículos y quistes expresan grandes cantidades de VCAM-1, relacionados con elevación de $TCD4^+$, $TCD25^+$ y de Natural Killer descrito por Solano et al., (2011). Luchetti et al., (2004) describieron que en ganglios linfáticos disminuían los $TCD4^+$ y aumentan los $TCD8^+$, y con los quistes incrementa los linfocitos T, mientras disminuían $TCD4^+$ y aumentaban $TCD8^+$, así como TNF-α, este último relacionado con la disfunción de esteroidogénesis ovárica coincidiendo con los resultados de Sander et al., (2006). También provoca un aumento de estrés oxidativo y disminuye las defensas antioxidantes (contenido GSH y actividad CAT) descrito por Elia et al., (2006). En TA intraabdominal los adipocitos se alargan promoviendo mayor infiltración de macrófagos reportado por Lai et al., (2014).

Considerando lo anterior, al evaluar la inflamación en las hembras androgénicas a partir del marcador inflamatorio, AS, revelo que DHEA-E3 tuvo la más baja concentración de entre tratamientos y controles, mientras que DHEA-E2 reflejo lo contrario. El extracto podría tener efectos anti inflamatorio al igual que la metformina ya que en hembras androgénicas lo demuestra además de ser antioxidante y normalizar los niveles de linfocitos T (Solano *et al.,* 2008), de TNF-α, T CD4+ y T CD8+ (Sanders *et al.,* 2006).

Hay reportes de varias especies de Bauhinia que demuestran el efecto antiinflamatorio como *las hojas de B. purpure*a y *B. purpurea* Linn en edemas de patas en roedores (Zakaria *et al.,* 2007; Shreedhara *et al*., 2009) y con *Bauhinia variegata* Linn (Vijay Kumar *et al.,* 2014); en peritonitis inducida *Bauhinia racemosa* inhibe la migración de leucocitos y reduce la migración de neutrófilos (Gupta *et al.,* 2005). Rao et al., (2008) al evaluar los flavonoides de *Bauhinia variegata*: kaempferol, ombuina, kaempferol 7,4'-dimetiléter 3-0-β-D-glucopiranosido, kaempferol 3-0-β-D-glucopiranosido, isoramnetina 3-0-β-D-glucopiranosido y hesperidina mostraron que dependiendo de las dosis inhibían lipopolisacaridos (LPS) y el interferón IFN-γ, óxido nítrico (ON) y las citocinas TNF-α e IL-12, esto implicaría ser útil en las enfermedades inflamatorias crónicas. Sin embargo, el AS se correlaciona también con los niveles de glucosa, los niveles de insulina y RI (Yerlikaya *et al.,* 2014), por lo que explicaría las concentraciones en los tratamientos y en C-EXTRACTO.

El extracto reflejo ser normoglicemiante en las hembras sanas e hiperandrogénicas permitiendo mejorar la sensibilidad periférica a la acción de la insulina por un mecanismo que podría involucrar que potencie la liberación de insulina de las células β pancreáticas por el efecto en los islotes, coincidiendo con el trabajo de Barreto et al., (2002). El resto de los tratamientos podría aumentar el consumo periférico de glucosa y la eficiencia a cualquier residuo de insulina así como una posible inhibición de la absorción intestinal de glucosa y la reabsorción de glucosa del túbulo proximal del riñón (Barreto *et al.,* 2002; Koti *et al.,* 2009).

Considerando la variada composición fitoquímica de las hojas de *Bauhinia sp.* es probable que los efectos encontrados no pueda ser atribuido a un solo componente sino la acción conjunta de varios, destaca la presencia de compuestos fenólicos (flavonoides, ácidos fenólicos), esteroles y alcaloides que ejercerían su efecto por múltiples mecanismos. A la fecha, kaempferitrina es el flavonoide más estudiado y al que se le atribuye el efecto hipoglucémico. El Kaemferol disminuye la acumulación de grasa visceral (Chang et al., 2011), la inflamación (Rao et al., 2008) y en acción conjunta con bauhiniastatinas podría reducir la RI descrito por Padmaja et al., (2014).

Un fármaco que muestre resultados similares a los mostrados por extractos de Bauhinia es la metformina, una biguanida, que ha sido utilizado en la DM2, SOP, hiperadrogenismo y obesidad. Actúa mejorando la sensibilización de insulina, permite la ovulación, la regulación del ciclo menstrual, baja de peso corporal e influye en el proceso inflamatorio (Elia *et al*., 2006; Elia *et al.,* 2009; Diamanti Kandarakis *et al., 1998*; Palomba et al., 2009). Sin embargo, su uso genera efectos adversos.

Referente a la evaluación de los órganos extraídos después de la administración del extracto acuoso de *Bauhinia sp* no mostro efectos citotóxicos, ya que presentaron una citoarquitectura normal comparado con el grupo C-NORMAL. Lo que permite considerarlo como una ventaja para uso medicinal además de las efectos beneficiosos mostrados en este trabajo.

Sin embargo, se encontraron algunos cambios a considerar. En el hígado, DHEA-E1 hubo una leve infiltración de leucocitos. En cuanto a ligeras alteraciones, Kolhe et al., (2014) con extracto acuoso de corteza de *B. variegata* hubo cambios de grasa en secciones del hígado en ratones sin que provocara toxicidad (1800 mg/kg por 60 días). Las dosis utilizadas se extrapolaron de humano hacia los animales, por lo que no genera implicaciones patológicas serias. Otros cambios reportados han sido ligeras alteraciones en los hepatocitos consideradas como reacciones toxicas muy bajas, observado en el trabajo de Solanki y Bhausar (2014) al evaluar el extracto acuoso de *B. varigata* bark en una sola dosis de 2000 mg/kg a partir de un preparado de 15.2 g (1:4). Recomiendan precaución en dosis altas. Mientras que con Petato et al., (2004) y con Alade et al., (2009) consideran nula toxicidad.

En el caso del riñón, C-EXTRACTO mantuvo características normales sin alteraciones, igual que en el resto con la ausencia de infiltración inflamatoria mononuclear, congestión de vasos sanguíneos o de glomérulos, engrosamiento de la capsula renal, o edema intersticial, comparados con el grupo C-NORMAL. Solo DHEA-E1 (50 mg/Kg) mostro un ligera congestión glomerular. La ausencia de daños severos en el riñón, concuerda con Solanki y Bhausar (2014) y Pepato et al., (2004). No obstante, Vijai Kumar et al., (2014) con extractos acuoso y etanólico en dosis de 400 mg/ kg a partir de la raíz de *Bauhinia variegata* Linn. En el primer extracto hubo una ligera congestión peritubular y

glomerular y de vasos sanguíneos, edema intersticial e infiltración mononuclear, mientras que el segundo, una ligera congestión de vasos sanguíneos. Alade et al., (2009) con extracto metanólico de *B. monandra*, en dosis agudas (1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 g/Kg por 24 hrs.) y subagudas (2.0 y 4.0 g/Kg, por 28 días) hubo necrosis epitelial del tubo focal proximal sin haber cambios en el comportamiento. Inclusive no altero hábitos de comida y consumo de agua. Solo la dosis de 4.0 g decreció la ingesta y la ganancia de peso. No obstante, ningún autor lo considero como toxico.

CONCLUSIONES

- El extracto de *Bauhinia sp*., a dosis bajas, tiende a normalizar el ciclo estral en hembras hiperandrogénicas**.**
- El extracto de *Bauhinia sp.* no modificó los niveles de glucosa en ratones hembra sanos e hiperandrogénicas.
- El extracto de *Bauhinia sp*. a dosis baja e intermedia, favorece la reducción del peso corporal en los ratones hembra hiperandrogenizadas.
- El extracto de *Bauhinia sp.* indujo una disminución de peso mayor en hembras sanas (C-EXTRACTO).
- La administración de DHEA induce un aumento en el tamaño de los islotes de Langerhans pero disminuye su número.
- El extracto de *Bauhinia sp*. incremento el área de los islotes de Langerhans en hembras androgénicas a dosis baja (DHEA-E1) y en hembras sanas a dosis intermedia (C-EXTRACTO).
- El extracto de *Bauhinia sp*. reduce el estado inflamatorio causado por el hiperandrogenismo y que fue observado a través de reducción de los niveles de ácido siálico.
- No hubo señal de citotoxicidad en los órganos estudiados por parte del extracto de *Bauhinia sp*.
- Los efectos del extracto acuoso de *Bauhinia sp*. permiten considerarlo como un posible tratamiento farmacológico para contrarrestar los desórdenes metabólicos, endocrinos e inflamatorios en condiciones de hiperandrogenismo.

BIBLIOGRAFIA CITADA

Acosta García, E. (2012). Obesidad, tejido adiposo y resistencia. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 46* (2), 183-94.

Alade, G. O. (2009). Acute and oral subacute toxicity of methanolic extract of *Bauhinia monandra* leaf in rats. . *African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 3*(7), 354-358.

Almanza Pérez, J. C., Blancas Flores, G., García Macedo, R., Alarcón Aguilar, F., & Cruz, M. (2008). Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gaceta Médica de México, 144*(6), 535-542.

Almeida, E. R., Guedes, M. C., Albuquerque, J. F., & Xavier, H. (2006). Hypoglycemic effect of *Bauhinia cheilandra* in rats. *Fitoterapia, 77*(1), 276–278.

Alonso Castro, A. J. (2012). *Evaluación y cacterizacion de los efectos citotóxicos y antitumoral de la Kaempferitrina (Tesis doctoral).* Universidad Aútonoma de México, México,D.F.

Álvarez Álvarez, A., Díaz Díaz, E., Castells Martínez, E. M., Huguez Hernandorena, B., & González Suárez, R. M. (2002). Glucemia, insulinemia y secreción de insulina en ratas hembras prepúberes hiperandrogenizadas e hiperestrogenizadas. *Revista Cubana de Endocrinología, 13*(3), 185-92.

Balamurugan, G., & Muralidharan, P. (2010). Antiobesity effect of *Bauhinia variegata bark* extract on female rats fed on hypercaloric diet. *Journal of the Bangladesh Pharmacological Society, 5*(1), 8-12.

Barbany , M., & Foz, M. (2002). Obesidad: concepto, clasificación y diagnóstico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 25*(1), 7-16.

Barreto Silva, F. R., Szpoganicz, B., Pizzolatti, M. G., Vieira Willrich, M. A., & de Sousa, E. (2002). Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology, 83*(1), 33-37.

Barrios de Tomasi, J., Barrios de Tomasi, E., & Vergara Galicia, J. (2013). Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 44*(3), 8-18.

Baudrand B., R., Arteaga U., E., & Moreno G., M. (2010). Tejido graso como modulador endrino: cambios hormonales asociados a la obesidad. *Revista Medica de Chile, 138*(1), 1294-1301.

Bellini, A., Filmann, A., Giacomino, V., Parada, C., Tenorio, O., & Wainstein, M. (2012). Obesidad: su impacto social y económico. *Curso Anual Auditoria Médica Hospital Alemán*, 8-19. Obtenido de http://www.auditoriamedicahoy.com.ar/biblioteca/Obesidad%20su%20impacto%20social%20y%20econ%C3%B3mico.pdf

Botella Llusiá, J. (1998). Leptina: su importancia en la reproducción. 9-22. Obtenido de http://docplayer.es/5479710-Leptina-su-importancia-en-la-reproduccion.html

Boucher, B. J., Ewen, S. W., & Stowers, J. M. (1994). Betel nut (*Areca catechu*) consumption and the induction of glucose intolerance in adult CD1 mice and in their F1 and F2 offspring. *Diabetologia, 37*(1), 49-55.

Browning, L. J. (2004). Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *International Journal of Obesity, 28* (1), 1004–1010.

Brzechffa, P. R., Jakimiuk, A. J., Agarwal, S. K., Weitsman, S. R., Buyalos, R. P., & Magoffin, D. A. (1996). Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Cbmcal Endocrinology and Metabolism, 81*(11), 4166-4169.

Caldwell, A. S. (2014). Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hypemouse models. *Endocrinology, 155*(8), 3146–3159.

Cárdenas Ruiz, E. A. (2008). *Química y evaluación del efecto hipoglicemiante de própolis en ratones diabéticos inducidos con aloxano (Tesis de Grado).* Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Carvajal Carvajal, C. (2015.). Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia . *Medicina Legal de Costa Rica, 32* (2), 1-5.

Castelo Branco, C. P. (2005). Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia, 32*(6), 244-56.

Chang, C. J., Tzeng, T. F., Liou, S. S., Chang, Y. S., & Liu, I. M. (2010). Kaempferol regulates the lipid profile in high fat diet fed rats through an increase in hepatic PPARα levels. *Planta Medica, 77*(1), *1876 - 1882*.

Cipriani Thorne, E., & Quintanilla, A. (2010). Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Revista Medica Herediana, 21*(1), 160-170.

Coleman, D. L., Leiter, E. H., & Schwizer, R. W. (1982). Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes, 31*(1), 830-833.

Considine, V. R., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriazunas, A., Stephens, T. M., Nyce, M. R., Ohannesian, O. J., Marco, C. C., Macfee, L. J., Bahuer, T. L. & Caro, J. F. (1996). Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *The New England Journal Of Medicine, 334*(5), 292-295.

Cóppola, F., Nader, J., & Aguirre, R. (2005). Síndrome de insuficiencia androgénica en la mujer. *Revista Médica del Uruguay, 21*(1), 174-185.

Crespo Herrera, S. (2009). Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Revista Científica Ciencia Médica*, *12*(2), 23-5.

Cubillos, V., López, C., & Alberdi, A. (2008). Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de páncreas en perros diabéticos inducidos con aloxano. *Journal of Natural Product and Plant Resources, 40*(1), 169-177.

da Cunha , A. M., Menon, S., Menon, R., Couto, A. G., Burguer, C., & Biavatti, M. W. (2010). Hypoglycemic activity of dried extracts of *Bauhinia forficata* Link. *Phytomedicine, 17*(1), 37–41.

da Silva, K. L., & Cechinel Filho, V. (2002). Plantas do gênero bauhinia: composição química e potencial farmacológico. *Química Nova, 25*(3), 449-454.

da Silva, T. A., Lemes, R. M., Freire Oliveira, C. J., da Silva Almeida, A., & Lazo Chica, J. E. (2016). Data on morphometric analysis of the pancreatic islets from C57BL/6 and BALB/c mice. *Data in Brief, 8*(1), 1094–1098.

Das, R. K., & Muddeshwar, M. G. (1997). Polymorphonuclear leukocytic sialic acid and sialidase activity obesity. *Indian Journal of Clinical Biochemistry., 12*(2), 114-118.

de los Ríos, C., Gil , H., & Hidalgo , D. (2000). Efecto de *Bauhinia variegata* sobre los niveles de glucosa. *Ciencia, 8*(1), 100-106.

de Sousa Menezes, F., Mattos Minto, A., Siqueira Ruela, H., Machado Kuster, R., Sheridan, H., & Frankish, N. (2007). Hypoglycemic activity of two Brazilian Bauhinia species: *Bauhinia forficata* L. and *Bauhinia monandra* Kurz. *Revista Brasileira de Farmacognosia, 17*(1), 08-13.

de Sousa, E., Zanatta, L., Seifriz, I., Creczynski Pasa, T., Pizzolatti, M. G., Szpoganicz, B., & Barreto Silva, F. R. (2004). Hypoglycemic effect and antioxidant potential of Kaempferol-3,7-O-(r)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* Leaves. *Journal of Natural Products, 67*(1), 829-832.

Diamanti Kandarakis, E., Kouli, C., Tsianate, T., & Bergiele, A. (1998). Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology, 138*(1), 269-274.

Dowling, A. R., Nedorezov, L. B., Qiu, X., Marino, J. S., & Hill, J. W. (2013). Genetic factors modulate the impact of pubertal androgen excess on insulin sensitivity and fertility. *Plos One, 8*(1), 1-11.

Elia, E., Sander, V., Luchetti, C. G., Solano, M. E., Di Girolamo, G., González, C., & Motta, A. B. (2006). The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Molecular Human Reproduction , 12*(8), 475–481.

Engel, I. C., Ferreira, R. A., Cechinel Filho, V., & Meyre Silva, C. (2008). Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Bauhinia forficata* Link (*Fabaceae*). *Brazilian Journal of Pharmacognosy, 18*(2), 258-264.

Escobar Morreale, H. F., Serrano Gotarredona, J., Varela, C., Garcia Robles, R., & Sancho, J. M. (1997). Circulating leptin concentrations in women with hirsutism. *Fertility and sterility , 68*(5), 898-906.

Esteve Ràfols, M. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición, 61*(2), 100-112.

Fernández Morales, D., & Sagot Verdesia, F. (2007). Uso de la metformina en pacientes con el síndrome del ovario poliquístico. *Acta Médica Costarricense, 49* (3), 140-146.

Fudaba Curcio, S., Bocchi Stefan, L. F., Azevedo Randi, B., Dias, M. A., da Silva, R. E., & Caldeira, E. J. (2012). Hypoglycemic effects of an aqueous extract of *Bauhinia forficata* on the salivary glands of diabetic mice. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 25*(3), 493-499.

Galicia , M., & Simal , A. (2002). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 26*(5), 117-127.

Gansler, T. S., Muller, S., & Cleary, M. P. (1985). Chronic administration of Dehydroepiandrosterone reduces pancreatic cell hyperplasia and hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats (421 58). *Proceedings of the Society for Experimetal Biology and Medicine, 180*(1), 155-162.

García García, E., Llata Romero, M., Kaufer Horwitz, M., Tusié Luna, M. T., Calzada León, R., Vázquez Velázquez, V., Barquera Cervera, S., Caballero Romo, A. de J., Orozco, L., Velásquez Fernández, D., Rosas Peralta, M., Barriguete Meléndez, A., Zacarías Castillo, R., Sotelo Morales, J. (2008). La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. *Salud Pública de México, 50*(6), 530-547.

Gómez Corrales, J. D., & Latorre Sierra, G. (2010). Evaluación del paciente obeso. *Medicina & Laboratorio, 16*(1), 355-372.

González Mujica, F., Motta, N., Márquez, A. H., & Capote Zulueta, J. (2003). Effects of *Bauhinia megalandra* aqueous leaf uptake by enterocyte brush border membrane extract on intestinal glucose absorption and vesicles. *Fitoterapia, 74*(1), 84–90.

González Rivas, J. P. (2012). Síndrome metabólico ¿Queda espacio para este concepto? *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 10*(1), 20-27.

González, F., Sreekumaran Nair, K., Daniels, J. K., Basal, E., & Schimke, J. (2012). Hyperandrogenism sensitizes mononuclear cells to promote glucose induced inflammation in lean reproductive age women. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 302*(1), 297–306.

Goodarzi, M. o., Erickson, S., Port, S. C., Jennrich, R. I., & Korenman, S. G. (2005). β cell function: A key pathological determinant in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90*(1), 310–315.

Gutierrez, J. P., Rivera Dommarco, J., Shamah Levy, T., Villalpando Hernández, S., Franco, A., Cuevas Nasu, L., Romero Martínez, M., Hernández Ávila, M. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.Cuernavaca, México: *Instituto Nacional de Salud Pública*, (MX),100-110.

Guven, S., El Bershawi, A., Sonnenberg, G. E., Wilson, C. R., Hoffmann, R. G., Krakower, G. R., & Kissebah, A. H. (1999). Plasma leptin and insulin levels in weight reduced obese women with normal body mass index. *Diabetes, 48*(1), 347-352.

Henmi, H., Endo, T., Nagasawa, K., Hayashi, T., Chida, M., Akutagawa, N., Iwasaki, M., Kitajima, Y., Kiya, T., Nishikawa, A., Manase, M., Kudo, R. (2001). Lysyl oxidase and MMP-2 expression in Dehydroepiandrosterone induced polycystic ovary in rats. *Biology of Reproduction, 64*(1), 157–162.

Hernández Hernández, C. (2011). Interrelación entre diabetes, obesidad y enfermedad periodontal. *Revista Mexicana de Periodontología, 2*(1),7-11.

Holanda Peña, M. S., Suberviola Cañas, B., González Castro, A., Marco Moreno, J. M., &Ugarte Peña, P. (2007). Caso clínico. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutrición Hospitalaria, 22*(1),124-125

Ibáñez Toda, L., & Potau Vilalta, N. (2007). Ovario: estrógenos, gestágenos andrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales, inhibinas y cariotipo. *Endocrinología y Nutrición, 54*(3), 174-81.

Inzucchi, S. E., Maggs, D. G., Spollet, G. R., Page, S. L., Rife, F. S., Walton, W., & Shulman, G. I. (1998). Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine, 338*(1), 867-87.

Kolhe, R., Acharya, R. N., Ashok , B. K., & Ravishank, B. (2014). Chronic toxicity study of stem bark powder of Kanchanara (*Bauhinia variegata* L.) in albino rat. *Indian Journal of Natural Products and Resources, 5*(3), 244-248.

Koti, B. C., Biradar, S. M., Karadi, R. V., Taranalli, A. D., & Benade, V. S. (2009). Effect of *Bauhinia variegata* bark extract on blood glucose level in normal and alloxanised Diabetic rats. *Journal of Natural Remedies, 9*(1), 27 - 34.

Kurtul , N., Akarsu , E., & Aktaran S. (2006). La relación entre los niveles séricos de ácido siálico total y la actividad de la adenosina desaminasa en la obesidad. *Saudi Medical Journal, 27* (2), 170-3.

Lai, H., Jia, X., Yu, Q., Zhang, C., Qiao, J., Guan, Y., & Kang, J. (2014). High fat diet induces significant metabolic disorders in a mouse model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biology of Reproduction, 91* (127), 1-11.

Lee, G. Y., Croop, J. M., & Anderson, E. (1998). Multidrug resistance gene expression correlates with progesterone production in Dehydroepiandrosterone induced polycystic and equine chorionic gonadotropin-stimulated ovaries of prepubertal rats. *Biology og Reproduction, 58*(1), 330-337.

Li, S. Y., Song, Z., Song, M. J., Qin, J. W., Zhao, M. L., & Yang, Z. M. (2016). Impaired receptivity and decidualization in DHEA induced PCOS mice. *Scientific Reports, 6*(1), 1-9.

Liu, S., Navarro, G., & Mauvais Jarvis, F. (2010). Androgen excess produces systemic oxidative stress and predisposes to β cell failure in female mice. *Plos One, 5*(1), 1-7.

Longcope, C. (1986). Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clinics in Endocrinology and Metabolism, 15*(2), 213-228.

López Rivero, L. P., Hernández Marín, I., Pascacio Sarmiento, H., Gordillo Méndez, K., Cadena Alfaro, G. N., & Madrid Zavala, R. M. (2012). Correlación entre insulino resistencia e hiperandrogenismo. *Revista Ginecología y Obstetricia de México, 80*(1), 30-35.

Lovejoy, J. C., Bray, G. A., Bourgeois, M. 0., Macchiavelli, R., . Rood, J. C., Greeson, C., & Partington, C. (1996). Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women.A clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 81*(6), 2198-2203.

Luchetti, C. G., Solano, M. E., Sander, V., Barreiro Arcos, M. L., Gonzalez, C., Di Girolamo, G., Chiocchio, S., Cremaschi, G., & Motta, A. B. (2004). Effects of Dehydroepiandrosterone on ovarian cystogenesis and immune function. *Journal of Reproductive Immunology, 64*(1), 59–74.

Malin, S. K., Kirwan, J. P., Ling Sia, C., & González, F. (2014). Glucose stimulated oxidative stress in mononuclear cells is related to pancreatic β cell dysfunction in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99*(1), 322–329.

Malin, S. k., Kirwan, J. P., Ling Sia, C., & González, F. (2015). Pancreatic β cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: Role of hyperglycemia induced nuclear factor-kB activation and systemic inflammation. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 308*(1), 770-777.

Maliqueo , M., Pérez Bravo , F., Calvillán, M., Piwonka , V., Castillo, T., & Sir Petermann , T. (1999). Relación entre la leptina y la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Medicina Clínica, 113*(14), 526-30.

Mantzoros, C. S., Dunaif, A., & Flier, J. S. (1997). Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82*(6), 1687-1891.

Martínez, N., Cayama, E., Goncalvez, L., Labrador, S., Espino, C., & Pérez, L. (2009). Efecto hipoglucemico de la planta *Bauhinia purpúrea L.,* en ratones euglicémicos. *Comunidad y Salud, 7*(2), 45-51.

Medina, M. C., Souza, L. C., Caperuto, L. C., Anhe, G. F., Amanso, A. M., Teixeira, V. P., Vicente, P. A., Bordin, S., Carpinellia, A., R., Britto, L. R. G., Barbieri, R. L., Borella, M. I., Carvalho, C. R. (2006). Dehydroepiandrosterone increases β cell mass and improves the glucose induced insulin secretion by pancreatic islets from aged rats. *Federation of European Biochemical Societies, 580*(1), 285–290.

Michael Miller, K. K. (2004). *DHEA action is mediated by multiple receptors and metabolites (Tesis doctoral).* Universidad de Louisville, Louisville, Kentucky.

Moreno , M. J., & Martínez, J. A. (2002). El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *ANALES del Sistema Sanitario de Navarra, 25*(1), 29-39.

Morganstern, S., Steelman, G. M., Ling Tai, P., & Sprouse, K. (2008). *Bauhinia*: ¿Una nueva sustancia herbaria para la pérdida de peso? *The Bariatritian, 23*(2), 18-19.

Morganstern, S., Steelman, G. M., Ling Tai, P. (2008). Reporte de seguimiento: importantes cambios continuos en el peso y medidas antropométricas con extensión de prueba abierta en el uso de *Bauhinia Forficata*. *The Bariatritian, 23*(3), 11-14.

Moschos, S., Chan, J. L., & Mantzoros , C. S. (2002). Leptina y reproducción. *Revista Chilena de Obtetricia y Ginecología, 67*(2), 167-169.

Muedas Taipe, G. (2003). *Estudio químico y de actividad antioxidante de la Bauhinia guianensis var. kuntiana Aubl. (Tesis de pregrado).* Pontificia Universidad Catolica del Perú, Lima, Perú.

Murillo, E., Tique, M. M., Ospina, L. F., & Lombo, Ó. (2006). Evaluación preliminar de la actividad hipoglicemiante en ratones diabéticos por aloxano y capacidad antioxidante in vitro de extractos de *Bauhinia kalbreyeri* Harms. *Revista Colombiana De Ciencias Químico Farmacéuticas, 35*(1), 64-80.

O'Meara,, N. M., Blackman, J. D., Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Jaspan, O. B., & Rosenfield, R. L. (1993). Defects in β cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *Journal of Clmical Endocrinology and Metabolism, 76*(5), 1241-1247.

Organización Mundial de la Salud (16 de febrero de 2018) *Obesidad y sobrepeso*. Obtenido de http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Padmaja, T. K., Brahma Naidu, P., Hanuma Kumar, G. E., Ganapathy, S., & Balaji, M. (2014). Antiobesity activity of *Bauhinia purpurea* extract: effect on hormones and lipid profile in high calorie diet induced obese rats. *Advances in Bioscience and Biotechnology, 5*(1), 861-873.

Palomba, S., Falbo, A., Zullo, F., & Orio Jr, F. (2009). Evidence based and potential benefits of metformin in the Polycystic Ovary Syndrome: A comprehensive review. *Endocrine Reviews, 30*(1), 1–50.

Pepato, M. T., Keller, E. H., Baviera, A. M., Kettelhut, I. C., Vendramini, R. C., & Brunetti , I. L. (2002). Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology, 81*(1), 191-197.

Pepato, M. T., Matins Baviera, A., Vendramini, R., & Brunetti, I. L. (2004). Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin induced diabetic rats. *Complementary and Alternative Medicine, 4*(7), 1-7.

Pereira Cunill, J. L., & Astorga Jiménez, R. (2005). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Clínica Española, 205*(3), 175-7.

Pérez Fuentes, A. (2004). *Efecto hipoglucemiante del extracto fluido de Bauhinia candicans en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina* (Tesis de grado). Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Pérez López, F. R. (2003). Andrógenos en la mujer menopáusica. *Medicina Clínica, 120*(1), 31-6.

Perrini, S., Natalicchio, A., Laviola, L., Belsanti, G., Montrone, C., Cignarelli, A. Minielli, V., Grano, M., de Pergola, G. (2004). Dehydroepiandrosterone stimulates glucose uptake in human and murine adipocytes by inducing GLUT1 and GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Diabetes, 53*(1), 41-52.

Pizzi, R., & Fung, L. (2015). Obesidad y mujer. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 75*(4), 221-224.

Rao, Y. K., Fang, S.H., & Tzeng, Y, M. (2008). Antiinflammatory activities of flavonoids and a Triterpene Caffeate Isolated from *Bauhinia variegata*. *Phytotherapy Research, 22*(1), *957–962.*

Reglero, Á., Bravo, I. G., & Fernandéz Martínez, V. (2007). Ácidos siálicos: distribución, metabolismo y función biológica. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 73*(4), 833-871.

Riobó, P., Fernández Bobadilla, B., Kozarcewski, M., & Fernández Moya, J. M. (2003). Obesidad en la mujer. *Nutrición hispitalaria, 18*(5), 233-237.

Rivera, G., Bocanegra, A., Acosta, R. I., De la Garza, M., & Flores, G. (2007). Tratamiento de la obesidad; nuevas perspectivas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 38*(2), 48-56.

Rodríguez Hernández , H., Simental Mendía , L. E., Rodríguez Ramírez , C., & Reyes Romero, M. A. (2013). Obesidad e inflamación: epidemiología, factores de riesgo y marcadores de inflamación. *International Journal of Endocrinology*, *2013*(1), 1-11.

Rodríguez Hierro, F., & Ibáñez Toda, L. (2002). Hiperandrogenismo: diagnóstico. *Anales Españoles de Pediatría, 56*(4), 28-33.

Rojano Rada, J., Storino Farina, M., Serrano López, R. d., Contreras, J., Almonte, L., Agreda, N., & Blanca, E. (2016). Sobrevida de los islotes β pancreáticos y uso de hipoglucemiantes orales: un gran reto para el médico actual. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 14*(1), 5-15.

Rojas Blasco, D. L., Rojas Revilla, J. C., Navas Rodríguez, C. T., & González Rodríguez, D. C. (2013). Correlación entre leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas. *Avances en Ciencias de la Salud, 2*(2), 38- 42.

Rouru, J., Anttila, L., Koskinen, P., & Penttila, T.-A. (1997). Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82*(6), 1697-1700.

Rozza, A. I., Cesar, D. A., Pieroni, L. G., Saldanha, L. L., Dokkedal, A. L., de Faria, M., Souza Brito, A. R. M., Vilegas, W., Takahira, R. K., Pellizzon, C. H. (2015). Antiulcerogenic activity and toxicity of *Bauhinia holophylla* hydroalcoholic extract. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*(1), 1-9.

Saint Marc, T., & Touraine, J. L. (1999). Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *Transplantation and Clinical Immunology, 13*(8), 1000-1002.

Salaverría de Sanz, N., Palmucci, G., Suniaga de Daza, M., & Velásquez, E. (2012). Tratamiento con antihiperglucemiantes orales: clasificación, propiedades, combinaciones, indicaciones, contraindicaciones y eventos adversos. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 10*(1), 58-64.

Sander, V., Luchetti, C. G., Solano, M. E., Elia, E., Di Girolamo, G., Gonzalez, C., & Motta, A. B. (2006). Role of the N, N0-dimethylbiguanide metformin in the treatment of female prepuberal BALB/c mice hyperandrogenized with dehydroepiandrosterone. *Society for Reproduction and Fertility, 131*(1), 591–602.

Shreedhara, C. S., Vaidya, V. P., Vagdevi, H. M., Latha, K. P., Muralikrishna, K. S., & Krupanidhi, A. M. (2009). Screening of *Bauhinia purpurea* Linn. for analgesic and anti-inflammatory activities. *Indian Journal of Pharmacology, 41*(2), 75-79.

Solanki , N. D., & Bhavsar , S. K. (2014). Toxicological evaluation of the aqueous fraction of *ficus racemosa* and *Bauhinia variegate Bark* in Rats. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research, 6*(4), 80-85.

Solano, M. E., Sander, V., Wald, M. R., & Motta, A. B. (2008). Dehydroepiandrosterone and metformin regulate proliferation of murine T lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology, 153*(1), 289–296.

Solano, M. E. (2010). *Mecanismos moleculares involucrados en la activación de linfocitos T y su relación con procesos de androgenización incrementada (Tesis doctoral).* Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias, Buenos Aires, Argentina.

Solano, M. E., Sander, V. A., Ho, H., Motta, A. B., & Arcka, P. C. (2011). Systemic inflammation, cellular influx and up-regulation of ovarian VCAM-1 expression in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Reproductive Immunology, 92*(1), 33– 44.

Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., & Gerich, J. c. (1995). Etabolic effects of metformin in non insulin dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine, 333*(9), 550-554.

Toloza Zambrano, P., Avello, M., & Fernández, P. (2015). Determinación de rutina y trigonelina en extractos de hojas de *Bauhinia forficata* subsp. *pruinosa* y evaluación del efecto hipoglicemiante en humanos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas , 14* (1), 21 - 32.

Torres Colín, R., Duno de Stefano, R., & Can, L. L. (2009). El género Bauhinia (*Fabaceae, Caesalpinioideae*, *Cercideae*) en la península de Yucatán (México, Belice y Guatemala). *Revista Mexicana de Biodiversidad, 80*(1), 293- 301.

Urquizo Robalino, F. P. (2012). *Comparación del efecto adelgazante de las hojas de pata de vaca (Bauhinia sp.) en extracto hidroalcohólico, medicamento homeopático y microdosis en personas con sobrepeso.* Tesis de pregrado, Escuela Politecnica Superior del Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

Veras, K., Natali Almeida, F., Tadeu Nachbar, R., de Jesus, D. S., Camporez , J. P., Carpinelli, A. R., Goedecke, J. H. & de Oliveira Carvalho, C. R. (2014). DHEA supplementation in ovariectomized rats reduces impaired glucose stimulated insulin secretion induced by a high fat diet. *FEBS Open Bio, 4*(1), 141–146.

Vicennati, V., Gambineri, A., Calzoni, F., Casimirri, F., Macor, C., Vettor, R., & Pasquali, R. (1998). Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism, 47*(8), 988-992.

Vijay Kumar, M. M., Eswarappa , B., & Yadav , D. V. (2014). An investigation on anti-inflammatory potency on various extracts of stem bark of *Bauhinia variegata* Linn., by carrageenen induced paw edema method. *Journal of Natural Product and Plant Resources, 4*(3), 52-57.

Volpato, G. T., Damascenoa, D. C., Rudgea, M. V., Padovani, C. R., & Calderon, I. M. (2008). Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology, 116*(1), 131–137.

Walters, K. A., Allan, C., & Handelsman, D. J. (2012). Rodent models for human polycystic ovary syndrome. *Biology of Reproduction, 86*(5), 1–12.

Ward, R. C., Costoff, A., & Mahesh, V. B. (1978). The induction of Polycystic Ovaries in mature cycling rats by the administration of Dehydroepiandrosterone (DHA). *Biology of Reproduction, 18*(1), 614-623.

Yerlikaya, F. H., Toker, A., Çiçekler, H., & Arıbaş, A. (2014). The association of total sialic acid and malondialdehyde levels with metabolic and anthropometric variables in obesity. *Biotechnic & Histochemistry, 90*(1), 31–37.

Zakaria, Z. A., Wen, L. Y., Abdul Rahman, N. I., Abdul Ayub, A., Roslan Sulaiman, M., & Kumar Gopalan, H. (2007). Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic properties of the aqueous extract of *Bauhinia purpurea* leaves in experimental animals. *Medical Principles and Practice, 16*(1), 443–449.

Zárate, A., Basurto Acevedo, L., & Saucedo García, R. P. (2001). La obesidad: Conceptos actuales. *Revista de la Facultad de Medicina, 44*(2), 66-70.