

LAS FLORES DE *HIBISCUS SABDARIFFA* Y SUS BENEFICIOS A LA SALUD: UNA REVISIÓN DE SUS EFECTOS CARDIOMETABÓLICOS Y LA RELACIÓN CON SU COMPOSICIÓN DE ANTOCIANINAS

L.N. Benjamín Ruedas del Real¹, D. en C. Marisol Galván Valencia², D. en C. Alberto Rafael Cervantes Villagrana³, D. en C. Irma Elizabeth González Curiel⁴

Resumen—Algunos fitoquímicos son tóxicos para otros organismos, siendo éste un mecanismo de defensa contra factores estresores del medio ambiente. La hipótesis de la xenohormesis establece que dosis bajas de estas moléculas activan vías de señalización celular adaptativas que mejoran la salud. Reportes científicos señalan propiedades de las antocianinas de *Hibiscus sabdariffa* (HS) para tratar inflamación, hiperglucemia, hipertensión e hiperlipidemia, todos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Esta revisión expone resultados en modelos celulares y animales, y estudios clínicos sobre las propiedades funcionales de las antocianinas de HS. La poca cantidad de estos compuestos en la planta hace que el consumo en la dieta de los humanos sea bajo, y su biodisponibilidad limitada. En la revisión se abordan procedimientos de extracción y enriquecimiento; así como estrategias para mejorar su estabilidad y biodisponibilidad. Finalmente se mencionan propuestas de formulaciones a base de extractos de HS en sistemas micro y nanoparticulados.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, tratamiento, *Hibiscus sabdariffa*, antocianinas

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos provocadas en su mayoría por factores típicos de la vida moderna o del estilo de vida “occidentalizado” como el tabaquismo, la obesidad, la inactividad física, el consumo nocivo de alcohol; además del alto consumo de glucosa, grasas saturadas y colesterol en la dieta; y comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes y la hiperlipidemia. Datos estadísticos recabados por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017) indican que a) las ECV son la causa número uno de muerte a nivel mundial. En el año 2015, un estimado de 17.7 millones de personas murieron a causa de alguna ECV, lo que representó el 31% de todas las muertes a nivel global. De estas muertes, 7.4 millones de personas falleció debido a enfermedades de las arterias coronarias y 6.7 millones por ataque al corazón; b) de los 17 millones de muertes prematuras (menores de 70 años) ocurridas en 2015 por enfermedades no transmisibles, el 82% ocurrieron en países de bajo y mediano ingreso y en el 37% de los casos la causa fue alguna ECV. c) la mayoría de las ECV se pueden prevenir cambiando ciertos aspectos conductuales que disminuyan los factores de riesgo tales como el consumo de tabaco, la dieta no saludable, la obesidad, el sedentarismo y el uso nocivo del alcohol; d) las personas con alguna ECV o que presenten alto riesgo cardiovascular debido a factores como hipertensión, diabetes, o hiperlipidemia necesitan una detección y tratamiento precoz mediante asesoramiento y medicación, según proceda; e) se estima para el año 2020 un aumento del 15-20% en las muertes por ECV por lo que seguirá siendo la principal causa de muerte a nivel global. Los cambios demográficos explican la explosión de casos de ECV, el aumento de la población y la esperanza de vida favorece que un número mayor de personas envejezcan lo suficiente para desarrollar ECV.

A nivel nacional el comportamiento epidemiológico es muy similar. De acuerdo a la información publicada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2015 en México la cifra de defunciones fue de 655,688 personas ocupando el primer lugar como causa de muerte las enfermedades del corazón y las enfermedades isquémicas del corazón con 128,731 y 88,144 respectivamente, lo que en conjunto representó el 33.07 % del total de muertes en ese año. La cardiopatía afecta sobre todo a los hombres de mediana y avanzada edad y su mortalidad es 20% más alta que en las mujeres. Datos alarmantes indican que en México el 19% de la población entre 30 a 69 años mueren de ECV, hay más de 17 millones de hipertensos, 14 millones de dislipidémicos, 6 millones de diabéticos, 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y 15 millones con grados variables de tabaquismo (INEGI, 2015).

¹ Benjamín Ruedas del Real. Licenciado en Nutrición, Estudiante de Posgrado en la Maestría en Ciencias Biomédicas en la Universidad Autónoma de Zacatecas. benjiruedas@gmail.com

² Marisol Galván Valencia. Doctora en Ciencias, Responsable y Docente Investigador de la Maestría en Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. gavm001144@uaz.edu.mx (**autor correspondiente**)

³ Alberto Rafael Cervantes Villagrana. Doctor en Ciencias, Docente Investigador en la Maestría en Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. postnecrum1@hotmail.com

⁴ Irma Elizabeth González Curiel. Doctora en Ciencias, Docente Investigador en la Maestría en Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. irmaglez2402@hotmail.com

El tratamiento farmacológico para las dislipidemias consiste de estatinas, inhibidores competitivos de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) la cual cataliza la etapa limitante en la biosíntesis del colesterol hepático. La disminución del nivel de colesterol intracelular induce activación de las proteínas reguladoras SREBP (del inglés sterol regulatory elements-binding proteins) que activan la transcripción de una serie de genes relevantes para la homeostasis de esteroides entre ellos el del receptor de LDL (LDLR) dando como resultado la disminución de LDL circulante (Dias et al, 2018). También se emplean los fibratos, compuestos que inducen la proliferación de diversos organelos celulares (principalmente peroxisomas) en los hepatocitos incrementando su actividad enzimática a través de la activación de receptores nucleares como PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, por sus siglas en inglés) y NR1C1 implicados en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo energético, especialmente en el catabolismo de los ácidos grasos, lo cual conduce a la disminución de la síntesis de triglicéridos, menor producción y permanencia en circulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), acelerando su transformación en LDL, que en conjunto con el aumento en la expresión de apolipoproteínas I y II y transportadores de colesterol como CLA-1 y ABCA1 incrementan las concentraciones plasmáticas de HDL, es decir, el transporte inverso del colesterol (Tenenbaum y Fisman, 2012). Aunque en general estos fármacos reducen el riesgo de los ECV existen algunas limitaciones en su uso como la resistencia a su efecto que se observa en algunos pacientes a pesar de tomar la máxima dosis segura, además de los efectos adversos reportados como miopatías, daño hepático y renal, e incluso recientemente se está investigando un efecto inesperado de las estatinas que al disminuir el colesterol LDL incrementan el riesgo de diabetes (Licata et al, 2018). De ahí la importancia de continuar en la búsqueda de alternativas terapéuticas, particularmente aquellas basadas en productos naturales.

La teoría de la xenohormesis establece que muchos de los fitoquímicos cuya síntesis es inducida por estresores medioambientales proporcionan efectos benéficos para la salud de los consumidores (animales o humanos) al promover a través de diversas vías de señalización una respuesta al estrés moderado (Howitz y Sinclair, 2008; de Medina, 2017; Kim et al, 2018). Este es el caso de las antocianinas, compuestos polifenólicos que proporcionan el color rojo o azul a frutas, flores y hojas, y a los que se le atribuyen beneficios para la salud, particularmente en el tratamiento de los factores de riesgo para ECV (Pojer et al, 2013). Una fuente natural de estas moléculas son las flores de *Hibiscus Sabdariffa* (HS) las cuales han sido poco estudiada (Guardiola, 2014). En este trabajo se exponen los resultados publicados que evidencian las propiedades funcionales de las antocianinas de HS en sistemas in vitro e in vivo, así como los retos y el estado del arte en este campo del conocimiento.

Descripción del Método

Para la presente revisión se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas ACS, Science Direct, PubMed y EBSCO de la literatura científica publicada en los últimos 10 años e indexada en el Journal Citation Report (JCR), empleando como términos de búsqueda: *Hibiscus Sabdariffa*, antocianinas, ECV, metabolismo, estudios in vitro, modelos experimentales y ensayos clínicos. De un universo de 3,020 publicaciones se seleccionaron por su relevancia 34 artículos los cuales fueron agrupado en subtemas.

Comentarios Finales

Efectos biológicos de HS

Factores de riesgo para la ECV como la obesidad abdominal, hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, en la actualidad se tratan mediante cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Sin embargo, la gran mayoría de las veces es difícil mantener por tiempos prolongados esos cambios en nuestra vida y por su parte los fármacos anti-obesidad, hipoglucémicos y anti-colesterolémicos son ineficientes y presentan efectos coaterales importantes, sobre todo cuando se consumen por periodos de tiempo prolongados. Dentro de las estrategias nutricionales utilizadas para disminuir el riesgo de padecer ECV está el consumo de productos naturales con actividad antioxidante. Las antocianinas son compuestos polifenólicos que corresponden a las formas glicosiladas de las 31 formas monoméricas de las antocianinas hasta ahora identificadas, las cuales se consideran eficaces nutraceuticos y fitoquímicos medicinales para la prevención de enfermedades asociadas al estrés oxidativo (Khoo, 2017). Muchos son los beneficios para la salud que se han reportado para las antocianinas: en ECV, diabetes, salud visual, anti-obesidad, antimicrobial, anticancerígeno, anti-envejecimiento y neurodegeneración. Varios son los mecanismos de acción investigados para estas moléculas, los cuales involucran la activación simultanea de vías directas e indirectas de neutralización de radicales libres, regulación de vías apoptóticas y de proliferación celular, así como la regulación de moléculas mediadoras de la inflamación y la trombogénesis, y la reducción de biomarcadores del metabolismo de los lípidos (Thompson et al, 2016). Algunos estudios reportados dan evidencia de estos efectos, y en ellos se han empleado principalmente extractos acuosos y alcohólicos de la flor de HS. Chou et al. en el 2016 demuestran los efectos de HS sobre el proceso inflamatorio resultado de la infección de las vías urinarias, el extracto de HS suprimió la producción

en suero de IL-1 β inducida por LPS, inhibiendo la transcripción de genes inflamatorios como IL-6, IL-22, Cxcl2, Ccl12, Cox2 y iNos2, además suprimió la activación NF- κ B inducida por LPS y la infiltración de células inflamatorias en el riñón. Las hojas de HS contienen además quercitina, kaempferol y ácido clorogénico para los cuales se ha demostrado *in vitro* efectos antiinflamatorios (Zhen et al., 2016). Dentro de las antocianinas presentes en los extractos de HS la delphinidina y la cianidina, en modelos *in vitro* pueden suprimir la expresión de los mediadores de la inflamación como la ciclooxigenasa (COX-2) y prostaglandinas (PG) E₂ (Sogo et al., 2015). Por otro lado, el tratamiento con una fracción de HS obtenida en acetato de etilo mostró efectos antidiabéticos, tales como la reducción de los niveles de glucosa y mejoró la tolerancia a la misma en ratones diabéticos inducidos con streptozocin (STZ) (Seung et al., 2018). De igual manera un extracto acuoso de HS suplementado a ratas diabéticas inducidas (STZ) mostró resultados positivos en cuanto a la disminución de glucosa en sangre y al aumento de la insulina en suero, así como una protección a las estructuras del hígado (Nazratun Nafizah et al., 2017). Los resultados de otro estudio en ratones diabéticos muestran resultados favorables en cuanto a la disminución de glucosa en sangre, hemoglobina glicosilada A1c, el nivel de glucógeno hepático y el incremento de la insulina en suero, de la administración de un extracto de HS en conjunto con un producto fermentado de leche. (Su et al, 2018). Se reporta también que un extracto de polifenoles de HS mejora las señales de resistencia a la insulina y la transición de epitelio a mesénquima, ambas implicadas en la nefropatía diabética (Tessa et al, 2012; Yang et al., 2013). La obesidad causa estrés oxidativo, lo cual conduce al incremento en la expresión del gen Nox2 y en el nivel de 8-isoprostano, así como un decremento en la actividad de los antioxidantes endógenos SOD y GSH. En el trabajo de Si et al. (2017) la administración de un extracto de HS mostró efecto cardioprotector en un modelo experimental de rata obesa con infarto al miocardio, se reportó mejora de la función cardíaca, reducción de la hipertrofia de miocitos y la fibrosis cardíaca, además de atenuar el estrés oxidativo. También Serban et al en el 2015 reportan para un ensayo clínico que con dosis de 1 a 1000 mg/kg/día disminuye la presión sanguínea sin que se tenga evidencia de toxicidad hepática o renal.

La reseña de estudios antes mencionados señalan el efecto positivo de los extractos de HS sobre los factores de riesgo para la ECV, una serie de estudios en diversos sistemas *in vitro*, modelos experimentales animales, y ensayos clínicos, dan cuenta de los avances más recientes y se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Actividad biológica de extractos crudos de HS en estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos

| <i>Método de extracción</i> | <i>Modelo experimental</i> | <i>Dosis y tiempo del tratamiento</i> | <i>Resultados</i> | <i>Ref.</i> |
|--|---|---|---|-----------------------|
| Extrato acuoso con los cálices | Hepatocarcinoma humano (HepG-2) Células epiteliales de carcinoma colorectal (Caco-2) Células humanas de carcinoma de colon (HCT8) Células epiteliales de adenocarcinoma de pulmón (A549) | 5 a 800 μ g mL ⁻¹ de extracto purificado y no purificado de antocianinas Incubación por 24h | Ambos extractos mostraron efectos citoprotectores en las líneas celulares utilizadas | Maciel et al., 2018 |
| Extractos metanólico y en diclorometano de las hojas | Células HL-60 Neutrófilos equinos | 1, 10 y 20 μ g/mL | Extracto metanólico más eficaz para inhibir la producción intracelular de ROS. El extracto en diclorometano más eficaz para inhibir la concentración extracelular de ROS | Kapepula et al., 2017 |
| Extracto etanólico de las flores secas | Células HepG2 | 2.5 a 160 μ g/mL de extracto de delphinidina 3-O-sambubiosido (D3S) por 24h | D3S suprime la peroxidación intracelular inducida y generación de ROS, al recuperar el nivel de GSH disminuye el potencial de membrana mitocondrial (MMP) y la peroxidación de lípidos de membrana mitocondrial, disminuyendo | Xu et al., 2017 |

| | | | | |
|---|--|---|---|-------------------------|
| | | | así el estrés oxidativo en las células HepG2. | |
| Extracto acuoso de las flores | Ratones macho | Leche descremada en polvo con 0.1, 0.2, 0.3% del extracto y 0.2 g/L de cultivos para fermento por 8 semanas | El extracto de HS mejoró la tensión arterial, pH, conteo bacteriano, capacidad de retención de agua, aceptación de la leche fermentada, así como la hipoglucemia e hipolipidemia. | Su et al., 2018 |
| Extracto acuoso de cálices secos | Rata Sprague Dawley de 7-8 semanas (250-300 g) | 100 mg/kg de extracto de HS por 4 semanas | El extracto de HS fue efectivo para mejorar la función cardíaca, reduciendo la hipertrofia del miocito y la fibrosis cardíaca, así como atenuando el estrés oxidativo | Si et al., 2017 |
| Extracto acuoso de las flores | Hamster machos de 8 semanas (120 g) | Grupos: control, dieta alta en grasa más 25, 50 o 100 mg del extracto de HS o suplemento de antocianinas por día, por 10 semanas | El extracto de HS mejoró el nivel de los marcadores bioquímicos del metabolismo en suero y reducción de la acumulación de grasa en hígado | Huang et al., 2015 |
| Infusión de un preparado comercial de cálices secos | Estudio clínico de casos y controles. 43 adultos: 6 hombres y 37 mujeres (30-60 años) con dislipidemia poligénica | Gpo. Tx 2 tazas de infusión (2 g del pulverizado disuelto en 240 ml de agua hervida) entre comidas por 12 semanas. Grupo control 2 tazas de infusión de té negro, a misma dosis entre comidas por 12 semanas | Algunos sujetos no se adhirieron a las recomendaciones de dieta y ejercicio por lo que el té de HS no tuvo efecto en todos los sujetos. Triglicéridos y LDL-C redujeron significativamente en el grupo tratado respecto al que consumió el té negro. | Hajifaraji et al., 2015 |
| Cálices secos pulverizados | Ensayo clínico de casos y controles, doble ciego 40 pacientes 20 grupo placebo 20 grupo tratado Mayores de 18 años Diagnóstico de síndrome metabólico | 500 mg/día de extracto pulverizado de HS por 4 semanas | El consumo diario de 500 mg de polvo de HS disminuyó la presión sistólica y los niveles de triglicéridos en suero | Asgary et al., 2016 |
| Infusión de HS | Ensayo clínico en 48 participantes con hipercolesterolemia (17 hombres, 31 mujeres) | Infusión con 3 g de HS diluido en 240 mL de agua hirviendo, dos veces al día (mañana y tarde) entre comidas principales por 30 días | Resultados positivos del consumo de infusión de HS sobre los niveles de triglicéridos pero resultados adversos en el colesterol HDL | Jeenduang et al., 2017 |

Biodisponibilidad de las antocianinas y su relación con el método de extracción y su formulación

HS es una de las plantas con mayor contenido en antocianinas, siendo la delfinidina-3-O-sambubiósido y la cianidina-3-O-sambubiósido los más abundantes, más de 2.5g/100g de masa seca. Recientemente se reportaron nuevas derivados de antocianinas con tres o más azúcares (Grajeda-Iglesias et al., 2016). Sin embargo, los tratamientos térmicos y cambio de pH, la presencia de otros compuestos y metales afectan la estabilidad de las mismas causando co-pigmetación, formación de complejos metálicos, desprotonación, deshidratación, e isomerización de las antocianinas monoméricas para polimerizar, resultando en colorantes de baja calidad y pérdida de sus propiedades biológicas. De igual manera los periodos prolongados de almacenamiento a diferentes temperatura afectan el contenido de las 2 principales antocianinas, después de 60 días a 4°C se pierde el 11% de delfinidina y 17% de cianidina, en cambio a 37°C en el mismo periodo se pierde el 99% de delfinidina y 98% de cianidina (Sinela et al., 2017). Después del consumo oral, las antocianinas están expuestas a diferentes condiciones en el tracto GI, por ello su biodisponibilidad parece ser menor que el de otros flavonoides, con un tmax en plasma entre 0.75-4h y una Cmax en el orden de los nM o ng, un tiempo de eliminación de 1.5-3h y excreción urinaria baja, menos del 0.1% de la dosis ingerida. Los factores que pudieran contribuir a la baja biodisponibilidad son: las concentraciones del compuesto original y sus metabolitos por debajo de los límites de detección de los métodos, las formas de la antocininas (carbinol o chalcona) a pH neutro no se detectan o no están libres en plasma u orina, las diferencias de hidrofobicidad de las antocianinas debido al grado de glicosilación y sustituyentes, hidrólisis de azúcares en intestino debido a la microflora (mayor para glucosa, moderado para galactosa y mínima para xylosa y arabinosa). La acilación y mayor glicosilación le confiere mayor resistencia al metabolismo. Adicionalmente la matriz del alimento consumido afecta la absorción y capacidad antioxidante de las antocianinas (Pojer et al., 2013). Los pigmentos antocianinas son rojos en condiciones ácidas y de azul a púrpura en condiciones alcalinas (aunque como se mencionó estos últimos son altamente inestables), para su extracción principalmente se emplea agua (sobretodo acidificada) o soluciones hidroalcohólicas, particularmente el aglicona es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos pero no en los apolares (Khoo et al., 2016). Con la finalidad de preservar su estructura y propiedades biológicas, en últimas fechas se ha propuesto el uso ya sea de micropartículas o nanopartículas para el transporte de fármacos u otros compuestos dentro de los organismos y estos mantengan una biodisponibilidad alta, ya que al encapsular este tipo de compuestos se evitan las susceptibilidades de efectos externos como pueden ser las condiciones de procesado de alimentos y su propia inestabilidad química, pH, temperatura, luz, oxígeno, etc. Varios son los sistemas de transporte propuestos entre las que se encuentran las mezclas de carboximetil celulosa, proteína de suero de leche, pectinas, levaduras y la solidificación iónica, todos ellos han reportado buenos resultados (de Moura et al., 2018; Nguyen et al., 2018; Serrano-Cruz et al., 2013)

Conclusiones

Un consumo regular de HS presupone una mejora al estado de salud en general, ya que las propiedades antioxidantes presentadas por las antocianinas en esta planta han sido ampliamente descritas. Sin embargo, se presentan problemas marcados en cuanto a la biodisponibilidad de HS en modelos animales y seres humanos que impide observar y controlar los efectos biológicos que en sistemas in vitro han sido documentados. Los problemas más marcados son los relacionados a la gran sensibilidad de las antocianinas a la temperatura, luz, pH, oxígeno y periodos prolongados de almacenamiento. Por esta razón es que se busca formular a estos compuestos, para que logren mantener una biodisponibilidad adecuada y poder conservar sus propiedades terapéuticas que permitan su uso comercial como complementos del tratamiento farmacológico para enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo.

Referencias

- Asgary S., Soltani R., Zolghadr M., Keshvari M., and Sarrafzadegan N. "Evaluation of the effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) on oxidative stress and serum levels of lipids, insulin and hs-CRP in adult patients with metabolic syndrome: A double-blind placebo-controlled clinical trial". *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. Vol 13, No. 2, 2016
- Berling C.S.R., Germer C.L., Alvim S.P.M., and Hubinger M.D. "Encapsulating anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* L. calyces by ionic gelation: Pigment stability during storage of microparticles". *Food Chemistry*. Vol. 241, 2018
- Chou S.T., Lo H.Y., Li C.C., Cheng L.C., Chou P.C., Lee Y. C., and Hsiang C.Y. "Exploring the effect and mechanism of *Hibiscus sabdariffa* on urinary tract infection and experimental renal inflammation". *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 194, 2016
- de Medina, P. "Xenohormesis in early life: New avenues of research to explore anti-aging strategies through the maternal diet". *Medical Hypotheses*. Vol 109, 2017
- de Moura S.C., Berling C.L., Germer S.P.M., Alvim I.D., and Hubinger, MD. "Encapsulating anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* L. calyces by ionic gelation: Pigment stability during storage of microparticles". *Food Chemistry*. Vol 241, 2018
- Dias S., Paredes S., and Ribeiro L. "Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: focus on adipose tissue". *International Journal of Endocrinology*. Vol. 2018, 2018
- Guardiola S., and Mach N. "Potencial terapéutico del *Hibiscus sabdariffa*: Una revisión de las evidencias científicas". *Endocrinología and Nutrición*. Vol. 61, No.5, 2014
- Grajeda-Iglesias C., Figueroa-Espinoza M. C., Barouh N., Bará B., Fernandes A., De Freitas V., and Salas E. "Isolation and Characterization of

Anthocyanins from Hibiscus sabdariffa Flowers". *Journal of Natural Products*. Vol. 79, No. 7, 2016

Hajifaraji M., Matlabi M., Ahmadzadeh-Sani F., Mehrabi T., Salem M.R., Hajimehdipour H., Hasanzadesh A., and Roghani K. "Effects of aqueous extracts from the dried calyx of sour tea (Hibiscus sabdariffa Linn.) On polygenic dyslipidemia: A randomized clinical trial". *Avicenna Journal of Phytomedicine*. Vol. 5, No. 1, 2015

Howitz K.T. and Sinclair D.A. "Xenohormesis:sensing the chemical cues of other species". *Cell*. Vol. 123, 2008

Huang T.W., Chang C.L., Kao E.S., and Lin J. H. "Effect of hibiscus sabdariffa extract on high fat diet-induced obesity and liver damage in hamsters". *Food and Nutrition Research*. Vol. 59, 2015

Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. *Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática*. Consultado el 6 de Octubre de 2017. Página electrónica www.inegi.com

Jeenduang N., Sangkaew B., Chantaracha P., Chanchareonsri S., Plyduang T., Thitdee W., and Pitumanon W. "APOE and CETP TaqIB polymorphisms influence metabolic responses to Hibiscus sabdariffa L. and Gynostemma pentaphyllum Makino tea consumption in hypercholesterolemic subjects". *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 26, No. 2, 2017

Kapepula P.M., Kabamba Ngombe N., Tshisekedi Tshibangu P., Tsumbu C., Franck T., Mouithys-Mickalad A., and Frédéric M. "Comparison of metabolic profiles and bioactivities of the leaves of three edible Congolese Hibiscus species". *Natural Product Research*. Vol. 31, No. 24, 2017

Khoo H.E., Azlan A., Teng Tang S., and Lim S.M. "Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceuticals Chou S.T., Lo H.Y., Li C.C., Cheng L.C., Chou P.C., Lee, Y.C., and Hsiang C.Y. "Exploring the effect and mechanism of Hibiscus sabdariffa on urinary tract infection and experimental renal inflammation". *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 194, 2016

Kim S.A., Lee Y.M., Choi J.Y., Jacobs D.R., and Lee D.H. (2018). "Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures". *Environmental Pollution*, Vol 233, 2018.

Licata A, Giammanco A, Minissale M.G., Pagano S., Petta S., Averna M. "Liver and Statins: A Critical Appraisal of the Evidence. *Current Medicinal Chemistry*. [Epub ahead of print], 2018

Maciel L.G., do Carmo M.A.V., Azevedo L., Daguier H., Molognoni L., de Almeida M.M., and Rosso N.D. "Hibiscus sabdariffa anthocyanins-rich extract: Chemical stability, in vitro antioxidant and antiproliferative activities". *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 113, 2018

Nazratun Nafizah A.H., Budin S.B., Zaryantey A.H., Mariati A.R., Santhana R.L., Osman M., and Jamaludin M. "Aqueous calyxes extract of Roselle or Hibiscus sabdariffa Linn supplementation improves liver morphology in streptozotocin induced diabetic rats. *Arabian Journal of Gastroenterology*. Vol 18, No. 1, 2017

Nguyen T.T., Phan-Thi H., Pham-Hoang B.N., Ho P.T., Tran T.T., an Waché Y. "Encapsulation of Hibiscus sabdariffa L. anthocyanins as natural colours in yeast". *Food Research International*. Vol.107, 2018

Organización Mundial de la Salud. "Cardiovascular disease". *World Health Organization*. Consultado el 6 de Octubre de 2017. Página electrónica http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

Pojer E., Mattivi F., Johnson D., and Stockley C.S. "The Case for Anthocyanin Consumption to Promote Human Health: A Review". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Vol. 12, 2013.

Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Andrica F., and Banach M. "Effect of sour tea (Hibiscus sabdariffa L.) on arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Journal of Hypertension*, Vol. 33, No. 6, 2015

Serrano-Cruz M.R., Villanueva-Carvajal A., Morales Rosales E.J., Ramírez Dávila J.F., and Dominguez-Lopez A. "Controlled release and antioxidant activity of Roselle (Hibiscus sabdariffa L.) extract encapsulated in mixtures of carboxymethyl cellulose, whey protein, and pectin". *LWT - Food Science and Technology*. Vol.50, No. 2, 2013

Seung T. W., Park S. K., Kang J. Y., Kim J. M., Park S. H., Kwon B. S., and Heo H. J. "Ethyl acetate fraction from Hibiscus sabdariffa L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice". *Food Research International*. Vol. 105, 2018

Si LY.N., Ali S.A.M., Latip J., Fauzi N.M., Budin S. B., and Zainalabidin S. "Roselle is cardioprotective in diet-induced obesity rat model with myocardial infarction". *Life Sciences*. Vol. 191, 2017

Sogo T., Terahara N., Hisanaga A., Kumamoto T., Yamashiro T., Wu S., and Hou D.X. "Anti-inflammatory activity and molecular mechanism of delphinidin 3-sambubioside, a Hibiscus anthocyanin". *BioFactors*. Vol. 41, No.1, 2015

Su N., Li J., Yang L., Hou G., and Ye M. "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fermented milks with added roselle (Hibiscus sabdariffa L.) extract". *Journal of Functional Foods*. Vol 43, 2018

Tenenbaum A and Fisman E.Z. "Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal:spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction". *Cardiovascular Diabetology*. Vol. 11, 2012

Tessa J. Barrett D.I. Pattison S.E. Leonard K.S. Carroll M. J. Davies C.L.H. "Hibiscus sabdariffa Polyphenols Alleviate Insulin Resistance and Renal Epithelial to Mesenchymal Transition: A Novel Action Mechanism Mediated by Type 4 Dipeptidyl Peptidase". *Free Radical Biology & Medicine*. Vol. 52, 2012

Thompson K., Pederick W., and Bommannan Santhakumar A. "Anthocyanins in obesity-associated thrombogenesis: a review of the potential mechanism of action". *Food and Function*. 2016

Xu Y., Hu D., Bao T., Xie J., and Chen W. "A simple and rapid method for the preparation of pure delphinidin-3-O-sambubioside from Roselle and its antioxidant and hypoglycemic activity". *Journal of Functional Foods*. Vol. 39, 2017

Yang Y.S., Wang C.J., Huang C.N., Chen M. L., Chen M. J., and Peng C. H. "Polyphenols of hibiscus sabdariffa improved diabetic nephropathy via attenuating renal epithelial mesenchymal transition". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol 61, No. 31, 2013

Zhen J., Villani T.S., Guo Y., Qi Y., Chin K., Pan M. H., and Wu Q. "Phytochemistry, antioxidant capacity, total phenolic content and anti-inflammatory activity of Hibiscus sabdariffa leaves". *Food Chemistry*, Vol. 190, 2016