

Efecto del pulverizado de *Chenopodium ambrosioides* (paico) sobre los marcadores del metabolismo lipídico en hígado de ratas, frente al consumo de etanol y fructosa

Effect of *Chenopodium ambrosioides* (paico) powder on lipid metabolism markers in rat liver, compared to ethanol and fructose consumption

Olenka Isabel PUELLES SAMANIEGO^{1,2}, Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIERREZ¹, Paula Sofia TURRIATE AGUILAR²

¹ Instituto de investigación de Bioquímica y Nutrición – Facultad de Medicina – Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Escuela Profesional de Nutrición – Facultad de Medicina – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Recibido: 23/septiembre/2024. Aceptado: 9/noviembre/2024.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) presentan una tasa elevada de morbimortalidad en el mundo, con una alarmante tendencia creciente; siendo la cirrosis hepática el estadio final y la expresión crónica más frecuente respecto a las hepatopatías.

Objetivo: Evaluar el efecto del pulverizado de *Chenopodium ambrosioides* (paico) frente al consumo de etanol y fructosa en hígado de ratas.

Materiales y métodos: Diseño experimental. Se empleó 25 ratas macho. Al grupo I se le brindó comida balanceada y agua, siendo este nuestro grupo control. Para la inducción a la hepatotoxicidad, la cual duró 22 días, se administró una mezcla de etanol 5% /fructosa 15% en sus bebederos a los grupos II-V. A partir de la dieta balanceada se agregó el pulverizado de paico 1% (grupo III), 3% (grupo IV) y 9% (grupo V), mientras el grupo I-II recibieron solo dieta balanceada, dicho tratamiento fue por 22 días. Terminado el tratamiento y tras 10 horas de ayuno, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico, para posteriormente extraer el hígado, el cual se seccionó tres porciones, para el análisis histológico, y dos para la preparación de homogenizado en donde se determinó los marcadores moleculares.

Resultados: El consumo de paico 3% incrementó los niveles de *PPAR- α* , mientras el *PPAR- γ* se incrementó en los grupos III, IV y V. El *SREBP* tuvo mayor inhibición al 3% de paico. La relación *PPAR- α* /*SREBP* y *Ppar- γ* /*SREBP* aumentó en relación el porcentaje de paico.

Conclusiones: El consumo del pulverizado de *Chenopodium ambrosioides* (paico) presenta efecto hepatoprotector a dosis media para el modelo estudiado.

PALABRAS CLAVE

Tecnología de los alimentos, rutas metabólicas, hepatotoxicidad, pentobarbital sódico.

ABSTRACT

Introduction: Chronic liver diseases (CLD) have a high morbidity and mortality rate worldwide, with an alarming increasing trend; liver cirrhosis being the final stage and the most frequent chronic expression of liver disease.

Objective: To evaluate the effect of *Chenopodium ambrosioides* (paico) spray versus ethanol and fructose consumption in rat liver.

Materials and methods: Experimental design. Twenty-five male rats were used. Group I was provided with balanced food and water, this being our control group. For the induction of hepatotoxicity, which lasted 22 days, a mixture of 5% ethanol/15% fructose was administered in their drinkers to groups II-V. Paico spray was added to the

Correspondencia:

Olenka Isabel Puelles Samaniego
nutricionistaolenkapuelles@gmail.com

balanced diet at 1% (group III), 3% (group IV) and 9% (group V), while groups I-II received a balanced diet. After treatment and 10 hours of fasting, the animals were anesthetized with sodium pentobarbital, and the liver was then removed. Three portions were sectioned for histological analysis and two for homogenate preparation, where molecular markers were determined.

Results: Consumption of 3% paico increased PPAR- α levels, while PPAR- γ increased in groups III, IV, and V. SREBP was more inhibited at 3% paico. The PPAR- α /SREBP and Ppar- γ /SREBP ratios increased in relation to the percentage of paico.

Conclusions: Consumption of *Chenopodium ambrosioides* (paico) powder has a hepatoprotective effect at a medium dose for the model studied.

KEYWORDS

Food technology, metabolic pathways, hepatotoxicity, pentobarbital sodium.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) presentan una tasa elevada de morbimortalidad en el mundo, con una alarmante tendencia creciente; siendo la cirrosis hepática el estadio final y la expresión crónica más frecuente respecto a las hepatopatías^{1,2}. La EHC a nivel global, es la decimocuarta causa de muerte, la cuarta en Europa central y una de las diez primeras en países con ingreso económico mediano bajo^{3,4}. Dentro de sus factores causales, se encuentra al consumo excesivo de alcohol, con la más alta prevalencia, infecciones por virus hepatotrópicos (Hepatitis B y C), enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), y recientemente, la obesidad como ocasionales principales de injuria hepática⁵.

Un estilo de vida saludable junto a una alimentación balanceada y niveles de actividad física adecuados, pueden jugar un rol importante en la prevención de enfermedades. Una alimentación balanceada nos puede brindar cantidades importantes de antioxidantes, estos compuestos son constituyentes de los alimentos que podrían ser de naturaleza hidrofílicas y lipofílicas, que se caracterizan por su capacidad para proteger de daños oxidativos al DNA, proteínas y lípidos, previniendo efectos adversos de las especies reactivas sobre las funciones fisiológicas⁶.

Es importante poder encontrar alternativas naturales en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. El *Chenopodium ambrosioides* "paico" es una planta medicinal y aromática en forma de decocciones, infusiones y en sopas⁷. Dentro de la composición química del "paico" está asociada a la presencia de pectina, glucósidos (saponinas, flavonoides), taninos, ácidos orgánicos, aceites esenciales, lípidos y vitaminas⁸. La falta de estudios sobre el efecto hepatoprotector del *Chenopodium ambrosioides* (paico), así como la poca evidencia que hay acerca de su acción preventiva sobre diferentes enfermedades cróni-

cas en su uso tradicional, nos motivó a profundizar en el conocimiento de sus efectos sobre el tejido hepático.

Debido a ello, la presente investigación, tuvo como objetivo evaluar el efecto del pulverizado de hojas de *Chenopodium ambrosioides* (paico) sobre los marcadores del metabolismo lipídico en hígado de ratas, frente al consumo de etanol y fructosa.

MATERIALES Y METODOS

El diseño del estudio fue de tipo experimental puro, con un grupo control y posprueba.

Se empleó el **pulverizado de hoja de *Chenopodium ambrosioides*** (paico) procedente de una empresa dedicada al rubro (NUTRIMIX®), con registro sanitario N°4901723 y N° de lote 220221, dicha especie procede de la Región Lima".

Para la **evaluación del efecto hepatoprotector** se emplearon 25 ratas Holtzman "*Ratus norvegicus*" machos, adquiridas en el Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud (CNPB/INS) con certificado sanitario, las cuales tuvieron un periodo de aclimatación de siete días en jaulas de 50x50 provistas de rejillas metálicas, en un ambiente controlado de temperatura a 20°C, con ciclos alternados de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, recibiendo alimentación balanceada y agua *ad libitum* (Cielo®).

Para la inducción a la hepatotoxicidad se preparó una solución acuosa de etanol (5%) y fructosa (15%) el cual fue colocado en sus bebederos para consumo *ad libitum*.

Se preparó una mezcla de la dieta balanceada con tres porcentajes (1%; 3% y 9%) del pulverizado de paico.

Los animales fueron distribuidos de forma aleatoria en cinco grupos (n=5), recibiendo las siguientes dietas, durante 22 días:

- Grupo I (control negativo): dieta balanceada y agua.
- Grupo II (control positivo): dieta balanceada y solución acuosa (etanol y fructosa).
- Grupo III (paico 1%): dieta balanceada con 1% de hoja de pulverizado de paico y solución acuosa (etanol y fructosa).
- Grupo IV (paico 3%): dieta balanceada con 3% de hoja de pulverizado de paico y solución acuosa (etanol y fructosa).
- Grupo V (paico 9%): dieta balanceada con 9% de hoja de pulverizado de paico y solución acuosa (etanol y fructosa).

Terminado el periodo de tratamiento y tras 10 horas de ayuno, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico, para posteriormente extraer el hígado por laparotomía, los cuales fueron lavados en cloruro de sodio 0,9% y pesados en balanza analítica (SARTORIUS®).

Se seccionó el lóbulo mayor para la determinación de PPAR alfa, PPAR gamma y SRBP. Para el homogenizado que se empleó en la determinación del **PPAR alfa** y **SRBP** se utilizó buffer fosfato pH 7,2 a 0,02 mol/L en la proporción

tejido/buffer 1/1. El homogenizado obtenido se sometió a ultrasonidos o dos ciclos de congelación y descongelación para romper aún más las membranas celulares. Después de ello, los homogenizados se centrifugaron durante 15 minutos a 5000 rpm a 5°C, para obtener el sobrenadante.

Para el homogenizado de **PPAR gamma** se empleó buffer fosfato pH 7,4 a 0.02 mol/L en la proporción tejido/buffer 1/10. Todo el procedimiento se llevó a cabo en hielo, a una temperatura aproximada de 4°C. El homogenizado obtenido se sometió a ultrasonidos o dos ciclos de congelación y descongelación para romper aún más las membranas celulares. Después de ello, los homogenizados se centrifugaron durante 5 minutos a 5000 x g, para obtener el sobrenadante. Los sobrenadantes se analizaron inmediatamente o se almacenará las muestras a -20 ° C o -80 ° C.

La determinación **de PPAR alpha, gamma y SREBP** se obtuvieron mediante el protocolo del test de ELISA para espécimen de ratas (Biosource)

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 24.0. Para conocer la distribución de los datos, se realizó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Para los ensayos que presentaron una distribución normal se aplicó la prueba de ANOVA, para la homogeneidad de las varianzas se aplicó la prueba de Levene, con el análisis post-hoc Tukey. Para los datos que no presentaron distribución normal se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis con el análisis post-hoc U de Mann Whitney, por la vía de corrección de Bonferroni.

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de medicina de la UNMSM (CE-0080-2022), también se consideró los criterios de las tres R, reducir, reemplazar y refinar.

RESULTADOS

Los niveles de PPAR- α y PPAR- γ disminuyeron y el SREBP aumentó tras la ingesta de etanol y fructosa (grupo II), sin embargo, los grupos III-V aumentó el PPAR- γ de forma pro-

Tabla 1. Niveles de PPAR- α , PPAR- γ y SREBP en el tejido hepático según grupos de tratamiento en ratas

Grupos: Tratamiento	PPAR- α * x10 ⁻² ng/mg prot	PPAR- γ ** x10 ⁻¹ pg/mg prot	SREBP* pg/mg prot
	MEDIA \pm DE	MEDIANA (RIQ)	MEDIA \pm DE
Grupo I: dieta balanceada (DB)	5,3 \pm 1,1	5,9 (1,0)	3,1 \pm 1,3
Grupo II: DB + fructosa y etanol	4,8 \pm 0,9	4,9 (2,0)	4,8 \pm 1,1
Grupo III: DB + paico 1% + fructosa y etanol	4,5 \pm 0,6	6,8 (1,0)	3,7 \pm 1,6
Grupo IV: DB + paico 3% + fructosa y etanol	5,1 \pm 0,6	7,4 (2,0)	3,2 \pm 1,3
Grupo V: DB + paico 9% + fructosa y etanol	4,7 \pm 0,6	10,4 (7,0)	4,1 \pm 1,3

* Prueba Shapiro Wilk (p>0,05). ANOVA (p>0,05).

** Prueba shapiro wilk (p<0,05). Kruskal-Wallis (p>0,05).

Tabla 2. Relación de PPAR- α /SREBP y PPAR- γ /SREBP en el tejido hepático según grupos experimentales en ratas

Grupos: Tratamiento	PPAR- α /SREBP		PPAR- γ /SREBP	
	Relación	% incremento	Relación	% incremento
Grupo I: dieta balanceada	2,0 (1,0)	—	2,0 (1,0)	—
Grupo II: dieta balanceada + fructosa y etanol	1,0 (0,1)	—	1,0 (1,0)	—
Grupo III: dieta balanceada + paico 1% + fructosa y etanol	1,0 \pm (1,0)	10,7	2,0 (1,0)	91,5
Grupo IV: dieta balanceada + paico 3% + fructosa y etanol	2,0 \pm (1,0)	102,1	3,1 \pm (1,0)	198,3
Grupo V: dieta balanceada + paico 9% + fructosa y etanol	1,0 \pm (1,0)	20,0	1,9 \pm (1,0)	78,7

Prueba shapiro wilk (p<0,05). Kruskal-Wallis (p>0,05).

RIC: Rango intercuartílico.

gresiva a la dosis, mientras que el PPAR- α el incremento fue en el grupo IV. La actividad del SREBP en los grupos III-V fueron menores al grupo II.

En la relación PPAR- α /SREBP y PPAR- γ /SREBP se apreció una disminución en el grupo II, respecto al grupo I, mientras que para ambos índices el aumento fue notorio en el grupo III, respecto al grupo II.

DISCUSIÓN

Los alimentos cumplen un rol fundamental en la promoción de la salud y sobre todo en la prevención de enfermedades, debido a los componentes bioactivos que presentan, dichos componentes han demostrado tener efectos importantes en procesos fisiológicos y enfermedades tales como hígado graso no alcohólico (NAFLD). Los compuestos como flavonoides y otros fitoquímicos se han dado a conocer como agentes terapéuticos, debido a sus propiedades, entre ellas, antioxidantes, antiinflamatorias y reguladoras del metabolismo lipídico; lo que nos sugiere como opción a la búsqueda de tratamientos naturales y efectivos para NAFLD⁹⁻¹⁶.

Los estudios sugieren que los compuestos como flavonoides podrían desempeñar un rol protector en el hígado, ya que interviene en la regulación de la inflamación, estrés oxidativo y la homeostasis de los lípidos. Esto se lograría a través de la modulación de vías de señalización clave, como las de SREBP y PPAR, las cuales son fundamentales en el desarrollo y progresión de NAFLD^{9-13,16-24}. Por ello se hizo una revisión de los compuestos del *Chenopodium ambrosioides* (paico), encontrando compuestos bioactivos como: limoneno, transpinocarveol, aritasona, β pineno, mirceno, felandreno, alcanfor y α -terpineol, los cuales están asociados a los efectos antes descritos⁸.

El tratamiento con *Chenopodium ambrosioides* (paico), a distintas dosis (grupos III-V) muestra un patrón interesante en la regulación de los niveles de PPAR- α en el tejido hepático, lo que podría estar relacionado con los compuestos bioactivos de esta planta y su efecto en el metabolismo de los lípidos^{18,25,26}. En el Grupo III, se brindó paico al 1% en la dieta de ratas, que, a su vez, recibieron fructosa y etanol, se evidenció una reducción adicional en los niveles de PPAR- α ($4,5 \pm 0,6$), en contraste con el grupo control. Esto sugiere que una dieta con baja concentración de paico podría no ser suficiente para contrarrestar los efectos negativos de la fructosa y el etanol sobre la expresión de PPAR- α . La capacidad limitada del paico para activar las vías antioxidantes y antiinflamatorias podría estar relacionado con esta respuesta insuficiente para la protección del hígado de los efectos nocivos de la lipotoxicidad inducida por dichos compuestos^{14,27-29}.

En el Grupo IV, se administró paico al 3%, los niveles de PPAR- α se incrementaron ($5,1 \pm 0,6$), lo que representó un aumento al 6,7% en contraste con el Grupo II. Esto sugiere que, a una concentración moderada, el paico tiene un efecto

protector más significativo, probablemente debido a su capacidad para activar el PPAR- α lo que facilita la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Los compuestos bioactivos presentes en *Chenopodium ambrosioides*, como flavonoides y terpenoides, entre ellas la quercetina, el kaempferol, α -terpineno, limoneno, p-cimeno, timol, γ terpineno, carvacrol, isoascaridol y α -pineno; probablemente juegan un papel importante en este proceso, ya que presentan capacidad para modular la expresión génica de lípidos y reducir el estrés oxidativo^{14,18,25}.

En el Grupo V, que recibió la mayor concentración de paico (9%), hubo una ligera disminución en los niveles de PPAR- α ($4,7 \pm 0,6$). Esto sugiere una respuesta no lineal a la dosis, ya que la hoja de paico a concentraciones más elevadas podría haber alcanzado un límite o, incluso, estar causando efectos contrarios que impiden un mayor incremento de PPAR- α . Este hallazgo resalta la estimación de una dosis adecuada de paico para maximizar sus beneficios hepatoprotectores sin provocar efectos negativos. Además, estos resultados resaltan la complejidad de las interacciones entre los compuestos naturales y las vías metabólicas del hígado, lo que subraya la necesidad de más estudios para entender completamente los mecanismos moleculares detrás de la acción del paico²⁷.

Con respecto al PPAR- γ , los grupos tratados con paico también mostraron una modulación significativa. En el grupo III, el paico al 1% aumentó al 39,9% el PPAR- γ , con respecto al grupo control, lo que sugiere que incluso a bajas concentraciones, el paico activa este receptor, promoviendo la mejora de la sensibilidad a la insulina y reduciendo la acumulación de lípidos en el tejido hepático^{14,15,27,28}.

En el grupo IV, con paico al 3%, se observó un mayor aumento en PPAR- γ (51,6% en comparación con el grupo III), lo que indica que una mayor dosis potencia el efecto sobre PPAR- γ , promoviendo una mejor distribución de lípidos y reducción de la inflamación, esto puede estar relacionado al contenido de ácidos grasos importantes que presenta el paico, en su mayor cantidad el Linoleico y linoléico^{15,27,30}.

En el grupo V, la concentración más alta de paico (9%) incrementó los niveles de PPAR- γ , hasta un 113,8% lo que podría maximizar los beneficios sobre la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, este incremento tan alto podría conllevar efectos negativos, como una lipogénesis no deseada¹⁵.

Finalmente, la modulación de SREBP en los grupos tratados con paico muestra un patrón de inhibición. El grupo III (paico al 1%) presentó una disminución del 22,7% en SREBP, lo que sugiere una reducción en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos en el hígado. En el grupo IV (paico al 3%), esta inhibición fue aún más marcada (32,8%), lo que implica una mayor activación de vías antioxidantes y antiinflamatorias, protegiendo el hígado de la acumulación de lípidos. Sin embargo, en el grupo V (paico al 9%), la inhibición de SREBP fue

menor (14%), sugiriendo que dosis más altas de paico que podrían tener un efecto menos eficiente o incluso adverso, probablemente debido a la saturación de los mecanismos celulares o la aparición de efectos secundarios^{18,28}.

El estudio resalta las limitaciones de extrapolar estos hallazgos en animales a humanos, y la imprecisión del método de administración de fructosa y etanol. Sin embargo, aporta importantes evidencias sobre los efectos hepatoprotectores del paico, que se reflejan en los indicadores bioquímicos y morfológicos.

CONCLUSIONES

La ingesta del pulverizado de *Chenopodium ambrosioides* (paico) a diferentes dosis produjo un incremento en los niveles de *PPAR-α*, siendo en el grupo IV el que expresó mayor nivel. El *PPAR-γ* se incrementó en los grupos III, IV y V de forma progresiva, mientras que el *SREBP* tuvo mayor inhibición a dosis media. La relación *PPAR-α/SREBP* y *PPAR-γ/SREBP* aumentaron siendo el mayor nivel en el grupo IV. Finalmente, la ingesta del pulverizado de *Chenopodium ambrosioides* (paico) a diferentes dosis presenta efecto hepatoprotector.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por permitir realizar la investigación en sus instalaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coronado M. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev Chil Nutr.* 2015;42(2).
2. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Paredes J. Efecto del pulverizado de la cáscara del *Mangifera indica* H.(mango) sobre la toxicidad hepática inducida por etanol en ratones. 2020.
4. Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology.* 2013. 58(3), 593-608.
5. Prieto, J. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá DC, 2010-2014. *Revista colombiana de Gastroenterología.* 2016. 31(1), 1-8.
6. Fulgencio S. Antioxidantes macromoleculares: importancia en salud y perspectivas. *Arch Med Deporte.* 2017; 34(4):188-189.
7. Salazar D. *Utilización de semilla de papaya (carica papaya) y paico (Chenopodium ambrosioides) como antiparasitario natural en perros de la ciudad de Latacunga* (Bachelor's thesis, Ecuador: Latacunga: Universidad Técnica de Cotopaxi (UTC)). 2021.
8. Castellanos J. Epazote (*Chenopodium ambrosioides*). Revisión a sus características morfológicas, actividad farmacológica, y biogénesis de su principal principio activo, ascaridol. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2008. 7(1), 3-9.
9. Rui-Hua, Q. Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* L. Induces mitochondrial-mediated pathway and endoplasmic reticulum stress-related apoptosis in human liver cancer SMMC-7721 cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2020; 19(4), 837-843. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i4.23>
10. Skat-Rørdam, J. A role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2019; 124(5), 528-537. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13190>.
11. Souza, V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology.* 2015; 7(8), 1012-1019. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7i8.1012>.
12. Gajender. A Comprehensive Review of the Pharmacological Importance of Dietary Flavonoids as Hepatoprotective Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/4139117>.
13. Barros, L. Bioactivity and chemical characterization in hydrophilic and lipophilic compounds of *Chenopodium ambrosioides* L. *Journal of Functional Foods.* 2013; 5(4), 1732-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.07.019>
14. Fang, X. Molecular Mechanism Pathways of Natural Compounds for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Molecules.* 2023; 28(15). <https://doi.org/10.3390/molecules28155645>
15. Li, X. Regulation of *PPAR-γ* activity in lipid-laden hepatocytes affects macrophage polarization and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology.* 2022; 14(7), 1365-1381. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14i7.1365>
16. Song, M. Antidiabetic effect of *Chenopodium ambrosioides*. *Phytopharmacology.* 2011; 1(2), 12-15.
17. Zhang, C. Antioxidant and anti-inflammatory agents in chronic liver diseases: Molecular mechanisms and therapy. *World Journal of Hepatology.* 2023; 15(2), 180-200. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15i2.180>.
18. Gómez, J. Epazote (*Chenopodium ambrosioides*). Revisión a sus características morfológicas, actividad farmacológica, y biogénesis de su principal principio activo, ascaridol. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2008; 7(1), 3-9.
19. Wang, Y. *PPARs* as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific *PPAR-null* mice. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>.
20. Tan, P. Natural flavonoids: Potential therapeutic strategies for non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Pharmacology.* 2022; 1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1005312>.
21. Lee, S. Role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Endocrinology.* 2023; 257(1). <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0155>.

22. Enayati, A. Impact of Phytochemicals on PPAR Receptors: Implications for Disease Treatments. *PPAR Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4714914>.
23. Li, H. Modulation of fatty acid and bile acid metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor α protects against alcoholic liver disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014; 38(6), 1520–1531. <https://doi.org/10.1111/acer.12424>.
24. Pan, J. Natural PPARs agonists for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022; 113-127. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113127>.
25. Delgado, M. *Evaluación del efecto de infusión de hojas de apazote (Chenopodium ambrosioides) administrada por vía oral, en el agua de bebida, para el control de ascaridos intestinales en aves de traspatio en la ciudad de Guatemala*. 2013. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/2271/>
26. Xu, Y. Herbal Medicine in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases-Efficacy, Action Mechanism, and Clinical Application. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00601>.
27. FIGUEROA, A. *CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y COMPUESTOS BIO-ACTIVOS: ÁCIDOS GRASOS, POLIFENOLES, TERPENOS Y TOCOFEROLES EN HOJAS DE PAICO Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin & Clemants*. Universidad Nacional Agraria La Molina. 2021.
28. Sun, X. The role of peroxisome proliferator-activated receptor in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Pharmaceutica*, 2017; 67(1), 1–13. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-0007>.
29. Wu, L. Therapeutic potential of PPAR γ natural agonists in liver diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24(5), 2736–2748. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15028>.
30. Li, J. Chemical composition of the volatile oil of *Chenopodium ambrosioides* L. From Mianyang in Sichuan Province of China and its sub-chronic toxicity in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 19(9), 1985–1991. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i9.26>.