

Efecto del consumo de cáscara de *Citrus aurantifolia* (limón) sobre la modulación del metabolismo lipídico de ratas con hígado graso inducido

Effect of consumption of *Citrus aurantifolia* (lemon) peel on the modulation of lipid metabolism in rats with induced fatty liver

Frank Brandon SAMANIEGO TIAHUALLPA¹, Jossue Humberto PAREDES CONTRERAS²,
Sharon CÓRDOVA YAMAUCHI³, Brayan André SEGOVIA CUEVA⁴, Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ⁵

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Escuela Profesional de Nutrición - Facultad de Medicina - Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁵ Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Recibido: 7/octubre/2025. Aceptado: 17/diciembre/2025.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto de la ingesta del pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* "limón" sobre la modulación del metabolismo lipídico de ratas con hígado grado inducido.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio experimental, prospectivo y analítico en modelo animal. Se emplearon 30 ratas Holtzman machos, distribuidos aleatoriamente en cinco grupos ($n=6$). El pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* "limón" se obtuvo mediante deshidratación y pulverización. Los grupos I y II recibieron dieta normal, mientras que los grupos III, IV y V recibieron una dieta suplementada con pulverizado de cáscara de *C. aurantifolia* al 1%, 3% y 9%, respectivamente, durante 22 días. La hepatotoxicidad se indujo administrando una solución al 15% fructosa y 5% etanol en los bebederos de los grupos II al V. Al finalizar el tratamiento, se determinaron los niveles de triglicéridos, PPAR- α , PPAR- γ , SREBP y análisis histológico en tejido hepático.

Resultados: El grupo II presentó un incremento significativo en los valores triglicéridos y SREBP ($148 \pm 40 \mu\text{g}/\text{mg}$

proteína y $4.69 \pm 1.02 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína), en comparación con el grupo I ($88.3 \pm 21.4 \mu\text{g}/\text{mg}$ proteína y 3.12 ± 0.97) ($p<0.05$). Los grupos suplementados con pulverizado al 1% (95.5 ± 18.1), 3% (89.4 ± 18.3), y 9% (82.3 ± 22.3) presentaron reducción significativa de triglicéridos respecto al grupo II ($p<0.05$). El grupo V evidenció una reducción significativa del SREBP (2.42 ± 1.60) comparado con el grupo II ($p<0.05$). A nivel histológico, los grupos III, IV y V, mostraron esteatosis micro y macrovesicular en 66% del tejido y degeneración balonizante focal, a diferencia del grupo II que presentó esteatosis en el 33% del tejido, sin degeneración balonizante.

Conclusión: La ingesta del pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* "Limón" presenta efecto hepatoprotector, expresado en la disminución de triglicéridos y SREBP frente al consumo de etanol y fructosa en ratas.

PALABRAS CLAVES

Metabolismo lipídico, estrés hepático, esteatosis hepática, *Citrus aurantifolia*.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effect of ingesting powdered *Citrus aurantifolia* (lime) peel on the modulation of lipid metabolism in rats with induced fatty liver disease.

Correspondencia:

Frank Brandon Samaniego Tiahualpa
frank.piscis8@gmail.com

Materials and methods: An experimental, prospective, and analytical study was conducted using an animal model. Thirty male Holtzman rats were used, randomly distributed into five groups (n=6). The *Citrus aurantifolia* peel powder was obtained through dehydration and pulverization. Groups I and II received a normal diet, while groups III, IV, and V received a diet supplemented with *C. aurantifolia* peel powder at 1%, 3%, and 9%, respectively, for 22 days. Hepatotoxicity was induced by administering a solution of 15% fructose and 5% ethanol in the drinking water to groups II through V. At the end of the treatment, the levels of triglycerides, PPAR- α , PPAR- γ , and SREBP and histological analysis were determined in hepatic tissue.

Results Group II showed a significant increase in triglyceride and SREBP values (148 ± 40 ng/mg protein and 4.69 ± 1.02 ng/mg protein) compared to Group I (88.3 ± 21.4 ng/mg protein and 3.12 ± 0.97 ng/mg protein) ($p < 0.05$). The groups supplemented with the powder at 1% (95.5 ± 18.1), 3% (89.4 ± 18.3), and 9% (82.3 ± 22.3) showed a significant reduction in triglycerides compared to Group II ($p < 0.05$). Group V evidenced a significant reduction in SREBP (2.42 ± 1.60) compared to Group II ($p < 0.05$). Histologically, groups III, IV, and V showed micro and macrovesicular steatosis in 66% of the tissue and focal ballooning degeneration, unlike Group II which presented steatosis in 33% of the tissue, without ballooning degeneration.

Conclusion: Ingestion of powdered *Citrus aurantifolia* (lime) peel has a hepatoprotective effect, expressed by the decrease in triglycerides and SREBP in rats consuming ethanol and fructose.

KEYS WORDS

Lipid metabolism, hepatic stress, hepatic steatosis, *Citrus aurantifolia*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es cada vez más predominante en nuestro medio. Se estima que del 25% al 30% de la población mundial la padecen. En América del sur, la estimación de casos es de 30,45%, siendo una de las regiones con mayor prevalencia. Dentro de los factores clínicos con mayor asociación se encuentran la obesidad, dislipidemias, diabetes, el síndrome metabólico, entre otros¹.

En países de Iberoamérica, como el Perú, la prevalencia de obesidad en el 2017 fue de un 21% en personas mayores de 15 años; y respecto a la diabetes mellitus, se diagnosticaron un 3.3% de la población peruana mayor de 15 años². El desarrollo de la EHGNA se puede asociar con un elevado consumo de alimentos ultra procesados que contienen una elevada concentración de fructosa, grasas saturadas, así como un incremento de consumo de alcohol³⁻⁵.

A nivel hepático, la fructosa y el alcohol inducen la acumulación de lípidos, como triglicéridos y ésteres de colesterol en los hepatocitos, estos compuestos estimulan, directa o indirectamente, la lipogénesis *de novo*, por la expresión de las enzimas ácido graso sintasa (FAS), acetil-CoA carboxilasa I y la proteína de unión al elemento receptor de esterol 1c (SREBP-1c); a la vez que inhiben los receptores activados por proliferadores peroxisómicos tipo alfa (PPAR α)^{6,7}. Además, el metabolismo del alcohol activa el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), lo que incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que afectan la estabilidad de la membrana del hepatocito y promueve la actividad de citoquinas proinflamatorias como interleuquinas e interferones⁸.

La elevada prevalencia de hepatopatías ha impulsado la búsqueda de productos de origen natural con propiedades para su prevención⁹. Los alimentos funcionales presentan compuestos bioactivos, que ejercen efectos beneficiosos al organismo y ayudan a prevenir, manejar o tratar las enfermedades agudas y crónicas. La producción y demanda de este tipo de alimentos ha estado en incremento, representando hasta un 5% del mercado global de alimentos y alcanzando un aumento de la oferta del 16% en Europa¹⁰.

Los fitonutrientes están presentes en la cáscara, pulpa, semillas, raíces, entre otras podrían proporcionar un beneficio para la salud, son de fácil acceso y económicos. Frente a este panorama, el aprovechamiento de la cáscara de limón se presenta como una opción natural para contribuir a la prevención del hígado graso; además, al tratarse de un subproducto que usualmente se desecha, constituye una alternativa accesible, económica y segura para la población. El *Citrus aurantifolia* (limón) presenta diversas actividades biológicas, entre las que destacan sus propiedades antioxidantes, antibacterial, neuroprotectora y protección frente al síndrome metabólico¹¹⁻¹³. La cáscara y las hojas de esta planta presentan compuestos bioactivos como la rutina, apigenina, querctina, kaempferol y nobiletina¹⁴. Se ha reportado que el extracto hidroetanólico de la fruta de *Citrus aurantifolia* presentó un efecto hepatoprotector, al disminuir los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), Fosfatasa alcalina (ALP), malondialdehido (MDA), triglicéridos y colesterol, e incrementar superóxido dismutasa, catalasa, albúmina y proteínas totales^{15,16}.

Estudios previos han reportado el efecto hepatoprotector del *Citrus aurantifolia* frente a la injuria por etanol y tetracloruro de carbono; sin embargo, se desconoce su efecto en el hígado graso. El propósito de la investigación es evaluar el efecto del pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* (limón) sobre la modulación del metabolismo lipídico hepático en ratas con hígado graso inducido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de diseño experimental completamente aleatorizado, prospectivo y analítico en modelo animal. Se uti-

lizaron 30 ratas albinas Holtzman machos adultas ($n = 6$ por grupo), adquiridas en el Bioterio certificado del Instituto de Nacional de Salud, de dos meses de edad, con peso promedio fueron entre 210 ± 20 . Las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales, en un ambiente de temperatura constante, con ciclos alternados de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad.

La muestra de *Citrus aurantifolia* "limón" se adquirió del mercado de productores de Santa Anita – Lima, Perú. La cáscara fue extraída mediante el raspado del mesocarpo y endocarpo, con un rayador casero. Posterior a ello, la cáscara se deshidrató en una estufa precalentada a una temperatura de 40° durante 72 horas, luego se pulverizó por medio de una licuadora y cernidas (tamaño de abertura de $250 \mu\text{m}$) tres veces hasta obtener un polvo fino. El pulverizado se conservó en un frasco de ámbar con cierre hermético y se pesó con precisión para su incorporación en las dietas.

Tras siete días de aclimatación, la evaluación del **efecto hepatoprotector** los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cinco grupos ($n=6$ por grupo). Posterior al periodo de aclimatación, se indujo la hepatotoxicidad, mediante una solución de alcohol 5% y fructosa al 15% en los bebederos, en un periodo de 22 días¹⁷. El tamaño muestral se estableció con base en estudios previos sobre hígado graso en modelos murinos, donde este número de animales por grupo ha sido suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas. Los grupos experimentales recibieron:

- **Grupo I:** dieta balanceada + agua.
- **Grupo II:** dieta balanceada + solución de etanol (5%) y fructosa (15%).
- **Grupo III:** dieta balanceada con 1% de peso de pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* "limón" + solución de etanol (5%) y fructosa (15%).
- **Grupo IV:** dieta balanceada con 3% de peso de pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* + solución de etanol (5%) y fructosa (15%).
- **Grupo V:** dieta balanceada con 9% de peso de pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* + solución de etanol (5%) y fructosa (15%).

Durante los 22 días del periodo experimental, no se observó mortalidad ni signos de toxicidad o efectos adversos en ninguno de los grupos.

Al finalizar el periodo experimental, los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico vía subcutánea, y se realizó la laparotomía para la extracción del hígado. El órgano extraído se perfundió vía vena porta, con buffer fosfato pH 7,4 a 0,02 mol/L, para la eliminación del exceso de sangre a fondo.

Determinación Moleculares y bioquímicas

Se preparó un homogenizado para determinar los niveles de PPAR- α y SREBP, empleando el tejido hepático perfundido

y buffer fosfato pH 7,2 a 0,02 mol/L en la proporción tejido/buffer 1/1. El segundo homogenizado se empleó para la determinación de PPAR- γ , se empleó fue buffer fosfato pH 7,4 a 0,02 mol/L en la proporción tejido/buffer 1/40.

Los homogenizados obtenidos, se sometieron a dos ciclos de congelación y descongelación para ruptura de las membranas celulares. Despues de ello, los homogenizados se centrifugaron durante 15 minutos a 5000 rpm, para obtener el sobrenadante.

La determinación de **Receptores activados por proliferadores peroxisomales- α (PPAR- α)** se realizó siguiendo los instructivos de la empresa, mediante un ensayo competitivo ELISA (Cat. MBS744380), con sensibilidad de 1.0 pg/mL y variabilidad intraensayo de 4.4–5.6% e interensayo de 6.6–7.9%, utilizando una curva estándar de seis concentraciones (0–500 pg/mL).

Para la determinación de **Receptores activados por proliferadores peroxisomales- γ (PPAR- γ)** se efectuó mediante un kit ELISA tipo sandwich (Cat. MBS160956), con un límite de detección de 0.01 ng/mL, CV intraensayo <8% y CV interensayo <10%, con curva estándar de seis puntos (0.75–12 ng/mL).

La determinación de **Proteína de unión a elementos reguladores de esteróles (SREBP)** se efectuó mediante el kit sandwich ELISA (Cat. MBS739573), cuyo límite de detección es 0.1 ng/mL, con coeficientes de variación intraensayo e interensayo de 4.4% y 6.6%, respectivamente, empleando una curva estándar de seis puntos (0–25 ng/mL).

Todos los análisis se realizaron por duplicado y siguiendo las recomendaciones de control de calidad del fabricante (Laboratorios MyBiosource).

Análisis histopatológico

Para el **análisis histológico**; definida como un desenlace secundario, el tejido hepático fue conservado en formol al 10% en buffer fosfato (pH 7,4 a 0,05 mol/L). Se empleó la tinción de hematoxilina-eosina y se evaluó los aspectos de inflamación, localización de la inflamación, congestión, dilatación sinusoidal, esteatosis, balonización y fibrosis. La evaluación de las láminas fue realizada por un patólogo experto bajo condiciones de ciego simple, para garantizar la objetividad del análisis.

El **análisis estadístico** se llevó a cabo considerando la naturaleza del diseño experimental con grupos de muestra reducida. Inicialmente, se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk (adecuada para $n < 50$), confirmando que todos los indicadores (triglicéridos, PPAR- α , PPAR- γ , SREBP, PPAR- α / PPAR- γ y PPAR- α /SREBP) presentaron distribución paramétrica ($p \geq 0.05$). Posteriormente, se aplicó la prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de varianzas, donde cinco de los seis indicadores (triglicéridos,

PPAR- α , PPAR- γ , SREBP, y PPAR- α / PPAR- γ) mostraron homocedasticidad ($p \geq 0.05$). Con base en estos resultados, se aplicó el análisis de varianza ANOVA y, posteriormente, la prueba post-hoc de Tukey para las variables paramétricas con varianzas iguales. En contraste, el indicador PPAR- α /SREBP resultó heterocedástico; por lo que, a pesar de su normalidad, se seleccionó el Welch-ANOVA para la comparación de medias. En caso de significancia del Welch-ANOVA, el análisis post-hoc se realizaría idealmente mediante la prueba de Games-Howell. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$ en todas las pruebas. El procesamiento de los datos se realizó en el paquete estadístico SPSS 25.

Durante la intervención se respetó las **consideraciones éticas**, los animales de experimentación fueron manejados de acuerdo con las normas de ética de experimentación animal de la Ley N°30407 "ley de Protección y bienestar animal" y los principios de las tres R (reducir, refinar y reemplazar).

RESULTADOS

Respecto a los niveles de triglicéridos, el grupo II, que recibió fructosa y etanol, presentó una acumulación de triglicéridos de $148,7 \pm 40,0 \mu\text{g}/\text{mg}$ proteína, un valor significativamente mayor que el grupo control I ($88,3 \pm 21,4 \mu\text{g}/\text{mg}$ proteína) (ANOVA $p=0.001$). En contraste, la suplementación con pulverizado de cáscara de limón al 1% ($95,5 \pm 18,1$), 3% ($89,4 \pm 18,3$) y 9% ($82,3 \pm 22,3$) presentaron valores menores frente al grupo II, siendo estadísticamente significativa (Tukey HSD, $p<0.05$ para los tres grupos). (Tabla 1).

Los niveles de PPAR- α disminuyeron en el grupo II ($4,3 \pm 0,01$), respecto al grupo I ($5,1 \pm 0,02 \times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína). Por otro lado, los grupos suplementados con pulverizado de

cáscara de limón (1%, 3% y 9%) presentaron niveles mayores de PPAR- α respecto al grupo dañado II, sin diferencia significativa ($p<0.05$).

Respecto a la actividad del PPAR- γ , en el grupo II ($68,8 \pm 5,49 \times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína) mostró una mayor concentración estadísticamente significativa respecto al grupo I ($42,8 \pm 7,32 \times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína) (Tukey HSD, $p<0.05$); sin embargo, ninguno de los grupos suplementados con pulverizado de cáscara de limón (1%, 3% y 9%) logró reducir, de forma significativa, estos niveles, pero se observó una disminución progresiva. (Tabla 1).

En contraste, el factor pro lipogénico SREBP, que incrementó en el grupo II ($4,69 \pm 1,02 \times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína), solo se redujo de manera estadísticamente significativa con la suplementación del pulverizado de cáscara al 9% ($2,42 \pm 1,60 \times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína) (Tukey HSD, $p<0.05$) (Tabla 1).

La relación entre los factores de transcripción proporciona una medida integrada de la homeostasis lipídica. El ratio PPAR- α /SREBP-1c, que refleja el balance entre la oxidación y la síntesis lipídica, fue el más bajo en el Grupo II ($1,0 \pm 0,01 \times 10^2$). La suplementación con 9% de pulverizado de cáscara de limón (Grupo V) ($2,5 \pm 1,30 \times 10^2$) evidencia un valor mayor comparado al grupo II, pero sin diferencia significativa (Games-Howell, $p<0.005$) (Tabla 2).

De manera similar, el ratio PPAR- α /PPAR- γ del grupo II ($6,9 \pm 1,5 \times 10^2$) disminuyó estadísticamente significativa (Tukey HSD, $p<0,05$) en comparación con el grupo control I. Sin embargo, los grupos suplementados con el pulverizado de cáscara de limón (1%, 3% y 9%) lograron un incremento, pero no significativo de esta ratio (Tukey HSD, $p<0,05$) (Tabla 2).

Tabla 1. Niveles de triglicéridos y marcadores moleculares hepáticos en radas con hígado graso inducido tras tratamiento con pulverizado de *Citrus aurantifolia*

Grupos: Tratamiento	Triglicéridos* $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteína	PPAR- α * $\times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína	PPAR- γ * $\times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína	SREBP* $\times 10^2 \text{ ng}/\text{mg}$ proteína
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE
Grupo I: Dieta balanceada (DB)	$88,3 \pm 21,4$ (a)	$5,1 \pm 0,02$	$42,8 \pm 7,32$ (a)	$3,12 \pm 0,97$ (a)
Grupo II: DB + etanol/fructosa	$148,7 \pm 40,0$	$4,3 \pm 0,01$	$68,8 \pm 5,49$	$4,69 \pm 1,02$
Grupo III: 1% limón + etanol/fructosa	$95,5 \pm 18,1$ (a)	$5,6 \pm 0,01$	$66,4 \pm 6,86$	$3,81 \pm 0,48$
Grupo IV: 3% limón + etanol/fructosa	$89,4 \pm 18,3$ (a)	$4,9 \pm 0,01$	$64,9 \pm 4,11$	$3,61 \pm 0,91$
Grupo V: 9% limón + etanol/fructosa	$82,3 \pm 22,3$ (a)	$5,00 \pm 0,02$	$62,6 \pm 6,69$	$2,42 \pm 1,60$ (a)

* Shapiro-Wilk ($p>0,05$). ANOVA ($p<0,05$) Tukey HSD ($p<0,05$).

(a) HSD Tukey ($p<0,05$) comparados con el grupo II.

Tabla 2. Ratios PPAR- α /SREBP-1c y PPAR- α /PPAR- γ en tejido hepático de ratas con hígado graso inducido tras tratamiento con pulverizado de *Citrus aurantifolia*

Grupos - Tratamiento	PPAR- α /SREBP (x10 ²) (*)	PPAR- α /PPAR- γ (x10 ²) (**)
Grupo I	1.8 ± 0.7	12.2 ± 3.3 (a)
Grupo II	1.0 ± 0.01	6.9 ± 1.5
Grupo III	1.4 ± 0.03	8.0 ± 1.5
Grupo IV	1.5 ± 0.50	7.8 ± 1.8
Grupo V	2.5 ± 1.30	7.6 ± 1.8

(*) Shapiro-Wilk ($p>0,05$). Welch-ANOVA ($p<0,05$) Games-Howell ($p<0,05$) Media ± DE. (**) Shapiro-Wilk ($p>0,05$). ANOVA ($p<0,05$) Tukey HSD ($p<0,05$) Media ± DE.

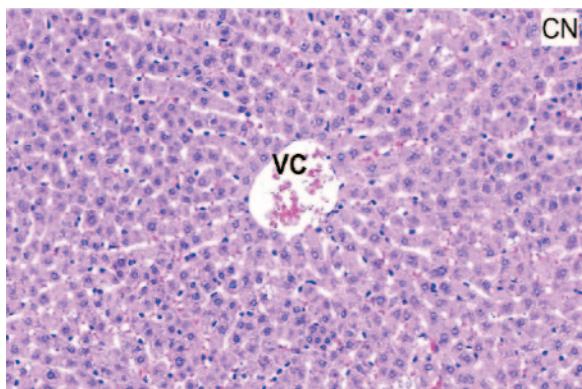
(a) $p<0,05$ comparado con el Grupo II.

Descripción histológica del tejido hepático

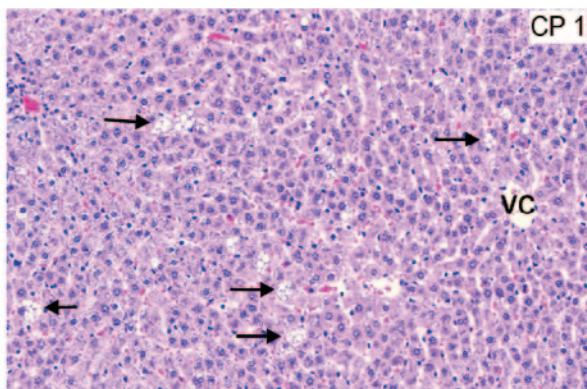
Grupo I Arquitectura hepática conservada, sin fibrosis ni esteatohepatitis. Se identificaron cambios mínimos consistentes con inflamación leve (periportal/sinusoidal), congestión venosa leve y se observó esteatosis microvesicular en menos del 5% del tejido.

Grupo II, Arquitectura conservada, sin fibrosis ni esteatohepatitis. La principal diferencia respecto al grupo I fue una esteatosis microvesicular a diferencia del grupo I, la esteatosis microvesicular afecta entre un tercio y dos tercios del tejido hepático (33 – 66%) con inflamación leve sin congestión venosa.

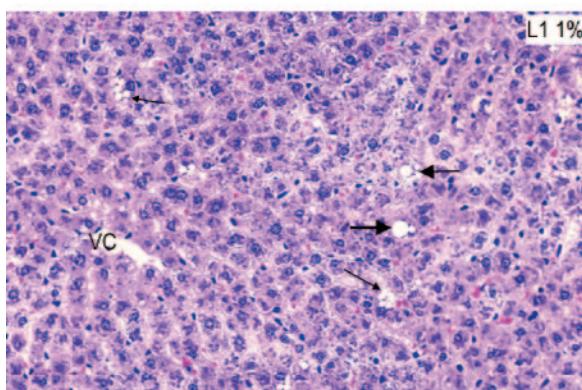
Grupo III. Arquitectura conservada, con esteatosis microvesicular en dos tercios (66%) del parénquima. En este grupo se identificó esteatosis macrovesicular y la degeneración balonizante, indicando daño celular diferente a los grupos control.



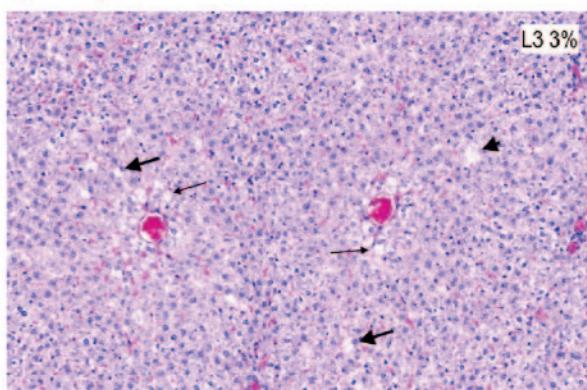
Microfotografía 1. Grupo I se observa leve congestión de la vena centrolobulillar (VC), escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (menos del 5% de la biopsia).



Microfotografía 2. Grupo II se observan escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (flechas) en menos del 33% de la biopsia.

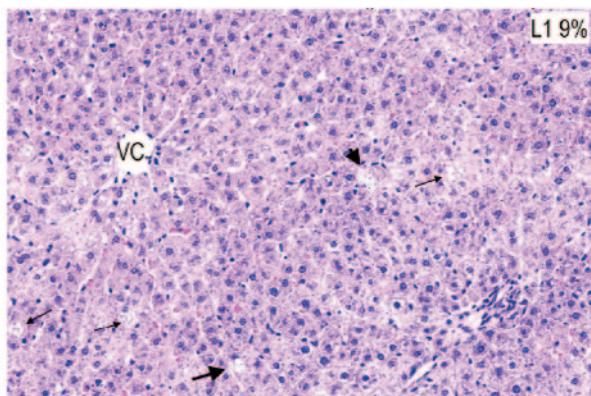


Microfotografía 3. Grupo III Inflamación periportal y sinusoidal leve, congestión leve. Esteatosis microvesicular en dos tercios de la biopsia (flechas delgadas), esteatosis macrovesicular en menos de un tercio de la biopsia (flechas gruesas).



Microfotografía 4. Grupo IV. Inflamación periportal y sinusoidal moderada, congestión moderada. Esteatosis microvesicular en dos tercios de la biopsia (flechas delgadas), esteatosis macrovesicular en menos de un tercio de la biopsia (flechas gruesas) y balonización focal (punta de flecha).

Figura 1. Microfotografía de los cortes histológicos de hígados de ratas



Microfotografía 5. Grupo V Inflamación periportal y sinusoidal moderada, congestión moderada. Esteatosis microvesicular en dos tercios de la biopsia (flechas delgadas), esteatosis macrovesicular en menos de un tercio de la biopsia (flechas gruesas) y balonización focal aislada (punta de flecha).

Figura 1 continuación. Microfotografía de los cortes histológico de hígados de ratas

Grupo IV. La arquitectura se mantuvo conservada. La inflamación es moderada. Presentaron también esteatosis microvesicular, esteatosis macrovesicular y la degeneración balonizante focal se convirtieron en hallazgos consistentes en este grupo, caracterizando un daño mayor en los hepatocitos.

Grupo V. La arquitectura general se mantuvo conservada. La inflamación es leve y moderada. También presentaron esteatosis microvesicular y macrovesicular, así como la degeneración balonizante focal en las muestras, como cambios hepatocelulares observados en los otros grupos que recibieron el pulverizado.

DISCUSIÓN

El modelo experimental con fructosa y etanol replicó eficazmente las alteraciones metabólicas del hígado graso, causando una acumulación de triglicéridos. Esto se reflejó en una disminución del receptor PPAR- α y un aumento del pro-lipogénico SREBP y el marcador PPAR- γ , hallazgos consistentes con la evidencia científica.

La suplementación con pulverizado de cáscara de *Citrus aurantifolia* mejoró los niveles de triglicéridos del metabolismo lipídico. En los grupos III, IV y V, que recibieron la suplementación con *C. aurantifolia*, redujo los triglicéridos significativamente. Además, la suplementación más alta (grupo V), también suprimió el factor de lipogénesis (SREBP). Los efectos bioquímicos positivos, como la reducción de triglicéridos, se puede atribuir a la presencia a los flavonoides de la cáscara. Pese a ello, el tratamiento no logró reducir los niveles de PPAR- γ , un regulador clave del almacenamiento de lípidos y la inflamación.

Los estudios demuestran que diferentes fitoquímicos, desde flavonoides polimetoxilados como la nobiletina hasta cumarinas como el aurapteno y monoterpenos como el d-limoneno¹⁸, ejercen sus efectos a través de una diversidad de vías moleculares que incluyen la modulación del metabolismo lipídico, la activación de receptores nucleares, la inhibición de la apoptosis y la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo¹⁹.

Una de las vías más estudiadas es la activación de la Proteína Quinasa Activada por AMP (AMPK), un sensor energético celular clave por parte de la nobiletina²⁰. El trabajo de Yuk et al. demostró *in vitro* que la nobiletina inhibe la lipogénesis en células HepG2 mediante la fosforilación y activación de AMPK, lo que a su vez reduce la expresión de factores lipogénicos como SREBP-1c y FAS²¹. De manera similar, Shu et al observaron que un extracto acuoso de *Citrus aurantium* L, rico en compuestos fenólicos, también activaba la vía AMPK/SIRT1 como parte de su mecanismo protector contra la apoptosis celular inducida por paracetamol (APAP)²².

El estudio de Takahashi et al. identificó al aurapteno, una cumarina de la cáscara de cítricos, como un agonista del receptor nuclear PPAR α . La activación de PPAR α es fundamental para estimular la β -oxidación de los ácidos grasos, y el estudio demostró que el aurapteno no solo regulaba al alza los genes diana de PPAR α (como ACO y CPT1A), sino que también aumentaba la captación de ácidos grasos en los hepatocitos²³.

De forma complementaria, Wang et al. demostraron que el aurapteno también es un agonista del Receptor Farnesoid X (FXR), un regulador maestro de la homeostasis de los ácidos biliares. El aurapteno alivió la colestasis inducida por estrógenos al modular los transportadores y enzimas dependientes de FXR, como Bsep, Mrp2 y Cyp7a1²⁴. Estos hallazgos posicionan a los receptores nucleares PPAR α y FXR como dianas moleculares clave para las cumarinas cítricas, ofreciendo una vía alternativa a la de AMPK para la regulación del metabolismo hepático.

Limitaciones del estudio. No se pudieron medir marcadores de estrés oxidativo, se utilizó un pulverizado crudo sin análisis fitoquímico y su corta duración impidió evaluar la fibrosis, lo que requeriría un seguimiento más prolongado para determinar las consecuencias crónicas de la lesión histológica observada. Futuras investigaciones deben utilizar extractos estandarizados de *C. aurantifolia* o fitoquímicos aislados (ej. nobiletina) para desvincular los efectos terapéuticos deseados de los efectos lesivos. Es fundamental cuantificar marcadores de daño celular y estrés oxidativo para validar la hipótesis del daño directo celular.

Conclusión. La cáscara de *C. aurantifolia* ejerce una potente actividad bioquímica que modula favorablemente el metabolismo lipídico hepático, demostrado por la reducción significativa de los triglicéridos hepáticos y la supresión de la expresión de SREBP a la dosis del 9%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velasco José VRA, Lydia MJA, Marcos BGM, Óscar PFE, José BÁR. Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos y a dónde vamos? [Internet]. 2018. Available from: www.revistamedicamd.com
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. PERÚ Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2017. 2017. https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1526/index.html
3. Buso C, Galdame O, Figueroa J, Sersing LL, Ojeda M, Pesce V, et al. Síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico y hepatocarcinoma. Actualización en Nutrición. 2020;21(2):43–9. https://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_21/num_2_RSAN_21_2_43.pdf
4. Lanuza F, Sapunar J, Hofmann E. Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Rev Med Chil. 2018;146(8):894–901. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000800894>
5. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. Int J Mol Sci. 2019 Jun 2;20(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>
6. Carvallo P, Carvallo E, Barbosa-Da-Silva S, Mandarim-De-Lacerda A, Del Sol M. NAFLD e Ingesta de Fructosa en Altas concentraciones. Una Revisión de la Literatura. International Journal of Morphology. 2017;35(2):676–83. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000200047>
7. Carvallo P, Carvallo E, Barbosa-Da-Silva S, Mandarim-De-Lacerda CA, Hernández A, Del Sol M. Efectos Metabólicos del Consumo Excesivo de Fructosa Añadida. Int J Morphol. 2019;37(3):1058–66. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000301058>
8. Teschke R. Alcoholic liver disease: Current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance. Biomedicines. 2019 Sep 5;7(3):1–12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030068>
9. Simón J, Casado-Andrés M, Goikoetxea-Usandizaga N, Serrano-Maciá M, Martínez-Chantar ML. Nutraceutical properties of polyphenols against liver diseases. Nutrients. 2020 Nov 1;12(11):1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12113517>
10. Fuentes-Nerrio L, Acevedo-correa D, Gelvez-Ordoñez M. Alimentos funcionales: impacto y retos para el desarrollo y bienestar de la sociedad colombiana artículo de revisión. Vol. 13, Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial. [http://dx.doi.org/10.18684/BSAA\(13\)140-149](http://dx.doi.org/10.18684/BSAA(13)140-149)
11. Oboh G, Bello FO, Ademosun AO, Akinyemi AJ, Adewuni TM. Antioxidant, hypolipidemic, and anti-angiotensin-1-converting enzyme properties of lemon (*Citrus limon*) and lime (*Citrus aurantifolia*) juices. Comp Clin Path. 2015 Nov 1;24(6):1395–406. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-015-2088-x>
12. Karim N, Jia Z, Zheng X, Cui S, Chen W. A recent review of citrus flavanone naringenin on metabolic diseases and its potential sources for high yield-production. Trends Food Sci Technol. 2018 Sep 1;79:35–54. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.012>
13. Chriscensia E, Wibowo EC, Enriko G, Chrisfian Wijaya O, Anania A, Sahamastuti T. Phytochemical Screening, Therapeutic Benefits, and Adverse Effects of *Citrus aurantifolia* - A Review. Indonesian Journal of Life Sciences [Internet]. 2020 Sep;2(2):55–69. Available from: <http://journal.i3l.ac.id/ojs/index.php/IJLS/55>
14. Loizzo MR, Tundis R, Bonesi M, Menichini F, De Luca D, Colica C, et al. Evaluation of *Citrus aurantifolia* peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant and anti-cholinesterase activities. J Sci Food Agric. 2012 Dec;92(15):2960–7. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5708>
15. Zhou T, Zhang YJ, Xu DP, Wang F, Zhou Y, Zheng J, et al. Protective effects of lemon juice on alcohol-induced liver injury in mice. Biomed Res Int. 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7463571>
16. Oghenevwodokohwo Okoro I. Hepatoprotective effects of hydroethanol extracts of *Citrus aurantifolia* fruits in CCl4-induced hepatotoxic rats. Sokoto J Med Lab Sci. 2019;4(4):65–75. <https://sokjmls.com.ng/index.php/SJMLS/article/view/170>
17. Alwahsh SM, Xu M, Schultze FC, Wilting J, Mihm S, Raddatz D, et al. Combination of alcohol and fructose exacerbates metabolic imbalance in terms of hepatic damage, dyslipidemia, and insulin resistance in rats. PLoS One. 2014 Aug 7;9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104220>
18. Liu N, Li X, Zhao P, Zhang X, Qiao O, Huang L, et al. A review of chemical constituents and health-promoting effects of citrus peels. Food Chem. 2021 Dec 15;365:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130585>
19. Mohib M, Afnan K, Paran TZ, Khan S, Sarker J, Hasan N, et al. Beneficial Role of Citrus Fruit Polyphenols Against Hepatic Dysfunctions: A Review. Vol. 15, Journal of Dietary Supplements. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 223–50. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1330301>
20. Morrow NM, Burke AC, Samsoondar JP, Seigel KE, Wang A, Telford DE, et al. The citrus flavonoid nobiletin confers protection from metabolic dysregulation in high-fat-fed mice independent of AMPK. J Lipid Res. 2020;61(3):387–402. <https://doi.org/10.1194/jlr.ra119000542>
21. Yuk T, Kim Y, Yang J, Sung J, Jeong HS, Lee J. Nobiletin Inhibits Hepatic Lipogenesis via Activation of AMP-Activated Protein Kinase. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7420265>
22. Shu Y, He D, Li W, Wang M, Zhao S, Liu L, et al. Hepatoprotective effect of citrus aurantium I. Against apap-induced liver injury by regulating liver lipid metabolism and apoptosis. Int J Biol Sci. 2020;16(5):752–65. <https://doi.org/10.7150/ijbs.40612>
23. Takahashi N, Kang MS, Kuroyanagi K, Goto T, Hirai S, Ohyama K, et al. Auraptene, a citrus fruit compound, regulates gene expression as a PPAR α agonist in HepG2 hepatocytes. Vol. 33, BioFactors. IOS Press; 2008. <https://doi.org/10.1002/biof.5520330103>
24. Wang J, Fu T, Dong R, Wang C, Liu K, Sun H, et al. Hepatoprotection of auraptene from the peels of citrus fruits against 17 α -ethinylestradiol-induced cholestasis in mice by activating farnesoid X receptor. Food Funct. 2019 Jul 1;10(7):3839–50. <https://doi.org/10.1039/c9fo00318e>