

Efecto del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí) sobre el daño hepático inducido por fructosa y etanol en ratas

Effect of *Euterpe oleracea* (acai) on liver damage induced by fructose and ethanol in rats

Jossue Humberto PAREDES CONTRERAS¹, Geri MOLLO DAVILA², Ariana Vanessa ROLDAN CUBA³, Frank SAMANIEGO TIAHUALLPA¹, Sharon CÓRDOVA YAMAUCHI³, Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ⁴

¹ Unidad de Posgrado, 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. Lima, Perú.

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

⁴ Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Recibido: 16/noviembre/2024. Aceptado: 9/enero/2025.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades hepáticas presentan una alta tasa de morbimortalidad a nivel mundial, siendo el consumo de fructosa y etanol los desencadenantes principales de alteración estructural y metabólica en la población adulta.

Objetivos: Determinar el efecto de *Euterpe oleracea* (asaí) sobre el daño hepático inducido por fructosa y etanol en ratas.

Materiales: Estudio de tipo experimental puro, con grupo control y postprueba. Se utilizó el pulverizado del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí) y 30 ratas Holtzman machos distribuidos en 5 grupos aleatoriamente. Los grupos de investigación recibieron, durante 22 días el siguiente esquema de alimentación: grupo I: dieta balanceada pulverizada + agua *ad libitum*, grupo II: dieta balanceada + etanol al 5% con fructosa al 15%, grupo III, IV y V: dieta balanceada con asaí al 1%, 3% y 9%, respectivamente + etanol al 5% con fructosa al 15%. Finalizado el tratamiento los animales fueron anestesiados y sometidos a hepatectomía parcial, extirpando una porción del lóbulo lateral medial derecho (LLMD), para el procesamiento de las láminas histológicas y una porción del lóbulo lateral medial izquierdo (LLMI), para el procesamiento de los indicadores transcripcionales con los promedios obtenidos.

Resultados: La ingesta del *Euterpe oleracea* (asaí) incrementó los niveles de expresión PPAR- α , PPAR- α /SREBP 1-c y PPAR- γ /SREBP 1-c y disminuyó, PPAR- γ y SREBP-1c. En el perfil histológico se encontró menor inflamación periportal, sinusoidal y congestión de venas centrolobulillares a comparación de los controles.

Conclusiones: La ingesta del pulverizado del *Euterpe oleracea* (asaí) presentó efecto hepatoprotector frente al daño inducido por el consumo de etanol y fructosa en ratas.

PALABRAS CLAVE

Euterpe oleracea; metabolismo hepático, factor de transcripción, alimento funcional (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Liver diseases have a high morbidity and mortality rate worldwide, with fructose and ethanol consumption being the main triggers of structural and metabolic alterations in the adult population.

Objectives: To determine the effect of *Euterpe oleracea* (acai) on fructose- and ethanol-induced liver damage in rats.

Materials: A purely experimental study with a control group and post-test. The pulverized fruit of *Euterpe oleracea* (acai) was used and 30 male Holtzman rats were randomly assigned to 5 groups. The research groups received the following feeding scheme for 22 days: group I: pulverized balanced diet + water *ad libitum*, group II: balanced

Correspondencia:

Jossue Humberto Paredes Contreras
jossue.paredes@upch.pe

diet + 5% ethanol with 15% fructose, group III, IV and V: balanced diet with 1%, 3% and 9% acai, respectively + 5% ethanol with 15% fructose. After treatment, the animals were anesthetized and subjected to partial hepatectomy, removing a portion of the right medial lateral lobe (MLLL) for processing histological slides and a portion of the left medial lateral lobe (MLLL) for processing transcriptional indicators with the averages obtained.

Results: *Euterpe oleracea* (acai) ingestion increased the expression levels of PPAR- α , PPAR- α /SREBP 1-c and PPAR- γ /SREBP 1-c and decreased PPAR- γ and SREBP-1c. The histological profile showed less periportal and sinusoidal inflammation and congestion of centrilobular veins compared to controls.

Conclusions: Ingestion of *Euterpe oleracea* (acai) powder had a hepatoprotective effect against the damage induced by ethanol and fructose consumption in rats.

KEYWORDS

Euterpe oleracea (acai); hepatic metabolism; transcription factors; functional food (Source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas presentan una alta tasa de morbimortalidad a nivel mundial, siendo la esteatosis hepática, la alteración estructural y metabólica, de mayor impacto y prevalencia en la población adulta¹. En la actualidad, la esteatosis hepática no alcohólica (EHGNA) presenta una prevalencia global de 30% en adultos, siendo mayor en hombres (40%) respecto a mujeres (26%). Es por ello que se prevé, un incremento en la prevalencia en múltiples regiones del mundo para el 2030, según las diferentes tasas de obesidad, factores genéticos y socioeconómicos locales^{2,3}.

Dentro de los factores causales más frecuentes de esteatosis hepática se encuentra la enfermedad por hígado graso no alcohólico, el consumo de etanol y las hepatitis virales³. Se ha reportado, que una ingesta de fructosa mayor a 50 g/día en la dieta, se asocia con un mayor riesgo de lipogénesis y síndrome metabólico. Asimismo, el consumo de etanol de 60 g/día en los varones y en 40 g/día en las mujeres, se relaciona con el desarrollo de hígado graso^{4,5}.

La alta ingesta de fructosa induce la activación de factores de transcripción tales como la proteína de unión al elemento sensible a los carbohidratos (ChREBP) y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1c (SREBP-1c). El SREBP-1c cumple un rol trascendental en el metabolismo de enzimas lipogénicas, como la ácido graso sintasa y la acetil CoA carboxilasa, encargadas de la biosíntesis de ácidos grasos. Asimismo, la escisión proteolítica de este factor, contribuye con la síntesis de ácidos grasos y posterior sobreproducción de triglicéridos al translocar la forma activa al núcleo^{6,7}.

Además, el consumo excesivo de fructosa induce la evasión del control endocrino ejercido por la insulina e inhibe la expresión de los receptores activados por proliferadores peroxisoma-

les (PPAR). Los PPAR constituyen un tipo de receptores nucleares que desempeñan una función clave en la regulación del metabolismo de los nutrientes. En particular, el PPAR- α es el subtipo al que se le atribuye el papel más importante en la expresión génica de procesos adipogénicos, tales como la oxidación de ácidos grasos peroxisomales, mitocondriales y microsomales en el tejido hepático, contribuyendo de esta manera con la regulación de los niveles plasmáticos de triglicéridos^{7,8}.

Por otro lado, el consumo elevado de etanol favorece la disminución de la relación NAD⁺/NADH, incrementa la expresión de SREBP-1c y PPAR- γ , y promueve la inhibición de PPAR- α , incrementando la síntesis de triglicéridos, y por ende, el grado de esteatosis hepática^{9,10}. Es así que, el consumo de etanol y fructosa, de forma individual o simultánea, actúan como agentes desencadenantes de disrupción metabólica y esteatosis, al provocar a nivel nuclear, la inactivación de factores de transcripción como el PPAR- α y la activación de SREBP-1c y PPAR- γ , proteínas involucradas en la regulación de la expresión génica y el metabolismo de ácidos grasos en el tejido hepático^{11,12}.

Actualmente, existe un interés creciente por el estudio de productos alimenticios con capacidad preventiva y correctiva del estado de salud. El asaí, fruto de *Euterpe oleracea*, ha demostrado tener múltiples propiedades biológicas en los procesos metabólicos debido a la interacción de los compuestos bioactivos presentes en la pulpa. La acción antiinflamatoria, antioxidante y moduladora del metabolismo de los lípidos, radica en su alto contenido de polifenoles totales, antocianinas y proantocianidinas, así como niveles significativos de calcio, magnesio, potasio, manganeso, tiamina y piridoxina¹³⁻¹⁷; sin embargo, aún no se ha podido relacionar el papel del consumo de asaí sobre el nivel de expresión de los factores de transcripción como el SREBP-1c, PPAR- α y PPAR- γ .

Frente a este contexto, y debido a los altos costos en el tratamiento farmacológico y baja adherencia a la medicación de las enfermedades hepáticas, la alimentación basada en frutas y plantas, como el asaí, podría jugar un papel trascendental en la prevención y neutralización de los efectos perjudiciales del consumo de etanol y fructosa sobre el metabolismo hepático^{18,19}. Teniendo en cuenta estos elementos, el objetivo de la presente investigación fue determinar el efecto del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí) sobre el daño hepático inducido por fructosa y etanol en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es de tipo experimental puro con grupo control y posprueba.

Recolección y obtención del pulverizado de asaí: El pulverizado del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí) fue adquirido del centro expendedor Kera superfoods (R.S. N1308320N). Para la preparación de las dietas experimentales se mezcló el pulverizado de asaí con la dieta estándar obtenida del bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina. La dieta A contenía 1% de pulverizado de asaí; la dieta B, el 3% de pulveri-

zado de asaí y la dieta C, el 9% de pulverizado de asaí mezcladas por medio de un procesador de alimentos (Biobase).

Evaluación del efecto hepatoprotector: Se utilizaron 30 ratas Holtzman "*Ratus norvegicus*" machos, de 334 ± 17 g, adquiridas del Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud (CNPB/INS), mantenidos en un periodo de aclimatación de siete días, en jaulas 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, con disponibilidad de alimento balanceado y agua *ad libitum* (Cielo®), en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

Para la **inducción al daño hepático** se suministró una solución de etanol al 5% con fructosa al 15% en los bebederos para consumo *ad libitum*, durante 22 días.

Tras el periodo de aclimatación, los animales fueron distribuidos, en cinco grupos (n=6), aleatoriamente, según el siguiente esquema de alimentación:

Grupo I: Dieta balanceada estándar y agua *ad libitum*.

Grupo II: Dieta balanceada estándar y etanol al 5% con fructosa al 15%.

Grupo III: Dieta balanceada estándar con asaí 1% y etanol al 5% con fructosa al 15%.

Grupo IV: Dieta balanceada estándar con asaí 3% y etanol al 5% con fructosa al 15%.

Grupo V: Dieta balanceada estándar con asaí 9% y etanol al 5% con fructosa al 15%.

Culminado el esquema de alimentación, los animales se mantuvieron en ayuno de 12 horas, para luego ser anestesiados con pentobarbital sódico (0,3 mg/kg), y sacrificados con posterior hepatectomía total, por cirugía abdominal incisional abierta. El órgano extirpado fue lavado en solución salina isotónica, secado y pesado en balanza analítica (Radweg WTB 200). El lóbulo lateral medial derecho (LLMD) fue seccionado y conservado en formol al 10% en buffer fosfato (pH 7,4 y 0,05 mol/L) para el procesamiento histológico. El lóbulo lateral medial izquierdo (LLMI) fue seccionado y perfundido, a través de la vasculatura hepática con buffer fosfato helado (pH 7,4 y 0,02 mol/L), para la eliminación de restos sanguíneos. Este proceso se realizó sobre placas de gel helado, luego fue seccionado en dos porciones de 0,5 g y 0,8 g y homogeneizado para el dosaje de los indicadores transcripcionales

Preparación del homogeneizado para PPAR-alpha y SREBP: Para la obtención del homogeneizado, se utilizó buffer fosfato con pH 7,2 a 0,02 mol/L en la proporción tejido/buffer 1/1, sobre placas de gel helado; después de dos ciclos de congelación y descongelación, el homogeneizado obtenido fue centrifugado durante 15 minutos a 5000 rpm

Preparación del homogeneizado PPAR-gamma: Se utilizó buffer fosfato con pH 7,4 a 0,02 mol/L en la proporción

tejido/buffer 1/40 sobre placas de gel helado; después de dos ciclos de congelación y descongelación, el homogeneizado obtenido fue centrifugado durante 5 minutos a 5000 rpm.

Los sobrenadantes obtenidos se conservaron a -20° C hasta el momento del dosaje de los indicadores transcripcionales PPAR alpha, PPAR gamma y SREBP1-c mediante el test de ELISA (Biosource), y lectura de los resultados (Biocaremedical).

Evaluación morfológica e histológica: Una sección del lóbulo lateral medial derecho fue fijado en formaldehído al 10% con buffer fosfato 0,05 mol/L a pH 7,4, embebido en parafina y procesado para obtener una lámina teñida con hematoxilina-eosina. Las láminas obtenidas fueron analizadas de manera ciega por un médico patólogo especialista en el campo²⁰.

Análisis estadísticos: Para evaluar la normalidad de los datos se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk utilizando los promedios encontrados en cada grupo. Los indicadores que presentaron distribución normal fueron procesados mediante la prueba de ANOVA, luego el estadístico de Levene para evaluar la homogeneidad de varianzas y por último el estadístico de Tukey. Los indicadores que presentaron distribución asimétrica fueron procesados mediante el test de Kruskal-Wallis, luego el estadístico pos hoc U de Mann-Whitney.

Aspectos éticos: El presente estudio consideró las normas éticas de experimentación animal según Russell y Burch y lo dispuesto por la Ley peruana de Protección y Bienestar Animal N°30407, además de la aprobación por el Comité de Bioética, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNMSM (036-2022-CBE-FCB-UNMSM).

RESULTADOS

Niveles de expresión de PPAR- α , PPAR- γ y SREBP-1c en tejido hepático

Los niveles de expresión de PPAR- α en tejido hepático fueron menores en el grupo II con respecto al grupo III y IV ($p < 0.05$). Los grupos I y V presentaron similares valores de expresión de PPAR- α en relación al grupo II (Tabla 1).

Los niveles de expresión de PPAR- γ en tejido hepático fueron menores en el grupo I, III y IV en comparación con el grupo II ($p < 0.05$). El grupo V presentó similares valores de expresión de PPAR- γ respecto al grupo II.

Los niveles de expresión de SREBP-1c en tejido hepático fueron menores en el grupo IV en comparación a los niveles de expresión del grupo II ($p < 0.05$). Los grupos I, III, V presentaron similares valores de expresión de SREBP-1c respecto al grupo II.

Relación de PPAR- α /SREBP 1-c y PPAR- γ /SREBP 1-c en el tejido hepático

En la relación PPAR- α /SREBP 1-c se encontró que el grupo IV tuvo una mayor relación respecto a los valores encontra-

Tabla 1. Niveles de expresión de PPAR- α , PPAR- γ y SREBP-1c según grupo de tratamiento frente al consumo de etanol y fructosa en ratas

	PPAR- α * (pg/mg prot)	PPAR- γ * (pg/mg prot)	SREBP-1c * (pg/mg prot)
Grupo I: Dieta balanceada + agua <i>ad libitum</i>	0,051 \pm 0,007	0,428 \pm 0,052 ^(a)	3,121 \pm 0,531
Grupo II: Dieta balanceada + etanol-fructosa	0,047 \pm 0,006	0,688 \pm 0,049	4,699 \pm 0,825
Grupo III: Dieta A + etanol-fructosa	0,058 \pm 0,008 ^(a)	0,418 \pm 0,041 ^(a)	3,270 \pm 0,915
Grupo IV: Dieta B + etanol-fructosa	0,056 \pm 0,008 ^(a)	0,445 \pm 0,045 ^(a)	2,288 \pm 1,004 ^(a)
Grupo V: Dieta C + etanol-fructosa	0,049 \pm 0,012	0,456 \pm 0,043	4,292 \pm 1,144

* Shapiro Wilk - ANOVA (Media + DE).

(a) $p < 0.05$ comparado con el grupo II.

PPAR- α : Receptor activado por proliferadores peroxisomales tipo alfa. PPAR- γ : receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma. SREBP-1c: proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides - 1c. Dieta A: Asaí al 1%. Dieta B: Asaí al 3%. Dieta C: Asaí al 9%

dos en grupo II ($p < 0.05$). Los grupos I, III y V presentaron similares valores de expresión de PPAR- α en relación al grupo II (Tabla 2).

El índice PPAR- γ /SREBP 1-c presentó un incremento en los grupos III y IV respecto a los valores encontrados en grupo II ($p < 0.05$). El grupo V presentó menor relación PPAR- γ /SREBP 1-c comparado con el grupo II ($p < 0.05$). El grupo I presentó similares valores de expresión PPAR- γ /SREBP 1-c respecto al grupo II.

Descripción histológica del tejido hepático

Grupo I: Biopsia hepática sin alteraciones de la arquitectura a bajo aumento. Inflamación leve periportal y sinusoidal. Congestión leve en algunas venas centrolobulillares. Esteatosis microvesicular en 5% de la biopsia. No se observa esteatosis macrovesicular ni fibrosis. Ausencia de esteatohepatitis.

Grupo II: Biopsia hepática sin alteraciones de la arquitectura a bajo aumento. Inflamación leve periportal y sinusoidal. Esteatosis microvesicular en menos del 33% de la biopsia.

Grupo III: Biopsia hepática sin alteraciones de la arquitectura a bajo aumento. Inflamación leve periportal y sinusoidal. Congestión leve en algunas venas centrolobulillares. Esteatosis microvesicular en menos del 33% de la biopsia.

Grupo IV: Biopsia hepática sin alteraciones de la arquitectura a bajo aumento. Inflamación leve periportal y sinusoidal. Congestión leve en algunas venas centrolobulillares. Esteatosis microvesicular en menos del 66% de la biopsia. No se observa esteatosis macrovesicular ni fibrosis. Ausencia de esteatohepatitis.

Grupo V: Biopsia hepática sin alteraciones de la arquitectura a bajo aumento. Inflamación leve periportal y sinusoidal. Esteatosis microvesicular en menos del 33% de la biopsia.

Tabla 2. Relación PPAR- α / SREBP1-c y PPAR- γ / SREBP-1c según grupo de tratamiento frente al consumo de etanol y fructosa en ratas

	PPAR- α / SREBP1-c		PPAR- γ / SREBP1-c	
	Mediana (RIQ)	% Incremento	Mediana (RIQ)	% Incremento
Grupo I: dieta balanceada + agua <i>ad libitum</i>	2, 07 (1, 12)	—	2, 04 (1, 01)	—
Grupo II: dieta balanceada + etanol-fructosa	1, 05 (1, 03)	—	1, 21 (1, 1)	—
Grupo III: Dieta A + etanol-fructosa	2, 11 (1, 23)	101, 44	2, 36 (1, 33) ^(a)	96,2
Grupo IV: Dieta B + etanol-fructosa	2, 47 (1, 28) ^(a)	102, 17	3, 15 (1, 22) ^(a)	185, 1
Grupo V: Dieta C + etanol-fructosa	1, 39 (1, 45)	18, 03	1, 18 (1, 41) ^(a)	76, 3

* Prueba Shapiro wilk ($p < 0,05$). Kruskal-Wallis. U de Mann Whitney. ** MEDIANA (RIQ).

(a) $p < 0.05$ comparado con el grupo II.

PPAR- α : Receptor activado por proliferadores peroxisomales tipo alfa. PPAR- γ : receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma. SREBP-1c: proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides - 1c. Dieta A: Asaí al 1%. Dieta B: Asaí al 3%. Dieta C: Asaí al 9%

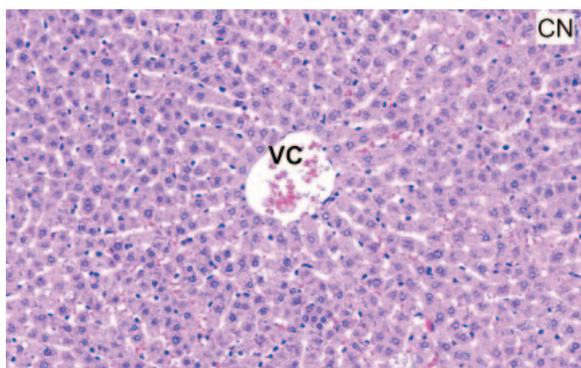


Figura 1. Grupo I; hígado: se observa leve congestión de la vena centrolobulillar (VC), escasos linfocitos y escasos hepatocitos con esteatosis microvesicular (menos del 5% de la biopsia)

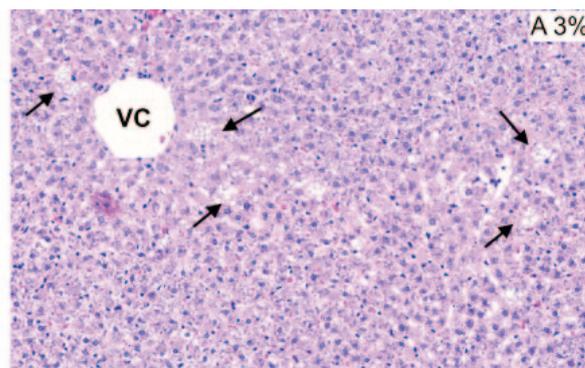


Figura 4. Grupo IV; hígado: se observa leve congestión de la vena centrolobulillar (VC), escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (flechas) en menos del 66% de la biopsia

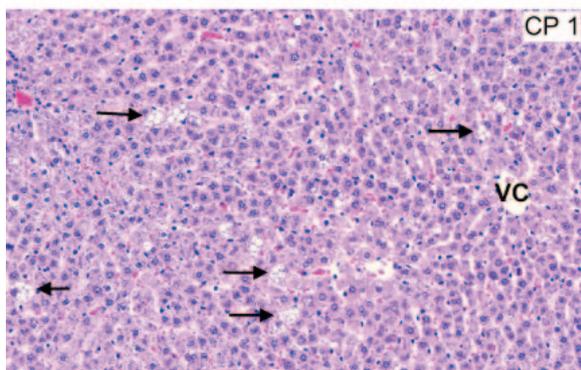


Figura 2. Grupo II; hígado: se observan escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (flechas) en menos del 33% de la biopsia

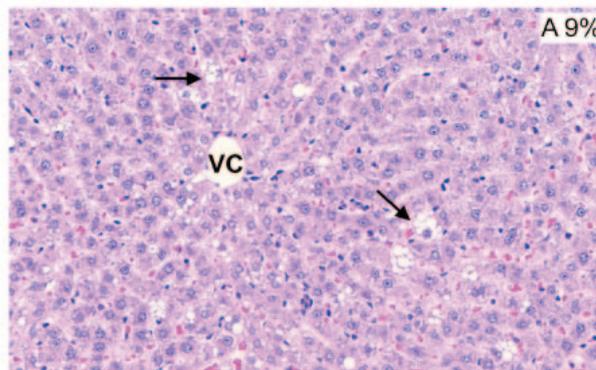


Figura 5. Grupo V; hígado: se observan escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (flechas) en menos del 33% de la biopsia

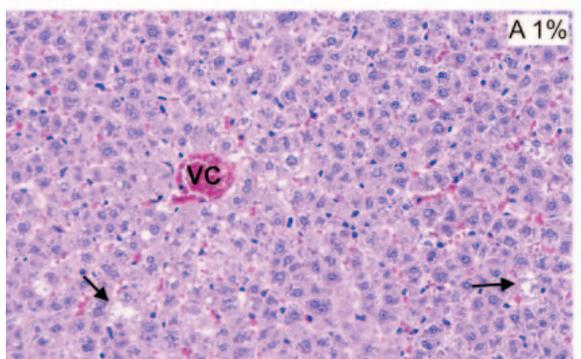


Figura 3. Grupo III; hígado: se observa leve congestión de la vena centrolobulillar (VC), escasos linfocitos y hepatocitos con esteatosis microvesicular (flechas) en menos del 33% de la biopsia

DISCUSIÓN

La adición del alimento funcional asai, en diferentes concentraciones (grupos III, IV y V) presentó un incremento de los niveles de PPAR- α y disminución de los niveles de PPAR- γ y SREBP-1c; además de un incremento en las relaciones PPAR- α /SREBP 1-c y PPAR- γ /SREBP 1-c en tejido hepático. A nivel histológico, se encontró inflamación periportal leve y sinusoidal, congestión leve en algunas venas centrolobulillares, esteatosis microvesicular en menos del 33% de la biopsia sin alteraciones en la arquitectura a bajo aumento y una mayor conservación del tejido hepático, en comparación al grupo II. En el grupo IV, se encontró esteatosis microvesicular en menos del 66% de la biopsia.

La regulación positiva del factor de transcripción PPAR- α encontrada en los grupos que recibieron asaí al 1% y 3% más etanol y fructosa, podría estar relacionada a la presencia de compuestos fenólicos en el fruto. Una de ellas, las cianidinas, promueven la transactivación mediada por PPAR- α , regulan positivamente la expresión de carnitina palmitoil transferasa I (CPT-1 α), estimulan la β -oxidación de ácidos grasos, reducen la biosíntesis de lípidos, previenen la acumulación excesiva de triglicéridos, y por lo tanto, el fruto del asaí sería tendría un rol agonista en la expresión de PPAR- α a través de los mecanismos mediados por la adiponectina, coincidiendo con los resultados reportados por Jia y col^{21,22}.

El heterodímero formado por la unión de los receptores PPAR- γ y RXR (ácido 9cis-retinoico), a nivel nuclear, potencia la transcripción al unirse a una región específica del gen promotor del ADN, facilitando la síntesis de ARNm involucrado en la diferenciación de adipocitos, síntesis de ácidos grasos e incremento del factor SREBP-1c. La regulación negativa de la proteína PPAR- γ encontrada en nuestro estudio podría estar relacionada con el rol de las antocianinas en la expresión de factores correpresores de la transcripción²³.

En un estudio previo, Martino y col (2016) observaron que el jugo de asaí rico en antocianinas y flavonoides, disminuyó la acumulación intracelular de lípidos en el adipocito, regulando negativamente el nivel de expresión de PPAR γ 2, SREBP-1c y genes adipogénicos como aP2, LPL, FATP1 y FAS²⁴. Oliveira y otros (2012), reportaron que el consumo de pulpa de asaí redujo la expresión de los genes SREBP-2 respecto a los controles, disminuyendo los niveles de colesterol en sangre²⁵. En otro estudio, se demostró que el consumo del extracto acuoso de la pulpa de asaí (3 g/kg), durante seis semanas, inhibe la lipogénesis hepática y los niveles de SREBP-1c y FAS, sosteniendo el efecto beneficioso de las antocianinas en la regulación génica y la disminución del grado de esteatosis hepática²¹. Estos resultados coinciden con nuestros resultados experimentales y podrían tener una relación dosis dependiente.

La homeostasis de ácidos grasos hepáticos está regulada principalmente por SREBP-1c y PPAR- α , factores de transcripción responsables del control de la síntesis y oxidación de ácidos grasos respectivamente. Ambas proteínas coexisten con el propósito de conservar un metabolismo óptimo, no obstante, presentan una relación inversamente proporcional. Es por ello, que el incremento de PPAR- α desencadena una menor expresión proteica de SREBP-1c, siendo esta relación inversamente proporcional, semejante a la reportada en nuestra investigación. Lucero y col (2015) reportaron que la resistencia a la insulina promueve la secreción de VLDL y se asocia con una mayor expresión proteica de SREBP-1c y una menor expresión de PPAR- α , ambos reguladores de la disponibilidad de ácidos grasos hepáticos^{26,27}.

La proteína SREBP-1c, subtipo predominante en el tejido adiposo y hepático, se encarga de regular enzimas lipogéni-

cas en respuesta a la insulina. Esta hormona modula el proceso transcripcional y contribuye en la autorregulación, junto al receptor X hepático (LXR), caracterizado por su participación en el metabolismo del colesterol y la lipogénesis de novo. La expresión de LXR se promueve por regulación positiva mediada por PPAR γ , que estimula vías glucolíticas, síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y genes adipogénicos (adipsina y adiponectina) desencadenando esteatosis. Es por ello, que el aumento de PPAR γ genera el aumento proporcional de SREBP-1c siendo estos resultados congruentes con los encontrados en nuestro estudio^{28,29}.

El incremento de la expresión de factores de transcripción adipogénicos puede ser evidenciado mediante el depósito de triglicéridos y vesículas de grasa en el hepatocito. A nivel histológico, se reportó esteatosis hepática leve (<33%) sin alteraciones significativas de la arquitectura, inflamación periportal y sinusoidal leve y congestión en algunas venas centrolobulillares coincidiendo con la disminución del daño histopatológico reportado en la literatura^{13,17,30}. Según los hallazgos histológicos de nuestro estudio, el grupo que recibió asaí al 9% no evidenció congestión de venas centrolobulillares ni dilatación sinusoidal; por lo que, el efecto hepatoprotector del asaí presenta una relación dosis-dependiente

La presente investigación tuvo como limitantes el uso de animales de experimentación y el tiempo. Los resultados obtenidos en animales no pueden ser inferidos directamente a la población, sin embargo, permite sentar las evidencias de los efectos beneficiosos del consumo del asaí. Si bien el método de inducción a daño con etanol al 5% y fructosa al 15% está muy difundido en publicaciones, el tiempo de exposición de 22 días no permitió producir cambios histológicos más severos.

CONCLUSIÓN

La ingesta del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí), a diferentes dosis, produjo un aumento proporcional y significativo de los niveles de expresión de PPAR- α y las relaciones entre PPAR- α /SREBP 1-c y PPAR- γ /SREBP 1-c. Por otro lado, se observó una disminución en los niveles de expresión de PPAR- γ y SREBP-1c, en las dosis de experimentación baja y media. A nivel histológico se observó una disminución en el grado de esteatosis hepática en las tres dosis experimentales, evidenciándose una mayor protección en el grupo que recibió la dosis media. En conclusión, la ingesta del fruto de *Euterpe oleracea* (asaí) tuvo un efecto protector sobre el daño hepático inducido por fructosa y etanol en ratas.

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

- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Narthey YA, Pose E, Kamath PS. Carga global de enfermedad hepática: actualización de 2023. *J Hepatol* [Internet]. 2023;79(2):516–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. La epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH): una revisión sistemática. *Hepatología* [Internet]. 2023 [citado el 21 de abril de 2024];77(4):1335–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/>
- Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Incidencia y prevalencia global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2023 [citado el 21 de abril de 2024];29(Supl):S32–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>
- Carvalho Pamela, Carvalho Eugenia, Barbosa-da-Silva Sandra, Mandarim-de-Lacerda Carlos Alberto, Hernández Alfonso, del-Sol Mariano. Efectos Metabólicos del Consumo Excesivo de Fructosa Añadida. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2019 Sep [citado 2024 Jul 22]; 37(3): 1058-1066. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000301058](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000301058&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000301058>
- Miño Bernal JF, López Morales E, Sandino NJ, Molano Franco D. Cirrosis hepática o falla hepática crónica agudizada: definición y clasificación. *Rev Repert Med Cir* [Internet]. 2022;31(2):112–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1052>
- Roeb E, Weiskirchen R. Fructosa y esteatohepatitis no alcohólica. *Frente Farmacol* [Internet]. 2021;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.634344>
- Lucero D, Miksztowicz V, Macri V, López GH, Friedman S, Berg G, et al. Overproduction of altered VLDL in an insulin-resistance rat model: Influence of SREBP-1c and PPAR- α . *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2015;27(4):167–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.11.002>
- Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Mecanismos moleculares de la acumulación de lípidos hepáticos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018 [citado el 21 de abril de 2024];75(18):3313–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Enfermedad hepática alcohólica: patogenia y tratamiento actual. *Alcohol Res.* 2017;38(2):147–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988570/>
- Martínez-Castillo M, Altamirano-Mendoza I, Sánchez-Valle S, García-Islas L, Sánchez-Barragán M, Hernández-Santillán M, et al. Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption and alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)* [Internet]. 2023;88(2):136–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2023.03.003>
- González J, D'Espessailles A, González-Mañán D, Juretić N, Catalán M, Riquelme C, et al. La suplementación con fructosa aumenta la expresión de factores lipogénicos y la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa [Internet]. *Revistasoched.cl*. [citado el 21 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.revistasoched.cl/1_2024/1.pdf
- Malnick SDH, Alin P, Somin M, Neuman MG. Enfermedad del hígado graso, alcohólica y no alcohólica: similares pero diferentes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 21 de abril de 2024];23(24):16226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555867/>
- Laurindo LF, Barbalho SM, Araújo AC, Guiguer EL, Mondal A, Bachtel G, et al. Açai (Euterpe oleracea Mart.) in health and disease: A critical review. *Nutrients* [Internet]. 2023 [citado el 21 de abril de 2024];15(4):989. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839349/>
- Silveira JT da, Rosa APC da, Morais MG de, Victoria FN, Costa JAV. An integrative review of Açai (Euterpe oleracea and Euterpe precatoria): Traditional uses, phytochemical composition, market trends, and emerging applications. *Food Res Int* [Internet]. 2023 [citado el 21 de abril de 2024];173(113304):113304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37803612/>
- Matta FV, Xiong J, Lila MA, Ward NI, Felipe-Sotelo M, Esposito D. Composición química y propiedades bioactivas de las bayas de açai moradas y blancas comerciales y no comerciales. *Alimentos* [Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2024];9(10):1481. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/foods9101481>
- de Almeida Magalhães TSS, de Oliveira Macedo PC, Converti A, Neves de Lima AA. El uso de Euterpe oleracea Mart. Como una nueva perspectiva para el tratamiento y la prevención de enfermedades. *Biomoléculas* [Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2024];10(6):813. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10060813>
- Pedrosa ML. El açai mejora la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) inducida por la fructosa. *NutrHosp* [Internet]. 2018 [citado el 21 de abril de 2024];35(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756964/>
- Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Talwalkar JA, McCoy RG. Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease: Real-world data from a large U.S. claims database. *Hepatology* [Internet]. 2018 [citado el 9 de junio de 2024];68(6):2230–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30094>
- Moctezuma-Velázquez C. Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018;83(2):125–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2017.10.003>
- Morgan K, Uyuni A, Nandgiri G, Mao L, Castaneda L, Kathirvel E, et al. Altered expression of transcription factors and genes regulating lipogenesis in liver and adipose tissue of mice with high fat diet-induced obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 [citado el 15 de julio de 2024];20(9):843–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794597/>
- Guerra JF da C, Maciel PS, de Abreu ICME, Pereira RR, Silva M, Cardoso L de M, et al. Dietary açai attenuates hepatic steatosis via adiponectin-mediated effects on lipid metabolism in high-fat

- diet mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2015;14:192–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.025>
22. Jia Y, Kim J-Y, Jun H-J, Kim S-J, Lee J-H, Hoang MH, et al. Cyanidin is an agonistic ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha reducing hepatic lipid. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2013;1831(4):698–708. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.11.012>.
23. Chen H, Tan H, Wan J, Zeng Y, Wang J, Wang H, et al. PPAR- γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2023; 245(108391):108391. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108391>
24. Martino H.S.D., Dias M.M.D.S., Noratto G., Talcott S., Mertens-Talcott S.U. Anti-lipidaemic and anti-inflammatory effect of açai (*Euterpe oleracea* Martius) polyphenols on 3T3-L1 adipocytes. *J. Funct. Foods*. 2016;23:432–443. doi: 10.1016/j.jff.2016.02.037. [CrossRef] [Google Scholar]. Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S1756464616000931#bib0135>
25. De Souza MO, Souza e Silva L, de Brito Magalhães CL, de Figueiredo BB, Costa DC, Silva ME, et al. The hypocholesterolemic activity of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) is mediated by the enhanced expression of the ATP-binding cassette, subfamily G transporters 5 and 8 and low-density lipoprotein receptor genes in the rat. *Nutr Res* [Internet]. 2012;32(12):976–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2012.10.001>
26. Lucero D, Miksztowicz V, Macri V, López GH, Friedman S, Berg G, et al. Overproduction of altered VLDL in an insulin-resistance rat model: Influence of SREBP-1c and PPAR- α . *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2015;27(4):167–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.11.002>
27. Knight BL, Hebbachi A, Hauton D, Brown A-M, Wiggins D, Patel DD, et al. A role for PPAR α in the control of SREBP activity and lipid synthesis in the liver. *Biochem J* [Internet]. 2005;389(2):413–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/bj20041896>
28. Zacatenco U. CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS [Internet]. Cinvestav.mx. [citado el 21 de julio de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/1132/SSIT0016187.pdf?sequence=1>
29. Muñoz EL-oliva, Martínez EM. SREBP-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico [Internet]. *Analesranf.com*. [citado el 21 de julio de 2024]. Disponible en: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2014/80_01/8001_03.pdf
30. De Oliveira PRB, da Costa CA, de Bem GF, Cordeiro VSC, Santos IB, de Carvalho LCRM, et al. Euterpe oleracea mart.-derived polyphenols protect mice from diet-induced obesity and fatty liver by regulating hepatic lipogenesis and cholesterol excretion. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(12):e0143721. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143721>