



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**EFFECTO TERAPÉUTICO DE LA  
CURCUMINA SOBRE LA ENFERMEDAD  
DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO.**

**Autor: ALEXANDRA FLAVIA TIVADAR**

**Tutor: MARIA ELVIRA LÓPEZ-OLIVA MUÑOZ**

**Convocatoria: FEBRERO**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: Pág 4
  - a. CONCEPTO DE HGNA: Pág 4
  - b. EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA: Pág 4
  - c. PATOGENIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: Pág 4
  - d. TRATAMIENTO GENERAL: Pág 8
2. OBJETIVOS: Pág 10
3. MATERIAL Y MÉTODOS: Pág 10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Pág 10
  - a. GENERALIDADES DE LA CURCUMINA: Pág 10
  - b. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CURCUMINA: Pág 11
  - c. MECANISMO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FISIOLÓGICAS: Pág 12
  - d. USO EN OTRAS ENFERMEDADES: Pág 14
    - i. ARTRITIS: Pág 15
    - ii. SÍNDROME METABÓLICO: Pág 15
    - iii. CÁNCER: Pág 15
    - iv. HGNA Y EHNA: Pág 16
      1. ESTUDIOS IN VITRO: Pág 16
      2. ESTUDIOS IN VIVO: Pág 17
      3. ENSAYOS CLÍNICOS: Pág 18
5. CONCLUSIONES: Pág 20
6. BIBLIOGRAFÍA: Pág 20

## **RESUMEN**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) es considerada la enfermedad hepática crónica más prevalente del mundo. Se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos, de origen metabólico y se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico ya que está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina (RI) y la obesidad. Dado que el tratamiento de HGNA está muy limitado y no se tiene fármacos específicos contra dicha patología, ha sido necesario buscar otras alternativas terapéuticas. En esta revisión nos centramos en el uso de la curcumina, un polifenol, en el tratamiento de esta enfermedad y en la prevención de su progreso a esteatohepatitis (EHNA) y posteriormente a cirrosis o hepatocarcinoma. Diversos estudios tanto *in vivo*, como *in vitro* y ensayos clínicos han demostrado que el uso de curcumina a elevadas dosis disminuye notablemente la acumulación de grasa en el hígado y también posee fuertes actividades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas. Por lo tanto nos encontramos ante una prometedora estrategia terapéutica contra HGNA.

## **ABSTRACT**

Nonalcoholic fatty liver disease (HGNA) is considered the most prevalent chronic liver disease in the world. It is characterized by the accumulation of fat in the hepatocytes, of metabolic origin and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome since it is closely related to insulin resistance (IR) and obesity. Given that the treatment of HGNA is very limited and there are no specific drugs against that pathology, it has been necessary to look for other therapeutic alternatives. In this review we focus on the use of curcumin, a polyphenol, in the treatment of this disease and in the prevention of its progress to nonalcoholic steatohepatitis (EHNA) and subsequently to cirrhosis or hepatocarcinoma. Several studies *in vivo*, *ex vivo* and clinical trials have shown that the use of curcumin at high doses decreases the accumulation of fat in the liver and also has strong antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. Therefore, we are facing a promising therapeutic strategy against HGNA.

## **ABREVIATURAS**

AGL: Ácidos grasos libres  
ALT: Alanina aminotransferasa.  
ChREBP: Proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos  
DT2: Diabetes tipo 2.  
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica  
GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1  
HFD: Dieta rica en grasas.  
HGNA :Hígado graso no alcohólico  
IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia.  
IL: Interleuquina  
LDL: Lipoproteína de baja densidad  
LXR: Receptor X hepático  
MeS: Síndrome metabólico.

NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.  
PPARs: Receptor activado por proliferadores peroxisomales.  
RI: Resistencia a la insulina.  
ROS: Especies reactivas de oxígeno.  
SREBP-1c: Proteína de unión al elemento regulador del esteroles.  
SOD: Superóxido dismutasa.  
SREBP: Proteína de unión al elemento regulador del esteroles.  
TG: Triglicéridos.  
TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alpha.  
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

## 1. INTRODUCCIÓN

### ❖ CONCEPTO DE HÍGADO GRASO NO ALCHÓLICO.

El término hígado graso no alcohólico (HGNA) comprende un amplio espectro de lesiones asociadas con el depósito de grasa en el hígado de origen metabólico. La forma más benigna y prevalente de esta lesión es llamada esteatosis simple y se define como la presencia de grasa en el hígado, en al menos un 5% de los hepatocitos por campo, sin fibrosis, y con poca o casi nula inflamación, asociado con un estado de resistencia a insulina (RI). [1] Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes en los que se desarrolla una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una forma progresiva y avanzada del HGNA caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado, junto con daño hepatocelular, inflamación y distintos grados de cicatrización o fibrosis, teniendo un alto riesgo de progresión a cirrosis o hepatocarcinoma. [2]

### ❖ EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA.

HGNA es la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo y es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico ya que el acúmulo de triglicéridos (TG) está asociado a un estado de RI. También es un factor de riesgo para otras enfermedades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DT2), dislipemia, hipertensión y aterosclerosis. [3]

La prevalencia general en sujetos adultos se estima alrededor del 20-30%, pero existen variaciones significativas dependiendo de la zona geográfica, el grupo de edad de la población estudiada y los métodos de diagnóstico utilizados. En Europa, la prevalencia es algo más baja que en los Estados Unidos (30-46%), alrededor del 25-30%. En España, la prevalencia estimada es del 25%, pero estudios más recientes basados en técnicas más sensibles sugieren que puede ser incluso mayor. La prevalencia aumenta notablemente cuando estudiamos grupos poblacionales con factores de riesgo de HGNA. De esta manera en la población con obesidad, la prevalencia está en un rango del 50-70%. Las personas con DT2, están en un rango del 60-80%. Por último, en pacientes con más de un factor de riesgo, como obesidad + diabetes, la prevalencia es casi total, entre 80-100%. [1]

Esto se traduce en que las cifras obtenidas de obesidad y diabetes pueden camuflar la prevalencia de esta enfermedad haciendo menos perceptible su gravedad. También, al mostrar un cuadro asintomático en muchos casos unido a la ausencia de marcadores o alteraciones fisiológicas específicas, provoca que la enfermedad no se encuentre adecuadamente valorada [4]. Actualmente existe una preocupación epidemiológica debido al aumento de la prevalencia de HGNA en pacientes pediátricos y adolescentes, encontrándose ahora mismo entre un 10-15%. [1]

### ❖ PATOGENIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La patogenia de HGNA es multifactorial y todavía no es bien conocida. La esteatosis hepática se desarrolla como consecuencia del desequilibrio entre el aporte y la degradación de lípidos. Los lípidos almacenados en el tejido adiposo blanco que fluyen

al hígado como ácidos grasos libres (AGL), los sintetizados en el hígado mediante la lipogénesis *de novo* y los AG procedentes de la dieta, son las fuentes lipídicas que contribuyen a formar la grasa hepática. Después de ser esterificados, los TG pueden ser almacenados como gotas lipídicas en los hepatocitos, secretados a la sangre como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), o hidrolizados de nuevo a AG para su posterior oxidación. [3]

Por lo tanto, el HGNA se atribuye a alguno de los siguientes factores [5]:

- Aumento de la lipólisis y aumento de la ingesta externa de lípidos, que genera un aumento de los AGL circulantes al hígado.
- Disminución de secreción de TG en forma de VLDL.
- Disminución de la beta oxidación de los ácidos grasos.
- Aumento de lipogénesis *de novo*.

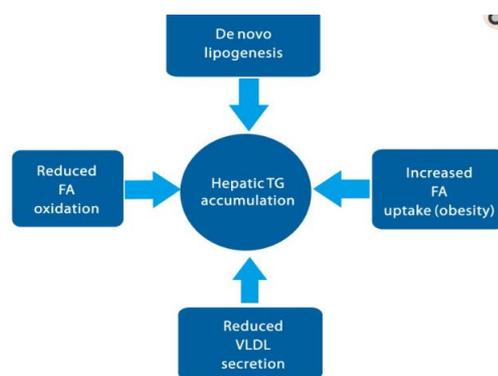


FIGURA 1: Factores estimulantes de HGNA [5]

Se han usado varios modelos animales que desarrollan síntomas similares con el fin de establecer cuáles son los mecanismos patogénicos del HGNA y su progresión a EHNA. Entre ellos los más usados han sido los modelos genéticos y modelos con EHNA inducida por dieta.

- ✓ Resistencia a la insulina en la esteatosis.

La RI es un factor clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad. La RI periférica sería el primer acontecimiento que originaría un aumento del flujo de AGL al hígado. Esto es debido a que en condiciones normales la insulina estimula la lipogénesis *de novo*, pero en un estado de RI, la lipólisis está sobreestimulada en los adipocitos, lo que da lugar a ese aumento del flujo de AGL en el plasma mencionado anteriormente. [3,5]. En HGNA el hígado se hace resistente a la acción de la hormona, incrementando la gluconeogénesis y la glucogenólisis y responde a la hiperinsulinemia aumentando la transcripción de genes lipogénicos. El aumento de la producción de glucosa hepática junto con su menor captación periférica acentúa la hiperglucemia e incrementa la secreción de insulina, aumentando todavía más la lipogénesis hepática. [3]

- ✓ Aporte de AGL al hígado

Como ya sabemos, la RI periférica, aumenta el flujo de AGL al hígado desde el tejido adiposo blanco. En este proceso es muy importante la capacidad hepática de captar esos AGL. Esta capacidad dependerá de la concentración de estos AGL y de su capacidad de transporte a través de la membrana del hepatocito, por lo que una alteración en el sistema de transporte a través de membrana influye significativamente en el desarrollo de HGNA. [3] El hígado intenta reaccionar mediante el aumento de la  $\beta$ -oxidación y exportando lípidos, pero cuando el flujo de lípidos y su síntesis exceden a su

metabolismo y exportación, el exceso se acumula en forma de macrovesículas generando así el hígado graso.[6]

✓ Lipogénesis *de novo*.

La lipogénesis *de novo* es una vía metabólica compleja y enormemente regulada, que convierte los carbohidratos de la dieta en AG, que una vez esterificados se almacenan en el tejido adiposo como TG. Ante un exceso de carbohidratos de la dieta, el organismo responde generando una cantidad de energía superior a la demanda del organismo, es decir, no existe equilibrio entre generación y consumo de energía y el organismo se encuentra con un exceso energético que necesita utilizar, y lo aprovecha en la síntesis endógena de AG fuera de la mitocondria, donde se generan los sustratos necesarios que son productos de la degradación de la glucosa (acetil CoA y ATP), para la síntesis *de novo* de las cadenas de ácidos grasos, que una vez esterificados con glicerol y en forma de TG se almacenan en el tejido adiposo como reservorio energético. [7]

Como ya sabemos, en el HGNA, el aumento de la glucemia y la hiperinsulinemia derivadas de la RI favorecen la conversión de glucosa en AG aumentando la expresión de las enzimas glucolíticas y lipogénicas mediante la activación de los factores de transcripción SREB-1c, ChREBP y LXR. [3] SREB-1c es un factor de transcripción que controla la regulación del metabolismo lipídico. Su expresión es altamente inducida por la insulina en condiciones de alimentación y por los ácidos grasos saturados en una dieta rica en grasas en ratones. Por otra parte, ChREBP fue primeramente identificado como un regulador de la glicolisis hepática mediante la activación del gen L-PK (piruvato kinasa) y más tarde se vio que tenía un papel en la regulación de genes lipogénicos. [5] El receptor nuclear LXR es el regulador principal, capaz de aumentar la expresión de ambos factores de transcripción citoplasmáticos SREBP 1C, inducido por insulina, y ChREBP, activado por glucosa. Estos 3 factores inducen la expresión de los genes lipogénicos y glucolíticos que intervienen en la lipogénesis *de novo*, cuya sobreexpresión incrementa la infiltración de grasa en el hígado. [3]

✓ Oxidación de los ácidos grasos

La disminución de las vías de utilización de los AG también puede generar esteatosis hepática. Los AG son catabolizados a través de la  $\beta$ -oxidación en las mitocondrias y en los peroxisomas, y de la gamma oxidación en los microsomas, siendo la  $\beta$ -oxidación la vía predominante de metabolización de los AG de cadena corta, media y larga. En HGNA aparecen varios cambios adaptativos para incrementar la beta oxidación, para compensar esa excesiva captación y síntesis *de novo* de los AG. Sin embargo, si se sobrepasa la capacidad oxidativa, los lípidos comienzan a acumularse en los hepatocitos. La sobreexpresión de los genes de la familia CYP4A de gamma hidroxilasas microsomales, en pacientes con EHNA y en animales alimentados con una dieta alta en grasa (HFD), ha sugerido una posible función protectora de estas enzimas sobre la toxicidad lipídica, al detoxificar los ácidos dicarboxílicos derivados del exceso de AG, altamente tóxicos. El principal regulador de la beta oxidación es el receptor PPAR-alfa, cuya activación induce la expresión de genes involucrados en la beta y gamma oxidación, y por ello su inactivación puede inducir HGNA, como se ha observado en ratones knockout en condiciones de ayuno o alimentados con una dieta

HFD. Por el contrario, la estimulación de PPAR-alfa con su agonista fenofibrato mejora la esteatosis hepática en el ratón. [3,5]

✓ Secreción de VLDL.

El hígado secreta TG en forma de partículas de VLDL, que son transportadas hacia los tejidos periféricos y son convertidos en lipoproteínas de baja densidad (LDL) e intermedia densidad (IDL) por la enzima lipoproteinlipasa. En los pacientes con HGNA y EHNA presentan una sobreproducción de estas y también de VLDL en comparación con sujetos sanos, debido a modificaciones en el ensamblaje y en la secreción de TG. [3] A pesar de ello, la tasa de secreción de TG no puede compararse al aumento de las síntesis de TG que se da en el HGNA, dando lugar a esteatosis a pesar de ese aumento de VLDL. [5]

✓ De esteatosis a EHNA

El mecanismo de la progresión de HGNA a EHNA es todavía poco conocido. Se atribuye a la interacción de diferentes factores, tanto genéticos como ambientales. El modelo tradicional para explicarlo es mediante la “hipótesis del doble impacto”, que postula una evolución desde la esteatosis, primer impacto, en la que el exceso de grasa hace al hígado más susceptible a otros factores denominados “segundo impacto”, que conducen a EHNA. Actualmente esta teoría está siendo reemplazada por el modelo de lipotoxicidad, que parte de la base de que todos los factores ya sean metabólicos como inflamatorios de EHNA no actúan por separado, sino que actúan de manera conjunta en la progresión al daño tisular. [1,3]

Entre los factores que contribuyen a la progresión EHNA, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la disminución de la capacidad de defensa antioxidante, tienen un papel esencial. La aparición de cambios estructurales y funcionales en las mitocondrias en pacientes con EHNA se ha propuesto como un índice de progresión de la enfermedad.

También la elevada generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a aumento excesivo de la oxidación de AG tanto por la vía mitocondrial como no mitocondrial puede considerarse como una causa directa de la disfunción de las mitocondrias ya que interfieren con la cadena respiratoria y con la integridad del DNA mitocondrial. A su vez, este daño en la fosforilación oxidativa asociada a la cadena de transporte de electrones contribuye a la aparición de esteatosis.

El aumento de los productos de la peroxidación aumenta el efecto de estas ROS ya que dañan las membranas e inactivan diferentes componentes celulares intensificando de esta manera la disfunción mitocondrial y aumentando la producción de ROS. El aumento consecutivo de la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial permite la liberación al citosol de proteínas proapoptóticas que inducen la muerte de los hepatocitos y favorecen el desarrollo de la inflamación y la fibrosis.

Las ROS y los productos de la peroxidación, anteriormente comentada, inducen también la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF alfa, TNF beta y las interleucinas IL6 y IL8 que producirán además del mantenimiento de la RI, la muerte celular, la quimiotaxis de los neutrófilos, la formación del infiltrado inflamatorio y la activación de

las células Kupffer, de las cuales se sospecha que juegan un papel importante en el paso de esteatosis a EHNA. Estas células Kupffer pueden influenciar el metabolismo lipídico y sus productos, específicamente la IL- $\beta$  estimula la apolipoproteína B de baja densidad (VLDL-apoB) que se secreta en los tejidos periféricos y son convertidos en LDL e IDL, provocando una alteración en la composición del colesterol. Además, la IL- $\beta$  estimula también las células estrelladas, las cuales proliferan y se activan, transformándose en microfibriloblastos que incrementan la matriz extracelular al sintetizar colágeno, proteoglicanos y hialuronato.

El estrés del retículo endoplásmico es un mecanismo recientemente implicado en la patogenia y en la progresión a EHNA. Cualquier alteración en la homeostasia del RE que afecte a la capacidad de plegado de las proteínas induciendo su acúmulo en el lumen, conduce al estrés del RE. [1,3, 8,9]

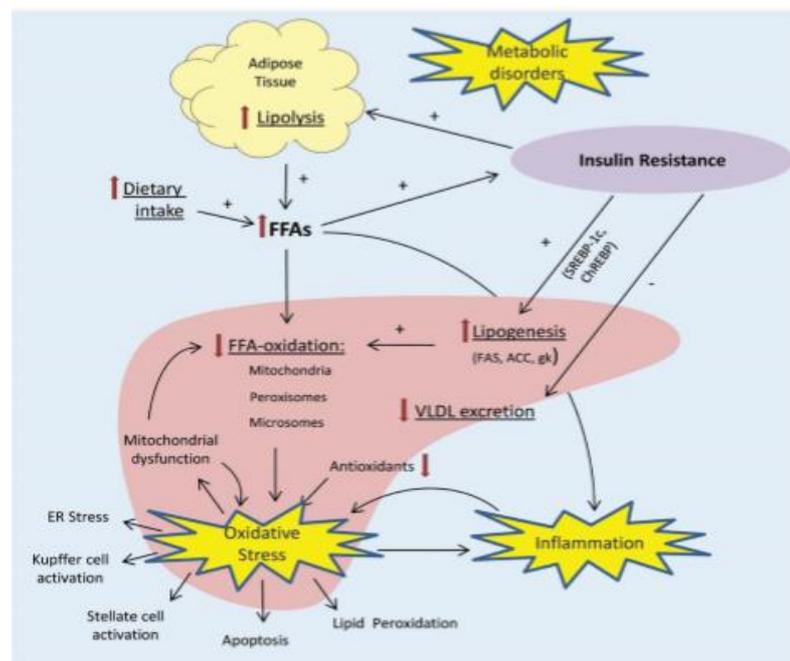


Figura 2: Patogenia de HGNA y su progresion a EHNA [10]

## ❖ TRATAMIENTO GENERAL

Actualmente no existe ningún tratamiento estandarizado establecido para el HGNA. Los pacientes con HGNA normalmente tienen una ingesta calórica más elevada y una vida más sedentaria que los pacientes sin esta patología. La primera terapia, y a la vez la más eficaz es conseguir bajar el peso y mantenerlo mediante una dieta y ejercicio físico. La bajada de peso disminuye tanto la RI a nivel hepático como a nivel periférico, al igual que disminuye el estrés oxidativo, mejorando el perfil lipídico.

No existe evidencia suficiente para indicar que un tipo de dieta especifica mejora la enfermedad, aunque se recomienda una dieta baja en calorías y grasas, baja en carbohidratos o la dieta mediterránea. Lo que si se ha demostrado efectivo es la combinación de dieta con ejercicio físico. Un ejercicio físico aerobio de 30 a 60 min, 3

veces por semana puede disminuir la concentración de TG en el hígado, aunque no se disminuya el peso.

A pesar de que la esteatosis es considerada una enfermedad benigna que no requiere tratamiento farmacológico, este sí debería considerarse en pacientes con fibrosis avanzada, o en aquellos con EHNA, ya que como sabemos, la inflamación es el precursor de la fibrosis. También es importante establecer un tratamiento en pacientes con factores de riesgo, como en pacientes de más de 50 años con DT2. Por último, también debe considerarse el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con HGNA pero que forma parte del síndrome metabólico.

La elevada prevalencia de la enfermedad y un mejor entendimiento de su fisiopatología ha resultado en la búsqueda de nuevos fármacos al igual que numerosos ensayos clínicos en fases 2 y 3 de desarrollo. El fármaco ideal de la EHNA sería uno que corrigiese la RI, disminuyese los niveles de grasa del hígado, disminuyese la inflamación y a su vez tuviese una acción antifibrótica. [1]

#### ✓ Antioxidantes

La vitamina E es una vitamina liposoluble con un alto poder antioxidante. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un efecto beneficioso de esta vitamina sobre la EHNA. Un ensayo clínico doble ciego de 96 semanas de duración demostró que una dosis de 800 UI diarias de vitamina en comparación al placebo mejoraba la esteatosis, la inflamación y el hinchamiento del hígado. La vitamina E ha demostrado ser efectiva en reducir las lesiones provocadas por la EHNA, pero no a la fibrosis. [6]

#### ✓ Agentes que actúan sobre la resistencia a la insulina.

Dentro de este grupo encontramos distintas categorías de fármacos: sensibilizados de insulina a base de ácidos biliares, tiazolidinas, otros agonistas de receptor PPAR, metformina, incretinas...etc. Las tiazolidinas, como la pioglitazona son agonistas selectivos del PPAR gamma, utilizados en DT2 que actúan mejorando la resistencia a la insulina. Su mecanismo de acción se basa en aumentar la redistribución de grasa de tejidos como el músculo o el hígado al tejido adiposo. Además, aumentan los niveles de adiponectina en la circulación, la cual es producida únicamente por el tejido adiposo y tiene propiedades sensibilizadas de la insulina. Los fibratos, agonistas PPAR e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), enzima responsable de la degradación del GLP-1, también están siendo evaluados, especialmente la liraglutida. La metformina demostró en 9 de 12 estudios que tenía un poder reductor de alanina aminotransferasa (ALT) en comparación con grupos placebo o en comparación con personas bajo regulación dietética. Sin embargo, la evidencia actual no apoya el uso de metformina en el tratamiento de la EHNA. [1,6,11,12]

#### ✓ Otros fármacos

Existen otros fármacos, como por ejemplo los destinados a disminuir la inflamación, la apoptosis o la fibrosis en los cuales se han realizado ensayos clínicos o están todavía siendo investigados. Por ejemplo, destacamos en Cenicriviroc, un antagonista oral de los receptores CCR2 y CCR5. Este fármaco demostró una disminución de la

inflamación, pero no tuvo efecto sobre la EHNA. Actualmente está en investigación el simtuzumab, el cual está destinado a disminuir la fibrosis. [6,11]

## 2. OBJETIVOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de numerosos artículos científicos para determinar cuáles son los mecanismos implicados en el HGNA o esteatosis y su evolución a EHNA. En este trabajo nos centramos en la acción que tiene la curcumina sobre dicha enfermedad y su posible uso en prevención o como tratamiento. Definimos los aspectos generales de la curcumina, donde se encuentra, su estructura química, y su mecanismo de acción y dianas frente al HGNA. También se mencionan algunos estudios realizados, tanto *in vitro* como *in vivo*, y ensayos clínicos, y sus respectivos resultados sobre el posible efecto terapéutico de la curcumina en esta enfermedad.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión se han puesto en conjunto todos los conocimientos adquiridos durante el grado en farmacia y se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la búsqueda con las palabras clave: “curcumina”, “cúrcuma”, “esteatosis hepática no alcohólica”, “enfermedad HGNA”, “non alcoholic fatty liver disease” en las bases de datos Pubmed, Elsevier y Google Académico.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ❖ GENERALIDADES DE LA CURCUMINA

La cúrcuma es una especia que ha tenido un auge en el mundo médico/científico y en el mundo culinario. Se trata de una planta herbácea perenne (*Curcuma longa*) de la familia del jengibre. Sus propiedades medicinales se conocen desde la antigüedad, pero el mecanismo de acción al igual que la detección de los componentes activos de la cúrcuma solo se ha investigado recientemente. La curcumina, también llamada diferuloilmetano, es el principal polifenol natural y componente activo que se encuentra en el rizoma de *Cúrcuma longa* (cúrcuma) y en otros *Cúrcuma spp.* [13,14]

La cúrcuma se ha utilizado tradicionalmente en los países asiáticos como una planta medicinal debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas, antimicrobianas y anticancerígenas [15]. Se ha demostrado que la curcumina, el polifenol activo, tiene actividad sobre múltiples moléculas de señalización, al mismo tiempo que tiene

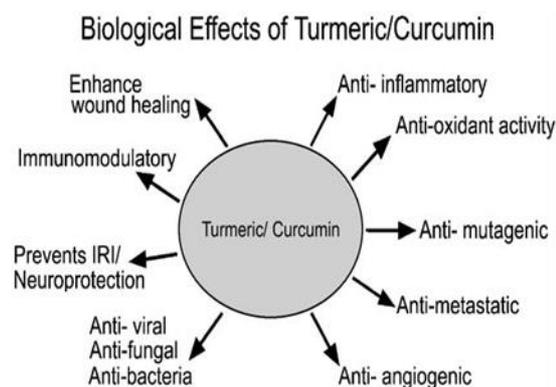


Figura 3: Efectos de la curcumina en el organismo. [16]

actividad a nivel celular lo que le confiere múltiples efectos sobre la salud. Además, mejora las condiciones inflamatorias, el síndrome metabólico, el dolor y ayuda en el tratamiento de las condiciones inflamatorias y degenerativas de los ojos. Por último, se ha demostrado que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema renal. Todos estos efectos beneficiosos que posee la curcumina, se asocian a su efecto antioxidante y antiinflamatorio. [13]

Gracias a todos estos beneficios, la suplementación con curcumina puede ser una posible opción para el tratamiento de HGNA. Además, en estudios previos, se ha demostrado que la curcumina tiene un papel fundamental en evitar el paso de HGNA a EHNA mediante las propiedades antiinflamatorias anteriormente mencionadas, al igual que mediante la restauración de los balances entre las moléculas oxidantes y antioxidantes del organismo. [15]

Sin embargo, también posee un punto negativo, y este es su escasa biodisponibilidad. A lo largo de los años, varios estudios han intentado abordar la farmacocinética de la curcumina. Se conoce que se absorbe mal en el intestino ya que se demostró que el 75% se excreta en las heces y solo aparecen trazas en la orina tras su administración oral. A su mala absorción hay que sumarle su metabolismo rápido y su rápida eliminación. [16]

Tras haber planteado el problema de la biodisponibilidad oral, se desarrollaron formulaciones para mejorar sus niveles séricos, su distribución, su metabolismo y su vida media. Varios estudios han demostrado un efecto beneficioso de los complejos de fosfolipídicos de curcumina y fitosomas, en el aumento de su biodisponibilidad y por tanto de sus acciones terapéuticas. Además, se descubrió el uso de la piperina, un conocido potenciador de biodisponibilidad y principal componente activo de la pimienta negra para bloquear la ruta metabólica de la curcumina. La combinación de piperina + curcumina se asocia con un aumento del 2000% en la biodisponibilidad de la curcumina. Por lo tanto, el problema de la baja biodisponibilidad parece resolverse agregando agentes como la piperina, creando así un complejo de curcumina. [13,17]

La curcumina está siendo reconocida y utilizada en todo el mundo en varias formas diferentes. Por ejemplo, en India se utiliza en los curries; en Japón, se utiliza en los téis; en Tailandia, se usa en cosmética etc. Los curcuminoides han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) como "Generalmente reconocidos como seguros" (GRAS), y los ensayos clínicos han demostrado una buena tolerancia de dosis entre 4000 y 8000 mg/día hasta 12,000 mg/día de una concentración del 95% de tres curcuminoides: curcumina, bisdemetoxicurcumina, y demetoxicurcumina.

Como ya se ha comentado, tiene innumerables efectos beneficiosos. En esta revisión nos centramos en los sus efectos sobre el HGNA, aunque también se mencionan sus beneficios sobre la diabetes, artritis, síndrome metabólico y cáncer entre otros. [13]

#### ❖ ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CURCUMINA.

La curcumina es una molécula simétrica, también conocida como diferuloyl metano. El nombre IUPAC de curcumina es (1E, 6E) -1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-diona, con la fórmula química C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, y un peso molecular de 368.38. Tiene tres entidades químicas en su estructura: dos sistemas de anillos

aromáticos que contienen grupos fenoxi o metoxi, conectados por un enlazador de siete carbonos que consiste en un resto  $\alpha$ ,  $\beta$ -dicetona-insaturado.

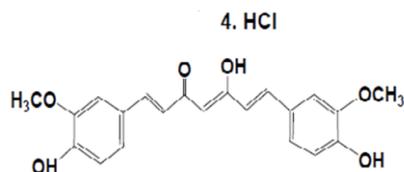


Figura 4: estructura química de la curcumina [18]

El grupo diceto muestra un tautomerismo ceto-enólico, que puede existir en diferentes tipos de conformadores según el entorno. En el estado cristalino, existe en una configuración cis-enol, donde se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno estabilizados por resonancia. En la mayoría de los solventes no polares y moderadamente polares, la forma enol generalmente está más estabilizada que la forma ceto, dependiendo de la naturaleza del solvente.

Es una molécula hidrófoba con un valor logP de  $\sim 3.0$ . Es casi insoluble en agua y fácilmente soluble en solventes polares como DMSO, metanol, etanol, acetonitrilo, cloroformo, acetato de etilo, etc. Es escasamente soluble en solventes hidrocarbonados como el ciclohexano y el hexano. [18]

#### ❖ MECANISMO DE ACCION Y PROPIEDADES FISIOLÓGICAS DE LA CURCUMINA.

##### ✓ Mecanismo de acción.

La curcumina puede disminuir la esteatosis hepática y bloquear la enfermedad del hígado graso regulando la lipogénesis *de novo* hepática mediante la activación de la AMP proteínquinasa, que produce la inhibición de la acumulación de lípidos en el hígado [19].

También produce una inhibición de la síntesis de AG y de ácidos grasos insaturados como el ácido esteárico, ácido oleico y linoleico. Además disminuye el “primer impacto” de la hepatogénesis del HGNA, que engloba la esteatosis hepática. [20] Muchos estudios han indicado su potencial beneficioso en la prevención de la obesidad, diabetes, síndrome metabólico y afirman que el estrés oxidativo y alteraciones en el sistema inmune juegan un papel importante en la contribución de disfuncionalidad en el hígado produciendo HGNA. [19]

Este compuesto disminuye la producción de ROS evitando la activación de las células estrelladas en el hígado y una reducción del tejido inhibitor de la metaloproteasa-1. Otro posible mecanismo de acción puede ser la activación del receptor PPAR gamma, que mejora la RI, disminuyéndola. Además, el potente efecto antioxidante del que se hablará más adelante, que ayuda a la disminución de la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo en diferentes tejidos, ha sido demostrado. Estos efectos antioxidantes de la curcumina pueden ser explicados por su capacidad de quelar metales, y su acción moduladora en la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa

(SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GPx). De estos efectos antioxidantes hablaremos más adelante. [19] También se ha demostrado que los suplementos de curcumina reducen los niveles de ALT y mejora los cuadros de esteatosis y la inflamación hepática.

Además, inhibe la activación del factor NF-KB, disminuye la cascada de inducción de ICAM-1; COX-2 y MCP-1 que da lugar a un freno en el desarrollo y la progresión de la inflamación hepática evitando de esta manera el paso a EHNA. También, la curcumina desciende los niveles séricos de TNF-alfa y de IL-6, que son 2 citoquinas proinflamatorias que están implicadas en el “segundo impacto” de la fisiopatología de HGNA. [19,21]

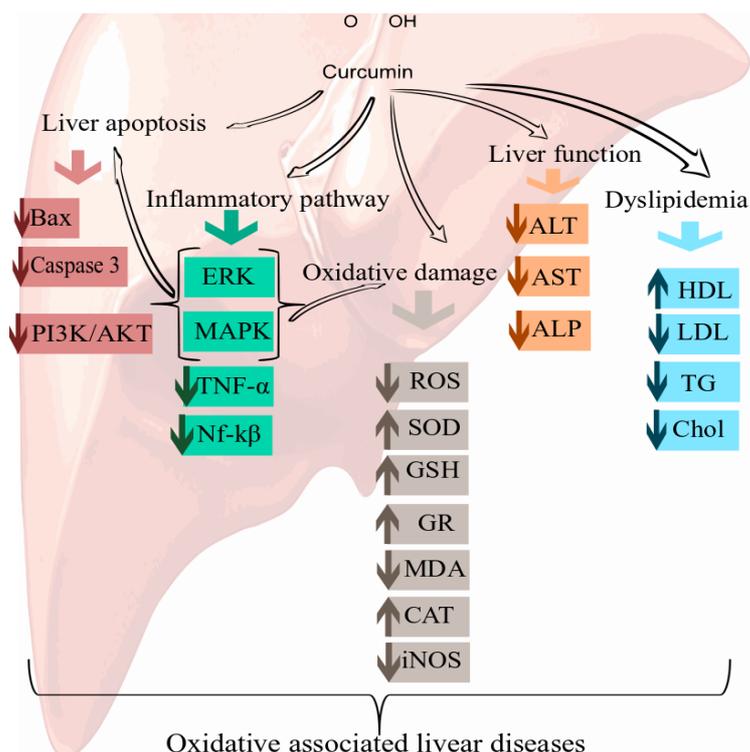


Figura 5: mecanismo de acción de la curcumina. [21]

✓ Propiedad antioxidante.

Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias son los dos mecanismos principales que explican la mayoría de los efectos beneficiosos de este compuesto. Se ha demostrado que la curcumina mejora los marcadores sistémicos del estrés oxidativo, por lo resulta muy beneficiosa en aquellas patologías producidas principalmente por el estrés oxidativo. Se habla de ella como un antioxidante “bifuncional” ya que por una parte es capaz de reaccionar directamente con las ROS e induce la síntesis de proteínas citoprotectoras y antioxidantes y por otra parte existe evidencia de que puede aumentar las concentraciones séricas de los antioxidantes, SOD, catalasa y GPx y de peróxidos lipídicos. Cabe señalar que todos los estudios incluidos en el metanálisis utilizaron algún tipo de formulación para superar los problemas de biodisponibilidad siendo que la mayoría utilizaron piperina, que como ya se ha comentado anteriormente, aumenta la biodisponibilidad de la curcumina. Por otra parte, la curcumina es un compuesto

lipófilo, lo que lo convierte en un eficaz eliminador de radicales peroxil, por lo tanto, como la vitamina E, la curcumina también se considera un antioxidante que rompe cadenas. [13,16,22]

✓ Propiedad antiinflamatoria.

El estrés oxidativo se ha implicado en muchas enfermedades crónicas, y sus procesos patológicos están estrechamente relacionados con la inflamación. De hecho, se sabe que las células inflamatorias liberan una serie de especies reactivas en el sitio de la inflamación que conduce a estrés, que demuestra la relación entre el estrés oxidativo y la inflamación. Además, un número de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno pueden iniciar una cascada de señalización que aumenta la expresión de genes proinflamatorios. La inflamación ha sido identificada en el desarrollo de muchas enfermedades y afecciones crónicas. Estas enfermedades incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson, esclerosis múltiple, cáncer, síndrome metabólico, artritis, diabetes etc. [13]

La curcumina es capaz de bloquear la inflamación en el organismo actuando a 6 niveles:

- la manipulación de la vía de señalización JAK-STAT. La curcumina bloquea la vía JAK-STAT y bloquea la síntesis de IL-12, una potente citoquina proinflamatoria, que alivia la inflamación en las células del cerebro, así como en los linfocitos T.
- inhibe la activación de la fosforilación de STAT1 y STAT3, y desactiva las vías inflamatorias pro-oncogénicas, incluidas las vías del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y la IL-6 y Janus quinasa (JAK).
- bloquea la ruta MAPK y el NF- $\kappa$ B mediado por citoquinas
- Activa la expresión de genes proinflamatorios mediante la inhibición de la actividad quinasa inhibitoria factor I- $\kappa$ B.
- inhibe la producción de prostaglandinas inflamatorias mediante el bloqueo de la vía del ácido araquidónico.
- inhibe la expresión de iNOS [23]

Se ha demostrado que la curcumina bloquea la activación de NF- $\kappa$ B incrementada por varios estímulos inflamatorios diferentes. También se ha demostrado que suprime la inflamación a través de muchos mecanismos diferentes más allá del alcance de esta revisión, lo que apoya su mecanismo de acción como un agente antiinflamatorio.[13]

#### ❖ USO DE CURCUMINA EN OTRAS ENFERMEDADES.

Los suplementos de curcumina son muy útiles en todas aquellas patologías en las que estén implicados procesos inflamatorios y estrés oxidativo. Se ha demostrado tener actividad en enfermedades como artritis, síndrome metabólico, distintos tipos de cáncer, diabetes, dermatitis por radiación, alzhéimer...etc. A continuación, vamos a centrarnos

en los tres primeros, explicando las vías de regulación de la curcumina en cada una de ellas.

#### ✓ Artritis

Aunque la osteoartritis (OA) fue considerada una condición degenerativa y no inflamatoria, ahora se conoce que tiene aspectos inflamatorios debido a los niveles elevados de citoquinas, al igual que su relación directa con la inflamación sistémica. [13]. Esta enfermedad afecta a más de 250 millones de personas en todo el mundo, pero no tiene una cura o un tratamiento específico. Aunque si existen varias estrategias terapéuticas, son muy costosas y tienen efectos adversos indeseables por lo que se opta por otras alternativas que incluyen suplementos dietéticos y plantas medicinales.

Varios estudios han demostrado los efectos antiartríticos de la curcumina en humanos con OA y artritis reumatoide (AR). En un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, se seleccionaron un total de 40 pacientes con dolor de rodilla asociado a OA, de los cuales 19 recibieron un tratamiento con curcumina (500mg/día) y 21 recibieron placebo.

Los resultados del tratamiento con curcumina demostraron que puede reducir los síntomas de artritis (principalmente síntomas relacionados con el dolor y la inflamación) y resultan en mejoras similares a los efectos del ibuprofeno y diclofenaco sódico. Por lo tanto, extractos de cúrcuma y curcumina se puede recomendar con precaución para aliviar los síntomas de artritis. También hubo una disminución en el estrés oxidativo sistémico, midiendo las actividades de SOD y concentraciones de GSH reducido y malonedialdehído (MDA), en sujetos recibiendo el tratamiento en comparación con el placebo. [25]

#### ✓ Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (MetS) incluye RI, hiperglucemia, hipertensión, colesterol de lipoproteínas de alta densidad baja (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad elevadas colesterol (LDL-C), niveles elevados de TG y obesidad, especialmente visceral.

Se ha demostrado que la curcumina tiene efectos beneficiosos sobre el MetS ya que mejora la sensibilidad de la insulina, inhibiendo la adipogénesis, al igual que reduce la presión arterial elevada, la inflamación y el estrés oxidativo.

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado con 117 pacientes diagnosticados con síndrome metabólico. Al grupo “problema” se le administró 1 g de curcumina + 10 mg de piperina para aumentar la biodisponibilidad, durante 8 semanas. Los resultados de este estudio demostraron que la suplementación con curcumina disminuyó significativamente las concentraciones séricas de las citoquinas proinflamatorias en sujetos con MetS. Además, el estudio analizó las propiedades reductoras del colesterol y encontraron que los curcuminoides fueron más efectivos que el placebo en la reducción de LDL-C sérica, colesterol total, TG y lipoproteína A, además de elevar las concentraciones de HDL-C [13]

#### ✓ Cáncer

Los datos de mortalidad del cáncer han permanecido en cifras muy altas. Se ha demostrado que la curcumina tiene un gran papel tanto en la prevención como en el

tratamiento de distintos tipos de cáncer. En el cáncer de colon tanto durante el periodo de inicio como después de la iniciación, inhibió significativamente la tumorigénesis. Además, la administración de curcumina sintética en la dieta durante la etapa de promoción/progresión disminuyó significativamente la incidencia y la multiplicidad de adenocarcinomas no invasivos e invasivos del colon.

La base molecular de los efectos anticancerígenos y quimiopreventivos de la curcumina se atribuye a su efecto en varias dianas, incluidos los factores de transcripción, los reguladores del crecimiento, las moléculas de adhesión, los genes apoptóticos, los reguladores de la angiogénesis y las moléculas de señalización celular. Se ha demostrado que la curcumina regula inhibiendo la producción de pro-citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y además inhibe la activación de NF- $\kappa$ B y proteína activadora-1 (AP-1), que regulan los genes para mediadores proinflamatorios y genes protectores antioxidantes. El polifenol, inhibió la activación de NF- $\kappa$ B mediante el bloqueo de la fosforilación de I- $\kappa$ B a través de la inactivación del complejo I- $\kappa$ B quinasa. La supresión de AP-1 se debió a una interacción directa de la curcumina al sitio de unión de AP-1 en su lugar de unión al ADN. También suprime la actividad de una serie de enzimas como el citocromo P450 y la COX-2. Otros estudios han identificado la reducción en el daño del ADN inducido por radiación en linfocitos de rata y su potencial anti-mutagénico. [16,24]

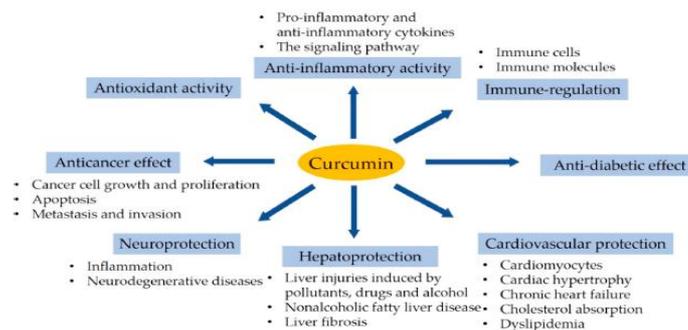


Figura 6: Propiedades de la curcumina. [24]

✓ HGNA y EHNA.

➤ Estudios *in vitro*.

• Inzaugarat y col. plos one. 2017;12(3):e0172900. [26].

Este estudio se basó en observar los resultados obtenidos tras la estimulación de células sanguíneas y células hepáticas con leptina y ácido linoleico, que se sabe que son potentes oxidantes inductores de inflamación y estrés oxidativo. De igual manera se quiso ver el efecto que tiene la curcumina sobre dichas células estimuladas con esos 2 potentes oxidantes.

Para llevar a cabo este estudio se realizaron análisis de sangre y biopsias hepáticas en 72 pacientes diagnosticados con HGNA. Este constituyó el grupo “problema”.

De igual manera también se recogieron muestras de sangre de 44 pacientes de la misma edad que los pacientes “problema” y metabólicamente sanos. Estos constituyeron el

grupo “control 1”. También se obtuvieron biopsias de un segundo grupo “control” formado por 12 individuos que habían sufrido una cirugía antirreflujo o colecistectomía.

Las células aisladas fueron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs). Estas, al igual que las células hepáticas se incubaron en características específicas de incubación con leptina y ácido linoleico para posteriormente evaluar el porcentaje de células CD4 infiltradas en el hígado, producción de ROS, la producción de interferón gamma por las células T y la producción de interferón alfa por los monocitos. Para determinar el efecto modulador de la curcumina, los PBMCs fueron incubados con curcumina durante 15 minutos antes de la estimulación con ácido linoleico. [26]

## RESULTADOS

Los efectos de la curcumina sobre las células PBMCs demostraron un descenso en las ROS inducidas por el ácido linoleico y de interferón alfa, inducido por leptina en los monocitos en pacientes con HGNA. La curcumina disminuyó los parámetros a niveles comparables con las células extraídas de pacientes control. Por último, también redujo el interferón gamma producido por las células CD4+ inducidas por leptina. [26]

➤ Estudios *in vivo*.

- Cunningham y col. *Physiological Reports*. 2018;6(14):e13789 [15].

Como ya se conoce, polifenoles como la curcumina pueden servir como un potencial terapéutico para evitar el desarrollo de HGNA a EHNA. En este estudio se investigó si la suplementación con curcumina puede ser efectiva tanto en la prevención del desarrollo de HGNA a EHNA como su tratamiento. Se utilizan ratas hembras alimentadas con una dieta Western (WD), alta en grasa (43% kcal), sacarosa (29% kcal), y colesterol (2%) y tratadas con tetracloruro de carbono para inducir EHNA. Las ratas se dividieron en 4 grupos experimentales de 12 animales cada uno, distribuidas de la siguiente manera:

- Grupo prevención: Ratas en el experimento de 8 semanas de duración.

8WD: a las ratas se alimentaron con WD

8WD+C: a las ratas se alimentaron con WD y suplementos de curcumina (0,2%).

- Grupo de tratamiento: Ratas en el experimento de 12 semanas de duración.

12WD: a las ratas se les alimentó con 12 semanas con dieta WD

12WD+C: a las ratas se les alimentó con WD durante 8 semanas y 4 semanas más, con un suplemento de curcumina (0,2%)

## RESULTADOS

Las ratas alimentadas con WD durante el periodo de 8 a 12 semanas desarrollaron una pronunciada esteatosis, hinchamiento del hígado e inflamación hepatocelular y por lo tanto elevados parámetros de NAS. En cuanto a las características de los animales, el peso, la ingesta de alimento y la masa del hígado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre 8WD con 8WD+C y 12WD con 12WD+C.

La curcumina redujo la inflamación hepatocelular producida por la infiltración celular tanto en el grupo 8WD+C como 12WD+C frente a sus respectivos grupos de prevención. Además, la esteatosis hepática fue significativamente reducida en el grupo tratamiento (12WD VS 12WD+C). No hubo ninguna diferencia significativa de fibrosis para ninguno de los grupos.

En cuanto a los marcadores de lesión hepática, se observó que la curcumina redujo los niveles séricos de AST y ALT frente a los grupos control tanto en “prevención” como en “tratamiento”. Además, ALP fue significativamente menor únicamente para el grupo “tratamiento”.

Como sabemos, el aumento de la inflamación hepática y el estrés oxidativo, son característicos de la progresión del HGNA. Los suplementos de curcumina en las ratas del grupo “tratamiento” redujo significativamente la expresión génica de citoquinas proinflamatorias, incluidas TNF alfa y SPP1. Por el contrario, y de manera sorprendente no hubo cambios significativos en los niveles de NFkB, JNK, API y TGF beta en este grupo de ratas “tratamiento” a pesar de que se vio una reducción de la inflamación y una disminución de los marcadores de esteatosis.

También se sabe que la curcumina podría tener propiedades antioxidantes evitando el progreso de HGNA a EHNA. En este estudio, la suplementación con curcumina aumentó de manera significativa los niveles de glutatión en el grupo “prevención”. En el grupo “tratamiento” no hubo cambios estadísticamente significativos.

Por último, se analizaron los niveles lipídicos, que como se sabe están desregulados durante la enfermedad. En las ratas “tratamiento” disminuyó de manera significativa los niveles totales de ACC, el cual es un marcador de la lipogénesis, y de ApoB100, un marcador de TAG. Sin embargo, la curcumina no tuvo ningún efecto significativo sobre ninguno de estos parámetros en el grupo de “prevención”.

En conclusión, este estudio demuestra que la suplementación con curcumina puede ser parcialmente beneficiosa en evitar el desarrollo de EHNA y posiblemente sea más efectiva en evitar el paso de HGNA a EHNA mediante la reducción de esteatosis y la inflamación hepatocelular. [15]

#### ➤ Ensayos clínicos.

Aunque una gran cantidad de estudios *in vitro* y estudios en animales han demostrado que la curcumina tiene actividad hepatoprotectora, los resultados de estudios en humanos han permanecido inconcluyentes. A continuación, se realiza una revisión de 2 ensayos clínicos en los que se compara el efecto que tiene la administración de curcumina sobre el HGNA en una serie de pacientes frente a la administración de placebo.

- Panahi y col. Drug Res. 2017, 67, 244–251 [19]

Panahi y col. realizaron un estudio doble ciego. Los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticados del HGNA (grado 1-3). Los criterios de exclusión fueron pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, HGNA por motivos alcohólicos, fumadores y pacientes en tratamiento con medicación hipoglicemiante, hipolipemiante,

al igual que cualquier tipo de medicación que tenga un efecto en la función hepática, hepatitis, enfermedad de tiroides.

Los sujetos que cumplían los criterios de inclusión fueron divididos en 2 grupos de manera aleatoria, asignándoseles también de manera aleatoria el grupo A de 50 pacientes con curcumina, o Grupo B de 52 pacientes con placebo. La dosis de curcumina administrada fue de 1000mg/día dividida en 2 dosis. Se administró en forma de capsulas de 500 mg y los pacientes fueron aconsejados que se lo tomaran después de las comidas. La curcumina se administró en forma fitosomal (MERIVA) que contenía un complejo de curcumina y fosfatidilcolina de soja en proporciones 1:2 con un porcentaje del 20% de curcumina en el producto final. [19]

## RESULTADOS.

Los descubrimientos del estudio llevado a cabo por Panahi y col. demostraron que los suplementos alimenticios de curcumina fitosomal que se administraron a los pacientes fueron tolerados de manera adecuada por parte del organismo y redujeron de manera satisfactoria diversos parámetros característicos del HGNA.

En este estudio, todos los pacientes recibieron consejos nutricionales y consejos sobre el estilo de vida que deberían seguir para disminuir los riesgos de evolución de su enfermedad. Entre las cosas que se observaron, destaca que la curcumina produjo una significativa reducción de las características antropométricas, incluyendo en IMC y la circunferencia de la cadera. Además, el estudio sostuvo la eficacia y la seguridad de los suplementos de curcumina como ya se había demostrado en otros estudios en pacientes tanto sanos, como con alguna patología.

La principal limitación de este estudio fue que no se comprobaron cambios histológicos que son los que diferencian la esteatosis de la EHNA ya que no se realizaron biopsias de hígado, por ser un método diagnóstico invasivo. Todos los hallazgos se realizaron gracias al ultrasonido.

Por lo tanto, teniendo en cuenta tanto los resultados del ultrasonido como los parámetros bioquímicos de transaminasa sérica medidos, se demostró que la suplementación con curcumina en pacientes con HGNA no fue solamente estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante debido a la gran tasa de mejora en los pacientes, en un 75 por ciento. [19]

- Rahmani y col. *Phytotherapy Research*. 2016;30(9):1540-1548 [27].

Este estudio es muy similar al realizado por Panahi y col. Los criterios de inclusión y de expulsión fueron los mismos que en el estudio comentado anteriormente.

A los pacientes se les administró 500 mg/día de una preparación de una dispersión amorfa que contenía 70 mg de curcuminoides. En este caso eran 40 pacientes con curcumina y 40 pacientes control.

## RESULTADOS.

Los resultados del estudio demostraron una significativa reducción del IMC en pacientes con curcumina que no se observó en los pacientes con placebo. Lo mismo sucedió con la hemoglobina glicosilada. Por otra parte, los niveles de glucosa no se vieron alterados

en los pacientes con curcumina, mientras que aumentaron en los pacientes con placebo. En relación con los parámetros de colesterol, el colesterol total, LDL y TG disminuyeron en pacientes con curcumina, y los niveles de HDL aumentaron. Por el contrario, en los pacientes alimentados con placebo se observó un aumento del colesterol total y LDL, mientras que los niveles de TG y HDL permanecieron inalterados. Por lo tanto, los resultados de este estudio demostraron un beneficio significativo de los suplementos de curcumina en la mejora del contenido de grasa del hígado y los índices antropométricos. [27]

## **5. CONCLUSIONES.**

- HGNA es una manifestación hepática del síndrome metabólico caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado, de origen no alcohólico. Se produce principalmente en pacientes obesos con una resistencia a la insulina.
- Los mecanismos de progresión de HGNA a EHNA son principalmente por un desequilibrio entre los agentes oxidantes y los antioxidantes, produciéndose un estrés oxidativo, y por el aumento de la inflamación.
- No existe un tratamiento farmacológico específico para HGNA y a pesar de que se están realizando ensayos con multitud de fármacos, la prevención es clave en esta enfermedad y como “tratamiento de primera línea” encontramos una dieta saludable y la realización de ejercicio físico.
- La curcumina es un polifenol que actúa como un potente antioxidante disminuyendo las ROS por activación de la expresión de enzimas antioxidantes y como antiinflamatorio por inhibición o bloqueo de las rutas JAK-STATs y MAPKs y del NF- $\kappa$ B, del ácido araquidónico e iNOS.
- Se ha demostrado en varios estudios, tanto *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos el potencial efecto terapéutico y preventivo de la curcumina sobre la HGNA y su progresión a EHNA.

## **6. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Augustin S, Graupera I, Caballeria J. Non-alcoholic fatty liver disease: A poorly known pandemic. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2017;149(12):542-548.
2. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon V, Ramirez-Perez O, Hwang J, Barranco-Fragoso B, Cordova-Gallardo J. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):2034.
3. López Oliva Muñoz, E., Muñoz Martínez, E. SREB-1c, ChREBP y LRX: Su influencia en el desarrollo del HGNA. *An. Real Acad. Farm.* 2014. Vol 80, N°1, 14 -48
4. Nicholas J. Talley, G. Richard -Locke III and Yuri A. Saito, *GI Epidemiology: Non-alcoholic fatty liver disease*, Blackwell Publishing, *Alimentary pharmacology and therapeutics*, pp. 883-889.2007.

5. Koo S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2013;19(3):210.
6. Albhaisi S, Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease. *F1000Research*. 2018;7:720.
7. Cascaleas Angosto, M. (n.d.). Lipogénesis de “novo” y termogénesis.
8. Tilg H, Moschen A. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-1846.
9. Chen G, Ni Y, Nagata N, Xu L, Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(9):1379.
10. Van De Wier B, Koek G, Bast A, Haenen G. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2015;57(4):834-855.
11. Issa D, Patel V, Sanyal A. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2018;38:56-63.
12. Coroian Aurelia S. Is the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Part of Metabolic Syndrome? *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2015;06(04)
13. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10):92.
14. Nelson K, Dahlin J, Bisson J, Graham J, Pauli G, Walters M. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(5):1620-1637.
15. Cunningham R, Moore M, Moore A, Healy J, Roberts M, Rector R et al. Curcumin supplementation mitigates NASH development and progression in female Wistar rats. *Physiological Reports*. 2018;6(14):e13789.
16. Maheshwari, R., Singh, A., Gaddipati, J. and Srimal, R. (2006). Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences*, 78(18), pp.2081-2087.
17. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;85:102-112.
18. Priyadarsini K. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091-20112.
19. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendía L, Sahebkar A. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Research*. 2017;67(04):244-251.

20. Mansour-Ghanaei F, Pourmasoumi M, Hadi A, Joukar F. Efficacy of curcumin/turmeric on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Integrative Medicine Research*. 2018;.
21. Farzaei M, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny F, Marmouzi I, Coy-Barrera E et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855.
22. Trujillo, J., Chirino, Y., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A., Tapia, E. and Pedraza-Chaverrí, J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*, 1(1), pp.448-456.
23. Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M. and Wang, W. (2018). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacological Research*, 139, pp.126-140.
24. Xu, X., Meng, X., Li, S., Gan, R., Li, Y. and Li, H. (2018). Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, 10(10), p.1553.
25. Daily, J., Yang, M. and Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Medicinal Food*, 19(8), pp.717-729.
26. Inzaugarat M, De Matteo E, Baz P, Lucero D, García C, Gonzalez Ballerga E et al. New evidence for the therapeutic potential of curcumin to treat nonalcoholic fatty liver disease in humans. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0172900.
27. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research*. 2016;30(9):1540-1548.