

## **A proposito della *Curcuma longa***

**Ludovico Abenavoli**

Professore associato di gastroenterologia

Università Magna Graecia di Catanzaro

Mail: l.abenavoli@unicz.it

**Abstract:** La Curcuma è una pianta perenne erbacea rizomatosa (*Curcuma longa*) della famiglia dello zenzero. La curcumina (1,7-bis (4-idrossi-3-metossifenil) -1,6-eptadiene-3,5-dione), è il principale polifenolo naturale presente nel rizoma di *Curcuma longa*. In Europa, gli estratti della Curcuma, sono utilizzabili negli integratori alimentari, come definiti dalla corrente legislazione. La sicurezza di curcuma e curcumina, è stata ampiamente riportata dalla letteratura scientifica internazionale. Numerosi studi clinici descrivono la loro sicurezza e quindi la non tossicità per l'uomo. Le recenti linee guida internazionali, sottolineano come il danno epatico da integratori sia particolarmente complesso da diagnosticare ed anzi riportano come il nesso di causalità tra assunzione di supplementi a base erboristica/dietetica con lo sviluppo di epatotossicità, presenti un livello di evidenza gravato da una sostanziale incertezza.

La curcuma è una pianta perenne erbacea rizomatosa (*Curcuma longa*) della famiglia dello zenzero. La curcumina (1,7-bis (4-idrossi-3-metossifenil) -1,6-eptadiene-3,5-dione), chiamato anche diferuloilmetano, è il principale polifenolo naturale presente nel rizoma di *Curcuma longa*. La curcuma che rappresenta il componente principale del curry, miscela di spezie utilizzata in cucina per aromatizzare ed insaporire i cibi, e soprattutto un rimedio tradizionale il cui utilizzo in campo medico è documentato in scritti risalenti ad oltre 2000 anni fa. La curcumina in Giappone è servita nel tè, in Thailandia è usata nei cosmetici, in Cina viene usata come colorante alimentare ed anche nell'Unione Europea, dove è stata ammessa con la sigla E100, dopo una specifica valutazione di sicurezza. Negli Stati Uniti viene utilizzata nella senape, nel formaggio, nel burro e nelle patatine fritte, come conservante e come agente colorante. La curcumina è disponibile in diverse forme tra cui capsule, compresse, unguenti, bevande energetiche, saponi e cosmetici.

Tradizionalmente la curcumina è usata nei Paesi asiatici come medicinale per le sue proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antimicrobiche e antitumorali. Le proprietà della Curcuma sono utilizzate per la prevenzione di numerose malattie ed in particolare: malattie neurovegetative, steatosi epatica, patologie gastroenterologiche (malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome del colon irritabile, infezione da *Helicobacter pylori*), malattie cutanee (vitiligine, psoriasi, dermatite da radiazioni), disordini oftalmologici (congiuntivite, cataratta, xeroftalmia, condizioni degenerative), malattie neurologiche (morbo di Alzheimer, ansia, depressione), infezioni ricorrenti del tratto respiratorio e prevenzione cardiovascolare (effetto ipolipemizzante). Studi recenti hanno evidenziato come l'utilizzo di curcumina sia in grado di aumentare in soggetti sani le performance psico-fisiche, tanto in coloro impegnati nei processi di apprendimento, quanto in chi svolge attività sportiva.

L'American Food and Drug Administration (FDA), l'agenzia governativa americana che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, classifica la curcumina come sostanza GRAS (General Recognition And Safety), ovvero "Generalmente Riconosciuta Sicura", in quanto non teratogena e priva di effetti secondari. **Studi clinici hanno dimostrato la tollerabilità e la sicurezza della curcumina a dosi comprese tra 4.000 e 8.000 mg/die.**

**In Europa, gli estratti della Curcuma, sono utilizzabili negli integratori alimentari, come definiti della Direttiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 10 giugno 2002, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. La sicurezza di curcuma e curcumina, è stata ampiamente riportata a livello della letteratura scientifica internazionale.** Gli estratti di curcuma e la curcumina infatti non sono risultati né mutagenici né genotossici, in studi condotti su animali da esperimento. In accordo con i dati elaborati negli studi pre-clinici, recenti revisioni della letteratura hanno riportato che, estratti di curcuma e curcumina sono sicuri per uso umano anche a dosi elevate (1,5 gr/die di curcumina) e per periodi fino a 6 mesi. Gli studi clinici condotti sugli estratti di Curcuma, stratificati per patologia e con descrizione degli effetti collaterali, sono riportati nella tabella 1.

In particolare, uno studio su pazienti affetti da rettocolite ulcerosa, che hanno ricevuto 2 gr/die di curcumina per via orale per 6 mesi, non ha mostrato effetti tossici importanti, ma è stata osservata flatulenza. L'assunzione orale di 1 o 4 gr/die di curcumina per 6 mesi in pazienti con malattia di Alzheimer, è stata ben tollerata e non ha mostrato alcun effetto avverso intenso. Inoltre, in un altro studio sempre condotto su pazienti con malattia di Alzheimer, dosaggi di 0,2 o 4 gr/die di curcuminoidi somministrati per via orale per 24 settimane, sono stati ben tollerati. Altresì non sono stati osservati effetti tossici in 50 soggetti trattati con curcumina da 500 mg, ogni 6 ore per 3 settimane, dopo intervento

chirurgico con colecistectomia per via laparoscopica. L'assunzione orale di 1 gr/die di curcumina per 3 mesi non ha mostrato tossicità nei pazienti con osteoartrite. In altri studi clinic, non è stata riportata alcuna tossicità in pazienti con osteoartrosi trattati sia con 1.500 mg/die di curcuminoidi per via orale per 6 settimane, sia in pazienti che hanno ricevuto curcumina 1,5 gr/die per 6 settimane. Non ci sono stati eventi avversi gravi in soggetti prediabetici trattati con curcumina 1,5 gr/die per 3 mesi. La dose di 1.500 mg/die di curcumina somministrata per 6 mesi per via orale in 240 pazienti con diabete mellito di tipo 2, non ha mostrato effetti collaterali gravi. Nei pazienti con carcinoma mammario non sono state osservate reazioni avverse gravi, per l'assunzione orale di 6 gr/die di curcumina per 4-7 settimane. In una ricerca su 45 donne in post-menopausa, l'assunzione di 150 mg/die di curcumina per 8 settimane per via orale non ha fatto descrivere effetti tossici.

Non sono state riportate reazioni avverse gravi in 100 pazienti diabetici e obesi che hanno ricevuto 300 mg/die di estratti della Curcuma per 3 mesi. Nei pazienti con steatosi epatica non alcolica, l'assunzione di 500 mg di formulazione di curcumina al giorno per 8 settimane, è stata ben tollerata. La curcuma fermentata alla dose di 4 gr/die (contenente 0,79 mg di curcumina/gr) per via orale per 12 settimane, non è risultata tossica nei soggetti con aumento delle transaminasi epatiche. Non sono stati altresì osservati eventi avversi nei pazienti con tumori solidi trattati per un periodo di 8 settimane con assunzione orale di 900 mg/die di curcumina. La curcumina è risultata essere sicura nei pazienti con leucoplachia alla dose di 3,6 gr/die per via orale per 6 mesi e non sono stati riportati effetti collaterali gravi. In uno studio clinico su donne sane, 100 mg di curcumina sono stati somministrati oralmente ogni 12 ore durante 3 cicli di sindrome premestruale (ciascun ciclo della durata di 10 giorni), senza riportare effetti collaterali e/o di tossicità.

**Quindi questi studi hanno dimostrato come la curcuma e la curcumina sotto forma di polvere ed estratto standardizzati non sono tossici per l'uomo. Secondo il**

Comitato congiunto di esperti per gli integratori alimentari delle Nazioni Unite e dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità (The Joint United Nations and World Health Organization Expert Committee on Food Additives – JECFA) e l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Authority – EFSA), la dose giornaliera ammissibile della curcumina è di 0 - 3 mg/kg di peso corporeo. Gli unici effetti collaterali descritti, correlati soprattutto ad un sovradosaggio, sono rappresentati da diarrea, nausea, dispepsia, cefalea, rash cutaneo, lieve aumento della FA sierica.

Ad oggi (giugno 2019) sono ben 13.351 le voci bibliografiche sulla curcumina indicizzate su PubMed, il più importante motore di ricerca di letteratura scientifica internazionale e di queste 247 sono trials clinici, di cui 199 registrati sul database internazionale clinicaltrials.gov, proprio a conferma delle notevoli proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e anticancerogene della curcumina.

E' bene riportare che, in letteratura sono stati descritti anche alcuni casi clinici, sulla correlazione tra l'utilizzo di integratori a base di curcumina e lo sviluppo di epatite acuta. A questo proposito è necessario riportare come attualmente la diagnosi di danno epatico da farmaci o integratori viene posta attraverso la scala di RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Essa valuta la latenza intercorsa tra la somministrazione della molecola e le manifestazioni cliniche, il dechallenge ossia il decorso clinico dopo la sua sospensione e l'eventuale rechallenge ossia la risposta dopo reintroduzione, nonché la possibilità di una patologia epatica pre-esistente, le eventuali reazioni immuno-allergiche, nonché la presenza di altri report simili presenti in letteratura. Questa scala fornisce 5 differenti gradi di causalità e cioè: sicuro, probabile, possibile, improbabile, escluso. **Contestualizzando quanto detto sui casi di epatite acuta relativi ai derivati della Curcuma, si nota come le ipotesi diagnostiche formulate, presentino sempre un grado di probabilità senza fornire certezza assoluta**, proprio a sottolineare la difficoltà

nel correlare l'assunzione degli estratti di Curcuma con lo sviluppo del danno epatico, anche per la presenza di altri fattori in grado di influenzare il quadro clinico.

**Non quindi è possibile definire con accuratezza l'incidenza del danno epatico indotto da integratori alimentari, soprattutto a causa del notevole grado di variabilità a seconda delle casistiche valutate e dei Paesi considerati.**

Le linee guida sull'epatite da farmaci, pubblicate nel mese di giugno 2019 dall'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (European Association for the Study of the Liver – EASL), sulla sua rivista ufficiale Journal of Hepatology, riportano un paragrafo proprio dedicato all'uso di fitoterapici ed al rischio di sviluppare epatotossicità. L'EASL a questo proposito sottolinea come **l'epatotossicità da integratori sia particolarmente complessa da diagnosticare, non solo per la difficoltà nel determinare una relazione tra l'assunzione di integratori ed il realizzarsi dell'evento avverso, ma anche perché spesso i pazienti non dichiarano al proprio medico quali e quanti supplementi alimentari assumono. A questo proposito viene indicato come il nesso di causalità tra assunzione di supplementi a base erboristica/dietetica con lo sviluppo di danno epatico, presenti un livello di evidenza di grado C e cioè gravato da una sostanziale incertezza**, in assenza di studi clinici applicabili di buona qualità. Importante può essere il ricorso alla biopsia epatica nella diagnosi di epatite da sostanze esogene. Infatti sempre l'EASL riporta una rigorosa flow-chart diagnostica, dove la biopsia epatica costituisce un valido strumento, non solo per la valutazione del danno del parenchima epatico, ma soprattutto per la diagnosi differenziale con altre possibili malattie epatiche ed in particolare quelle a genesi autoimmune.

Viene inoltre chiaramente indicato come sono da considerarsi fattori di rischio specifico correlati allo sviluppo del danno epatico da supplementi anche l'errata identificazione della pianta, uno stoccaggio inadeguato e un'adulterazione che possono

modificare le proprietà del prodotto iniziale, la reale composizione di un prodotto erboristico multi-ingredienti. **Tuttavia le linee guida dell'EASL, non inseriscono la Curcuma ed i suoi derivati, come integratori determinanti effetti avversi epatici.**

I dati clinici complessivamente evidenziati nella letteratura internazionale, documentano quindi le potenzialità terapeutiche della curcumina. Dalla sua grande efficacia sui disturbi legati allo stress ossidativo, al suo notevole impatto su patologie croniche, si registra il massimo interesse da parte della comunità scientifica nel continuare ad approfondire la conoscenza su questa molecola di origine naturale. **Dal punto di vista clinico, se ne registrano la sicurezza e la tollerabilità, se assunta entro il range delle dosi consigliate. Gli effetti indesiderati correlati all'assunzione di curcumina sono minimi e facilmente gestibili.**

### **Bibliografia essenziale:**

- Abenavoli L, Libri E, Bosco D, Gallo D, Luzzo F. Drug-induced liver injury. *Recenti Prog Med.* 2012; 103(2):79-84.
- Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.* 2017; 6(10). pii: E92.
- GRAS Notice 000686, Curcumin from turmeric (*Curcuma longa* L.), Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Disponibile su: <https://www.fda.gov/media/104050/download>
- Direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 giugno 2002. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=HU>
- Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017; 65(1):363-373
- European Food Safety Authority. Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA J.* 2014; 12(10):3876
- Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med.* 2006; 6:10



- Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* 2018; 32(6):985-995.
- Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, Naseri R, Nabavi SM, Rahimi R, Abdollahi M. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* 2018; 10(7). pii: E855
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019; 70(6):1222-1261