

TERAPIA

EFFETTI DELLA CURCUMINA CON POSSIBILE IMPATTO SUL DANNO VASCOLARE ATEROSCLEROTICO

Effects of curcumin with possible impact on atherosclerotic vascular damage

AMIRHOSSEIN SAHEBKAR¹, VITO GANDOLFO², VANESSA BIANCONI²,
MASSIMO RAFFAELE MANNARINO², MATTEO PIRRO²

¹Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran;

²Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

SUMMARY

Curcumin is a hydrophobic polyphenol extracted from the root of the *Curcuma longa*. Experimental evidence *in vitro* and *in vivo* has shown that curcumin and curcuminoids exert anti-inflammatory and anti-oxidant effects, favorably affect tissue remodeling, and improve lipid and glucose metabolism. In addition, numerous clinical studies have confirmed the reported effects in experimental models and also in humans. In particular, the ability of curcumin to modulate a number of processes involved in the natural history of atherosclerosis (inflammation, oxidative stress, vascular remodeling, endothelial dysfunction, etc.) make this substance of particular interest for its possible clinical use. For this reason, in recent years there has been an increasing interest in the potential use of curcumin for therapeutic purposes in the field of cardiovascular prevention. However, today there are still limitations to the clinical use of curcumin, one of which is represented by the low aqueous solubility and oral bioavailability of curcumin. For this reason, numerous strategies for adapting curcumin formulations have been developed to increase the bioavailability of this phytochemical. The design of nanoparticles, nanoemulsions, micellar and phytosomal preparations have hitherto led to extremely promising results.

Key words: *Curcumin, Inflammation, Oxidation, Dyslipidemia, Atherosclerosis.*

Introduzione

I curcuminoidi costituiscono una classe di polifenoli vegetali presenti nella curcu-

ma, una spezia di comune impiego in diverse cucine e medicine tradizionali asiatiche, estratta dalla radice della *Curcuma longa* (genere Zingiberaceae). I principali curcuminoidi presenti nella curcuma sono il diferuloil-metano o curcumina (circa il 70-85%), ed i suoi analoghi biologicamente attivi, ovvero la dimetossicurcumina o curcumina II (circa il 17%) e la bi-dimetossicurcumina o curcumina III (circa il 6%) (*Figura 1*).

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro, MD, PhD
Unit of Internal Medicine, Angiology and
Arteriosclerosis Diseases
University of Perugia
Hospital "Santa Maria della Misericordia"
Piazzale Menghini, 1 - 06156 Perugia
E-mail: matteo.pirro@unipg.it

Diverse evidenze hanno portato alla luce numerosi possibili effetti benefici dei curcuminoidi; tra questi spiccano quelli anti-infiammatori, anti-ossidanti, ipolipemizzante ed ipoglicemizzante, oltre che possibili azioni epatoprotettive, neuroprotettive, antidepressive, analgesiche ed anti-neoplastiche. Studi sperimentali e clinici hanno confermato la sicurezza dell'assunzione della curcumina, con conseguente approvazione del suo impiego da parte della Food and Drug Administration (FDA) e dello Scientific Committee for Food (SCF). Nell'uomo, in particolare, sono stati somministrati sino a 12 g/die (circa 200 mg/kg) di curcumina per via orale per un periodo di quattro mesi, in assenza di tossicità; solo alle dosi più elevate di curcumina sono stati descritti modesti effetti collaterali, per lo più di tipo gastro-intestinale (diarrea, nausea, colorazione giallastra delle feci) (1). Ad oggi, la maggior parte dei dati disponibili sull'efficacia terapeutica dei curcuminoidi provengono da evidenze sperimentali in modelli animali; gli studi clinici effettuati sono per lo più osservazionali e basati su casistiche di dimensioni ridotte. In questa revisione della letteratura vengono riportate e discusse le principali evidenze sperimentali emerse negli ultimi anni sugli effetti metabolici dei curcuminoidi e l'impatto degli stessi sul danno vascolare.

Biodisponibilità della curcumina

La curcumina è un bis- α , β - β -dichetone insaturo, con tautomerismo cheto-enolico; a pH acido e neutro prevale la forma chetonica, mentre a pH basico la forma enolica (1). La curcumina è un composto a bassa biodisponibilità orale. Questa caratteristica farmacocinetica è riconducibile a diversi fattori. Tra questi si ricorda innanzitutto l'instabilità pH dipendente, per cui

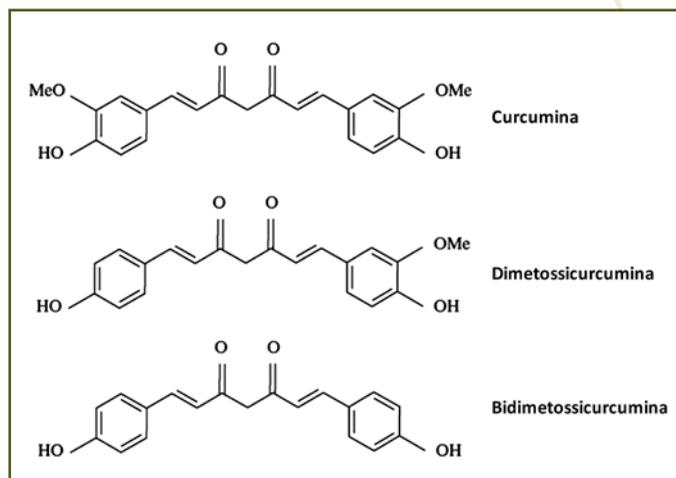


Figura 1 - Principali curcuminoidi presenti nella curcumina.

in soluzioni acquose a pH alcalino la curcumina viene degradata per il 90% in acido ferulico, feruloilmetano e vanillina in circa 30 minuti, mentre in soluzioni a pH acido si assiste alla degradazione di circa il 20% del composto in circa 1 ora; il tasso

Bullett points

- I principali curcuminoidi, una classe di polifenoli vegetali presenti nella curcumina, includono la curcumina ed i suoi analoghi biologicamente attivi, ovvero la dimetossicurcumina e la bi-dimetossicurcumina.
- La curcumina possiede proprietà anti-infiammatorie, anti-ossidanti, ed effetti sul rimodellamento tissutale, sul metabolismo lipidico e glucidico.
- La biodisponibilità orale della curcumina è in genere bassa, ma può essere aumentata in specifiche formulazioni, tra le quali si ricordano complessi fosfolipidici, micro- e nano-emulsioni, nanoparticelle, preparati liposomiali, fitosomiali, micellari e polimerici.
- Sia nel modello sperimentale che nell'uomo, la supplementazione con curcumina a maggiore biodisponibilità ha prodotto effetti favorevoli sul profilo lipidico e glucidico, migliorando alcuni indici di danno vascolare aterosclerotico.

di degradazione della curcumina risulta ulteriormente ridotto in presenza di alcune sostanze anti-ossidanti (es. acido ascorbico, N-acetilcisteina, glutatione) presenti anche nel plasma umano (2). Altre caratteristiche farmacocinetiche della curcumina includono la scarsa solubilità in soluzioni acquose, il ridotto assorbimento intestinale (1-3) ed il metabolismo di primo passaggio intestinale ed epatico (2-4).

Dopo assunzione orale, il picco plasmatico della curcumina si osserva a distanza di 1-2 ore, con concentrazioni ematiche non rilevabili a circa 12 ore. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono risultate pari a 0,5, 0,6 e 1,8 μM alle dosi rispettive di 4, 6 ed 8 g/die (5). L'assunzione orale da parte di volontari sani di elevate dosi di curcumina in singola somministrazione non si è rivelata essere superiore in termini di biodisponibilità rispetto alle multiple somministrazioni, il che sembra attribui-

bile ad un meccanismo limitante l'assorbimento intestinale (6).

Potenziali strategie finalizzate ad incrementare la biodisponibilità orale della curcumina mirano ad aumentare la dose (totale o frazionata) somministrata (6), potenziarne la stabilità, ridurre l'inattivazione luminale intestinale, impedirne il metabolismo e migliorarne l'*uptake* a livello enterocitario tramite l'inclusione in complessi fosfolipidici, micro-emulsioni, nanoparticelle e preparati liposomiali, fitosomiali, micellari o polimerici (Figura 2). Diversi studi di farmacocinetica hanno mostrato un significativo incremento dell'assorbimento intestinale di tali formulazioni, con il raggiungimento di maggiori concentrazioni plasmatiche, maggiore emivita e maggiore efficacia della curcumina. In particolare, la biodisponibilità orale della curcumina può essere potenziata dalle 32 alle 155 volte attraverso la tecnologia na-

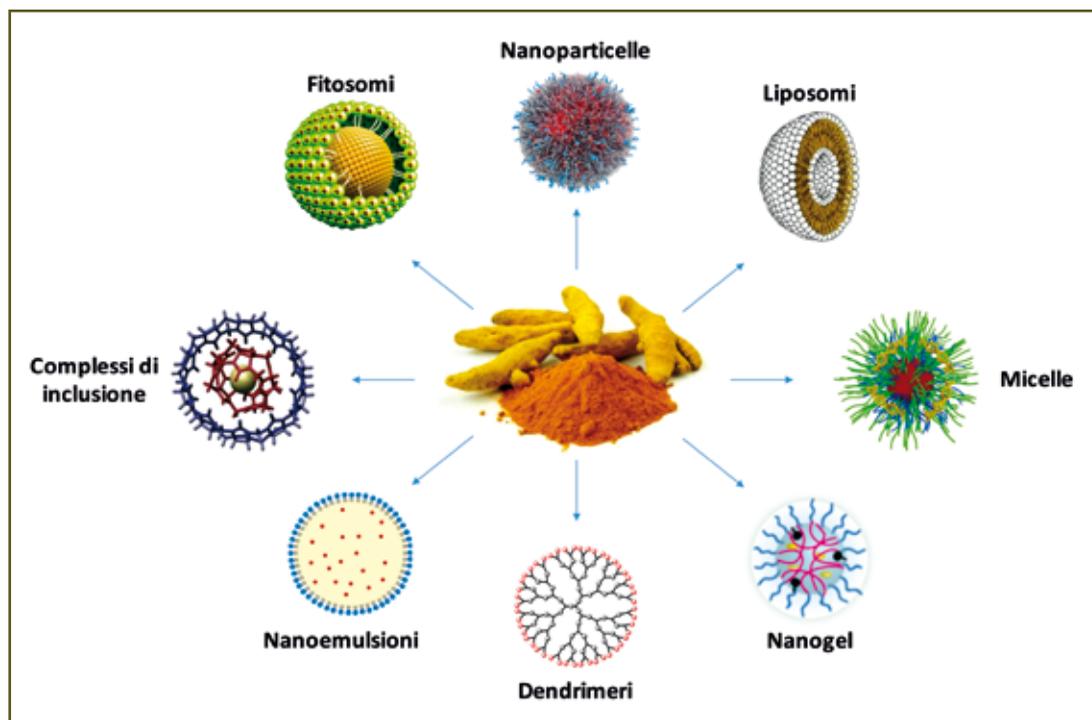


Figura 2 - Formulazioni di curcumina a maggiore biodisponibilità.

noparticellare (7). In aggiunta, l'impiego di formulazioni fitosomiali sembra incrementare gli effetti metabolici della curcumina (8). Un'ulteriore strategia finalizzata all'incremento della biodisponibilità orale dei curcuminoidi è rappresentata dalla co-somministrazione di sostanze capaci di inibirne la coniugazione, quali la piperina, la quercetina e la silibinina, inibitori naturali della UDP-glucoroniltransferasi, enzima chiave nel metabolismo di primo passaggio intestinale ed epatico dei curcuminoidi. In particolare, la piperina si è dimostrata efficace nell'incrementare la biodisponibilità della curcumina sia nel modello animale che nell'uomo.

I dati ad oggi disponibili non sembrano suggerire che la curcumina possa agire come un pro-farmaco; infatti, la tetra-idro-curcumina, un metabolita di fase I, non si è mostrata altrettanto efficace, rispetto alla curcumina, nell'indurre gli effetti attesi *in vitro*.

Effetti biologici dei curcuminoidi

Effetto anti-ossidante

Lo stress ossidativo riveste un ruolo patogenetico chiave in diversi disordini metabolici e nella storia naturale dell'aterosclerosi. Il potenziale anti-ossidante dei curcuminoidi è noto già da tempo; in effetti, i curcuminoidi sono in grado di tamponare numerose specie reattive all'ossigeno (ROS), quali O_2^- , OH, H_2O_2 e specie reattive dell'azoto (RNS); tale potenziale risiederebbe nella loro struttura flavonoide ed in particolare nella capacità dei curcuminoidi di donare gruppi H^+ (9, 10). Inoltre, i curcuminoidi hanno un ruolo determinante nell'omeostasi ossido-riduttiva; a tale proposito, si è visto che i curcuminoidi sono in grado di modulare l'espressione di fattori chiave nella contro-regolazione dello stress ossidativo (es. *heme-oxygenase*

1, HO-1, *nuclear factor E2-related factor 2*, Nrf2) (11, 12), alcune attività enzimatiche (es. superossidodismutasi, SOD, catalasi, glutatione S-transferasi, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADPH riduttasi, *nitric oxide synthetase*, NOS) e stimolare il mantenimento del potenziale riduttivo mitocondriale (13, 14).

In colture di cellule endoteliali bovine, basse concentrazioni di curcumina (5-15 μM) si sono dimostrate efficaci nel ridurre lo stress ossidativo, tramite l'*up-regulation* del gene *HO-1*.

In colture di cellule epiteliali renali, la curcumina è risultata efficace nell'inibire la perossidazione dei lipidi di membrana in seguito all'esposizione a perossido d'idrogeno (11). L'esposizione di miocardiociti di ratto alla curcumina è stata associata ad un più alto potenziale riduttivo mitocondriale, ad una maggiore attività della SOD mitocondriale e ad una riduzione significativa della produzione mitocondriale di ROS; inoltre, tale esposizione è stata associata a ridotta perossidazione e carbonilazione lipidica a livello mitocondriale in seguito a stimolo anossico (15). Tuttavia, ad elevate concentrazioni (30-100 μM), gli effetti anti-ossidanti della curcumina sembrano attenuarsi progressivamente (14) e, in taluni casi, convertirsi in effetti pro-ossidanti.

Nel modello murino, il trattamento con curcumina si è dimostrato efficace nel ridurre l'espressione miocardica degli mRNA di *eNOS* ed *iNOS* ed il danno ossidativo, verosimilmente attraverso l'inibizione del *nuclear factor kB* (NF-kB) e della *activating protein 1* (AP-1) (16). In modelli animali di danno miocardico indotto da isoproterenolo, la curcumina ha mostrato effetti cardioprotettivi attribuibili all'incremento dell'espressione e dell'attività di enzimi anti-ossidanti. In modelli murini di cardiotoxicità indotta da adriamicina, il trattamento

con curcumina è stato associato ad aumentati livelli di glutatione-perossidasi e di glutatione ridotto, a ridotta attività della catalasi e ridotti livelli di perossidazione lipidica (16). Infine in modelli murini di ischemia miocardica e di danno nefrotossico, il trattamento con curcumina è stato associato al mantenimento del potenziale riduttivo mitocondriale (14, 15).

Effetto anti-infiammatorio

L'infiammazione gioca un ruolo importante nella maggior parte dei disordini metabolici ed nella patologia cardiovascolare su base aterosclerotica. Gli effetti anti-infiammatori e immuno-modulatori dei curcuminoidi sono stati studiati estesamente. In particolare, i curcuminoidi sono risultati in grado di modulare l'espressione di diverse citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-8, IL-6, *tumor necrosis factor*, TNF- α), di fattori chemiotattici (*macrophage inflammatory protein 2*, MIP-2, *keratocyte chemoattractant*, KC, *monocyte chemoattractant/chemotactic protein-1*, MCP-1), di enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido arachidonico (*cyclooxygenase*, COX *lipoxygenase*) di enzimi coinvolti nel danno tissutale e nello stress ossidativo (mieloperossidasi, MPO) e di fattori di adesione leucocitaria. Molti di questi fattori svolgono un ruolo determinante nello sviluppo e nella progressione della placca aterosclerotica (16-19).

La curcumina inibisce la trascrizione e l'attività del TNF- α (16-20). Nelle cellule macrofagiche, l'esposizione a curcumina è stata associata a ridotta produzione di IL-12 e di interferon (IFN)- γ , con conseguente aumentata produzione linfocitaria di IL-4 (21). L'inibizione del fattore trascrizionale *early growth response protein-1* (Egr-1), sembra rappresentare un altro potenziale meccanismo d'azione anti-infiammatoria della curcumina (16). Inoltre, la curcumina si è dimostrata efficace nel

ridurre l'infiltrazione mucosale da parte dei granulociti neutrofilici e la secrezione di citochine pro-infiammatorie e chemochine quali IL-1 β , *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1a e MIP-2 da parte di cellule epiteliali del colon e macrofagi attivati. Analogamente, la curcumina è risultata capace di inibire la chemiotassi neutrofila indotta da MIP-2, KC e IL-8 (21, 22). Inoltre, in linee cellulari di astrociti, macrofagi alveolari e monociti stimolati con lipopolisaccaride (LPS), è stata osservata una riduzione significativa dell'espressione di MCP-1 in seguito ad esposizione alla curcumina (23).

Oltre che *in vitro*, l'assunzione di curcuminoidi è stata associata a ridotta espressione di citochine infiammatorie e ridotta chemiotassi leucocitaria nel modello sperimentale (7, 23, 24). In vari modelli animali, la somministrazione di curcuminoidi ha ridotto l'attivazione e la migrazione monocitaria nella parete arteriosa esposta all'azione di fattori pro-aterogeni. Inoltre, in modelli murini di ischemia miocardica, la somministrazione di curcuminoidi è stata associata ad una riduzione dei livelli circolanti di IL-6 e TNF- α , riconducibile all'inibizione di Egr-1 (15). Nel modello murino, l'inibizione da parte della curcumina di TNF- α e di IL-6, verosimilmente dovuta all'inibizione della via JNK/NF- κ B, è stata osservata sia a livello cardiaco che renale (15). In un modello murino di peritonite, la somministrazione di curcumina ha ridotto l'attività sierica della MPO. In un modello murino di cardiotossicità indotta da clorofornio, dosi pari a 50 mg/kg di curcumina hanno ridotto l'attività della MPO nel tessuto miocardico (25).

Effetti sul rimodellamento tissutale

I curcuminoidi si sono dimostrati efficaci nel modulare l'attività di numerosi stimoli pro-infiammatori ed ossidativi

coinvolti nei processi di rimodellamento tissutale. In particolare, sono in grado di regolare l'attività delle metalloproteinasi (MMP) e degli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMP), oltre che ridurre la migrazione e l'espansione delle cellule muscolari lisce nella parete arteriosa (7, 15, 16).

Nelle cellule muscolari aortiche umane, l'esposizione a curcumina sopprime l'attivazione e l'espressione di MMP-9, verosimilmente tramite l'inibizione di NF- κ B e dei fattori trascrizionali p50 e p65; tali effetti portano ad una ridotta migrazione miocitaria.

Analogamente, nelle cellule epiteliali umane, l'esposizione ai curcuminoidi è stata associata ad una riduzione dell'espressione di MMP-9 (7). Inoltre, la curcumina si è dimostrata capace di inibire la proliferazione e la mobilità di miociti vascolari animali ed umani stimolati con fattori di crescita (es. *platelet-derived growth factor*, PDGF) verosimilmente tramite la modulazione di HO-1 e di MMP (26). In colture di miocardiociti, la curcumina ha inibito l'attività di HAT p300, con conseguente riduzione dell'espressione di geni chiave per l'ipertrofia cardiaca, quali ad esempio il fattore natriuretico atriale (ANF), le catene pesanti della miosina β (β -MHC) e l'endotelina-1 (ET-1). Infine, la curcumina ha ridotto l'espressione dei recettori tipo 1 dell'angiotensina II (AT1R) e del *lectin-type oxidized LDL-receptor* (LOX-1), recettori con un ruolo chiave nell'induzione dell'ipertrofia miocardica (26).

In ratti diabetici, la somministrazione di curcumina ha ridotto il rimodellamento renale tramite l'*up-regulation* di MMP-2 e la *down-regulation* di TIMP-2. La somministrazione di curcumina per sei mesi in criceti infettati con *Opisthorchis viverrini* ha ridotto significativamente la fibrosi periduttale a livello epatico tramite l'inibizione

di TIMP e l'induzione di MMP mediata da citochine infiammatorie (7). In ratti con danno arterioso indotto meccanicamente, la somministrazione di curcumina ha ridotto lo sviluppo neo-intimale, la deposizione di collagene, la proliferazione cellulare e l'espressione di fattori di crescita (26). In due differenti modelli animali di scompenso cardiaco, la curcumina è stata capace di inibire l'attività di HAT p300 e la trascrizione di enzimi chiave per il rimodellamento cardiaco. Inoltre, in un modello di scompenso ventricolare sinistro su base ipertensiva, la supplementazione con curcumina ha ridotto il rimodellamento miocardico tramite l'inibizione del TNF- α . L'inibizione di HAT p300 è stata chiamata in causa anche nella prevenzione del rimodellamento cardiaco indotto dall'iperglicemia in modelli murini di diabete (16, 26) ed in ratti nefrectomizzati (13). Infine, attraverso l'induzione di HO-1, la curcumina ha inibito la crescita di cellule muscolari lisce vascolari e ridotto il tasso di lesioni aterosclerotiche in topi *knockout* per il recettore delle LDL (16).

Effetti sul metabolismo glucidico

L'esposizione ai curcuminoidi di colture di adipociti, di miociti o di mioblasti murini attivati si è associata a stimolazione di HO-1, ad aumento della sensibilità cellulare allo stimolo insulinico e ad aumento dose-dipendente della captazione cellulare di glucosio. In cellule stellate epatiche umane stimolate con leptina, l'esposizione alla curcumina (5-20 μ M) ha stimolato la glucochinasi e inibito la traslocazione del *glucose transporter* (GLUT)-4 (3). È stata ipotizzata inoltre una possibile regolazione da parte della curcumina della risposta tissutale agli *advanced glycation end-products* (AGE) (27, 28), oltre che una inibizione curcumina-mediata della traslocazione di GLUT-2 indotta dalla iperglicemia nelle

cellule stellate epatiche (29). In cellule β pancreatiche di ratto, l'esposizione alla curcumina per 4 ore a concentrazioni 6, 8 e 10 μM è stata associata ad un incremento dose-dipendente della secrezione di insulina e ad una aumentata espressione di HO-1, enzima inducibile da vari fattori fra i quali la presenza di elevate concentrazioni di glucosio (12).

In ratti diabetici supplementati per via orale con curcuminoidi è stata osservata una riduzione dei livelli di iNOS ed eNOS ed una riduzione dello stress ossidativo indotto mediante esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio (15). Numerose evidenze in modelli animali di insulino-resistenza suggeriscono che la curcumina possa promuovere l'attivazione del recettore insulinico, aumentare la sensibilità insulinica e ridurre l'HOMA index (3).

Effetti sul metabolismo lipidico

Numerose evidenze suggeriscono un potenziale ruolo terapeutico dei curcuminoidi nella riduzione dei lipidi circolanti, con potenziali risvolti nel trattamento delle dislipidemie, dell'accumulo lipidico

a livello adipocitario ed epatico e nella prevenzione del danno aterosclerotico. I curcuminoidi agiscono a vari livelli sul metabolismo lipidico (*Tabella 1*), inibendo il trasporto inverso del colesterolo, migliorando la funzione delle HDL, favorendo la β -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi e riducendo la perossidazione delle LDL (10, 16, 25). Complessivamente, la curcumina sembrerebbe più efficace nel ridurre i valori di trigliceridi, piuttosto che i livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL (25, 30, 31).

In colture di monociti/macrofagi, la curcumina potenzia l'attività del fattore di trascrizione *forkhead box-O3a* (FOXO3a), i cui geni *target* comprendono l'idrossimetilglutaril (HMG)-CoA reduttasi, il CD36 o *fatty acid transporter* (FAT), la catalasi e l'eNOS, coinvolti nel metabolismo lipidico e nella resistenza allo stress ossidativo (32). La curcumina riduce in maniera dose-dipendente l'accumulo di colesterolo nei macrofagi J774 limitando l'*uptake* di LDL ossidate (25). Tanto nella linea macrofagica che in quella adipocitaria è stata descritta una azione modulatrice della cur-

Tabella 1 - Meccanismi molecolari degli effetti ipolipemizzanti della curcumina.

| Effetti della curcumina | Meccanismi molecolari |
|--|--|
| Inibizione della biosintesi di colesterolo | Inibizione della HMG-CoA reduttasi |
| Stimolazione della digestione e dell'assorbimento dei lipidi | Stimolazione di lipasi intestinale, lipasi pancreatica, amilasi, tripsina e chemotripsina |
| Inibizione della lipogenesi | Inibizione degli enzimi coinvolti nella lipogenesi a livello epatico |
| Stimolazione della secrezione biliare | Stimolazione della secrezione di bile ad elevato contenuto di acidi biliari <i>Up-regulation</i> della colesterolo 7 α -idrossilasi |
| Modulazione del trasporto di acidi grassi | <i>Up-regulation</i> del recettore delle LDL (LDLR) <i>Up-regulation</i> della CD36/fatty acid transport protein (FAT) <i>Up-regulation</i> della fatty acid transport protein 4 (FATP4/aP2) |
| Inibizione della sintesi di acidi grassi | Inibizione dell'espressione e dell'attività della fatty acid synthase (FAS) |
| Modulazione dell'omeostasi energetica | <i>Up-regulation</i> della uncoupling protein 2 (UCP-2) |

cumina su altri target molecolari essenziali, quali *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), *liver X receptor* (LXR) e *cholesterol efflux regulatory protein* (CERP) (30). Moderate concentrazioni di curcumina (11.25 μ M) si sono dimostrate efficaci nell'incrementare l'espressione di LXR mRNA in cellule HepG2, mentre concentrazioni superiori hanno ridotto l'espressione di CD36 (25). La somministrazione di curcuminoidi sembra promuovere anche la *down-regulation* dell'espressione enterocitaria della *Niemann-Pick C1-like1* (NPC1L1) (30).

La supplementazione orale con curcumina per periodi protratti ha ridotto i livelli plasmatici di colesterolo totale, trigliceridi ed acidi grassi liberi ed aumentato i livelli di colesterolo HDL in diversi modelli animali di dislipidemia. La somministrazione di curcumina ha prodotto una riduzione significativa dei livelli sierici di acidi grassi liberi e trigliceridi in criceti nutriti con dieta iperlipidica (30). Inoltre, la supplementazione orale con curcumina per 18 settimane nel modello murino è stata seguita dalla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo, con effetti paragonabili a quelli ottenuti con lovastatina. In ratti sottoposti a dieta iperlipidica, la curcumina ha consentito un buon controllo della dislipidemia soprattutto se co-somministrata con piperina (25).

In aggiunta a quanto riportato, la curcumina può agire come induttore del citocromo P450 7A1 (CYP7A1), coinvolto nella biosintesi degli acidi biliari (31). La somministrazione di curcumina si è associata inoltre a elevati livelli di cAMP a livello epatico. È da sottolineare che, nel modello animale, elevati livelli di cAMP nelle cellule muscolari vascolari aortiche sono risultati associati a normalizzazione dell'espressione di *cAMP response element-binding protein* (CREB), implicata

nell'omeostasi lipidica, nella spesa energetica e nella termogenesi, e delle cascate trascrittive sottese, con possibile effetto ateroprotettivo (32).

In modelli murini di steatosi epatica non alcolica (NAFLD), la somministrazione di curcumina ha mostrato effetti epatoprotettivi in virtù sia della sua azione anti-infiammatoria, anti-ossidante ed insulino-sensibilizzante, sia della sua azione ipolipidemizzante (27, 33, 34). Analoghi effetti epatoprotettivi della curcumina sono stati evidenziati anche in topi con steatoepatite (NASH) indotta dalla dieta iperlipidica (35-37).

Effetti della curcumina rilevanti per la malattia aterosclerotica: risultati clinici

In linea con le numerose evidenze sperimentali, numerosi studi clinici hanno confermato l'azione anti-ossidante ed anti-infiammatoria della curcumina. In un trial randomizzato in doppio cieco in pazienti affetti da sindrome metabolica, la supplementazione con curcumina per 8 settimane ha determinato una riduzione significativa dei livelli di hs-PCR e dei marcatori di perossidazione lipidica oltre che un incremento dell'attività della SOD (38). In uno studio di intervento in pazienti obesi, la co-somministrazione di curcumina e piperina è risultata efficace nel ridurre i livelli circolanti di IL-1 β e di IL-4 (39). In un trial condotto in pazienti obesi, la co-somministrazione di curcumina e piperina (1.000 mg/die di curcumina e 10 mg/die di piperina per quattro settimane) ha determinato una riduzione significativa di una serie di indicatori di stress ossidativo (40). Una recente meta-analisi ha mostrato che la supplementazione di curcumina riduce i livelli di IL-6 (19). Un'ulteriore meta-analisi ha riportato che la sommini-

strazione di curcumina si associa ad una riduzione significativa anche dei livelli circolanti di TNF- α (41).

A conferma della rilevante azione anti-infiammatoria della curcumina, un'altra meta-analisi ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di PCR in seguito a supplementazione con curcumina; in questa analisi l'azione anti-infiammatoria della curcumina è risultata essere più spiccata per trattamenti prolungati, soprattutto con formulazioni a maggiore biodisponibilità orale (42).

Numerosi studi clinici hanno valutato gli effetti metabolici della curcumina, con risultati in parte contrastanti. In uno studio di intervento in pazienti affetti da NAFLD, la somministrazione di 1.000 mg/die di curcumina (formulazione fitosomiale, per 8 settimane) si è associata ad un significativo miglioramento del profilo lipidico.

Risultati analoghi sul miglioramento del profilo lipidico e glucidico sono stati osservati in altri studi di intervento in pa-

zienti con NAFLD (34). In un trial randomizzato in doppio cieco in pazienti affetti da sindrome metabolica, la supplementazione con curcumina per 8 settimane ha ridotto la glicemia ed i livelli di HbA1c (43). In diversi trial condotti in pazienti affetti da diabete mellito, la supplementazione con curcumina è risultata variabilmente associata ad un miglioramento dell'insulino-resistenza ed a riduzione dei trigliceridi plasmatici e delle VLDL circolanti (4). Tuttavia una metanalisi di 5 trials ha mostrato che la curcumina non sembra ridurre in maniera significativa i livelli sierici di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi (44), a meno che questa non venga co-somministrata con piperina (43); in effetti, in pazienti con sindrome metabolica, tale co-somministrazione si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli circolanti di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e Lp(a) e nell'incrementare i livelli di colesterolo HDL (43).

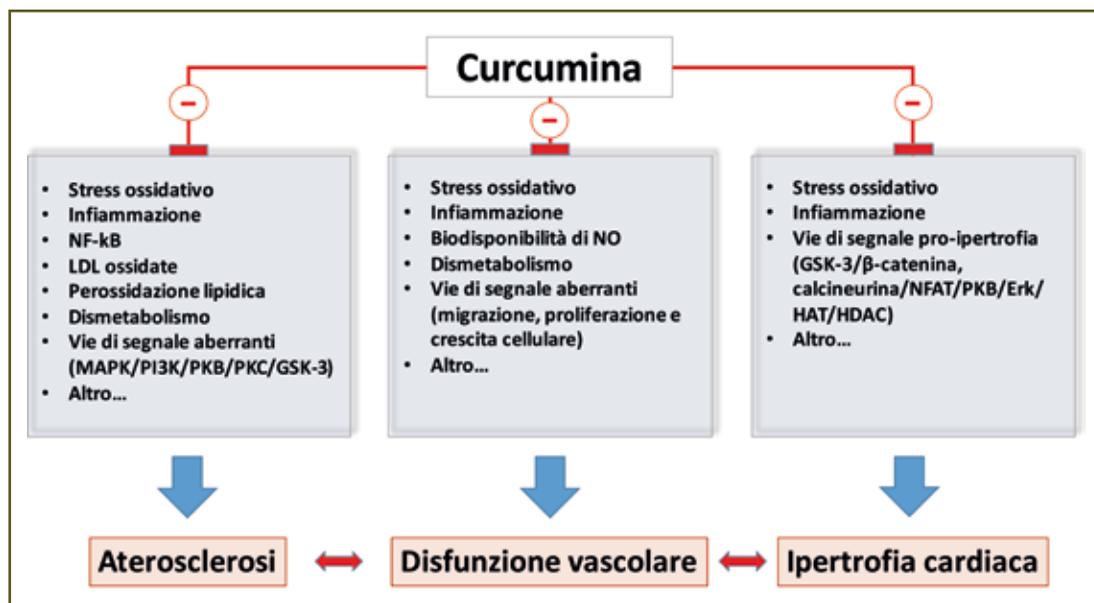


Figura 3 - Fattori responsabili dell'azione anti-aterosclerotica e di protezione vascolare della curcumina. MAPK, Mitogen-activated protein kinase; PI3K, Phosphoinositide 3-kinase; PKB, protein kinase B; PKC, protein kinase C; GSK-3, glycogen synthase kinase-3, NO, nitric oxide; NFAT, nuclear factor of activated T cells; Erk, extracellular-signal-regulated kinase; HAT, Histone acetyltransferase; HDAC, histone deacetylase.

A conferma della capacità della curcumina di modulare non solo *in vitro* e nel modello animale, ma anche nell'uomo, numerosi processi implicati nella storia naturale dell'aterosclerosi (Figura 3), questo nutriente ha dimostrato di esercitare anche un'azione anti-aterogena.

Accanto alle numerose evidenze sperimentali che confermano l'effetto anti-aterogeno della curcumina (45, 46), si è visto che nell'uomo la supplementazione con curcumina è in grado di migliorare alcuni marker surrogati di aterosclerosi, quali la disfunzione endoteliale (47) e la *stiffness* aortica (48).

Conclusioni

La curcumina ed i suoi analoghi rappresentano composti dall'elevato potenziale terapeutico in relazione, prima di tutto, ai molteplici target molecolari che si è dimostrata capace di modulare. L'interesse della comunità scientifica nei confronti della curcumina è aumentato progressivamente nel corso degli ultimi due decenni, in considerazione dei risultati promettenti di numerosi studi pre-clinici, per lo più *in vitro*, e nel modello animale, successi-

vamente corroborati dai dati di efficacia e sicurezza emersi negli studi sull'uomo. In particolare, i curcuminoidi si sono dimostrati capaci di attenuare i processi infiammatori ed ossidativi caratteristici della malattia aterosclerotica, nonché modulare favorevolmente il metabolismo lipidico e glucidico. Queste ultime attività sembrano essere appannaggio delle formulazioni di curcumina che garantiscono una maggiore biodisponibilità dopo somministrazione per via orale.

A tale riguardo è importante sottolineare che ad oggi esistono ancora limiti all'impiego clinico dei curcuminoidi; tra questi il più rilevante sembra essere proprio la bassa biodisponibilità della curcumina. Sebbene l'utilizzo preclinico di formulazioni innovative (es. nanoparticelle, nanoemulsioni, dendrimeri, micelle, liposomi, fitosomi, complessi di coniugazione, ecc.) e di sistemi di co-somministrazione con agenti che aumentano la biodisponibilità della curcumina (es. piperina, quercetina e silibinina) abbiano prodotto risultati promettenti, sono necessarie ulteriori evidenze sperimentali e cliniche per poter trarre conclusioni affidabili sugli effetti terapeutici dei curcuminoidi.

RIASSUNTO

La curcumina è un polifenolo idrofobico estratto dalla radice della *Curcuma longa*. Diverse evidenze sperimentali *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato che la curcumina possiede proprietà anti-infiammatorie, anti-ossidanti, ed effetti sul rimodellamento tissutale, sul metabolismo lipidico e glucidico. Inoltre, numerosi studi clinici hanno confermato molti degli effetti osservati nei modelli sperimentali anche nell'uomo. In particolare, la capacità della curcumina di modulare numerosi processi coinvolti nella storia naturale della aterosclerosi (infiammazione, ossidazione, rimodellamento vascolare, disfunzione endoteliale, ecc.), rendono tale sostanza di particolare interesse sul piano clinico. Per tale motivo, negli ultimi anni si è assistito ad un interesse crescente nei confronti del potenziale impiego della curcumina a fini terapeutici in campo cardiovascolare. Ad oggi però permane un grande limite all'impiego della curcumina in ambito terapeutico; tale limite è rappresentato dalla bassa solubilità acquosa e dalla limitata biodisponibilità orale della curcumina. Per tale ragione sono state messe in atto numerose strategie di adeguamento delle formulazioni di curcumina finalizzate ad accrescerne la biodisponibilità; la progettazione di nanoparticelle, nanoemulsioni, preparati micellari e fitosomiali hanno finora portato a risultati estremamente promettenti.

Parole chiave: *Curcumina, Infiammazione, Ossidazione, Dislipidemia, Aterosclerosi.*

Glossario

AGE = advanced glycation end-products
ANF = fattore natriuretico atriale
AP-1 = activating protein 1
AT1R = recettore tipo 1 dell'angiotensina II
 β -MHC = catena pesante della beta-miosina
CERP = cholesterol efflux regulatory protein
COX = cyclooxygenase
CREB = cAMP response element binding protein
Egr-1 = early growth response protein-1
ET-1 = endotelina-1
FAT = fatty acid transporter
FDA = Food and Drug Administration
FOXO3a = forkhead transcription factor O3a
GLUT = glucose transporter
HMG-CoA = idrossimetilglutaril-CoA reduttasi
HO-1 = heme-oxygenase-1
KC = keratocyte chemoattractant
LDL = low density lipoprotein
LOX = lipoxygenase
LOX-1 = lectin-type oxidized LDL-receptor
LPS = lipopolisaccaride
INF = interferon
MIP = macrophage inflammatory protein
MCP-1 = monocyte chemoattractant/chemotactic protein-1
MPO = mieloperossidasi
MPP = metalloproteinasi
NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFLD = non alcoholic fatty liver disease
NASH = nonalcoholic steatohepatitis
NPC1L1 = Niemann-Pick C1-Like 1
NOS = nitric oxide synthase
Nrf-2 = nuclear factor E2-related factor
NFkB = nuclear factor kB
PDGR = platelet-derived growth factor
PPAR- γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ
ROS = specie reattive dell'ossigeno
RNS = specie reattive dell'azoto
SCF = Scientific Committee for Food
SOD = superossido dismutasi
TNF- α = tumor necrosis factor- α
TIMP = inibitore tissutale delle metalloproteinasi

Questionario di auto-apprendimento

- 1) **La curcumina è:**
 - a) un fitosterolo a biodisponibilità variabile
 - b) un dichetone
 - c) un analogo del riso rosso fermentato
- 2) **La biodisponibilità della curcumina può essere aumentata mediante le seguenti formulazioni:**
 - a) nanoparticelle, nanoemulsioni, dendrimeri
 - b) preparati concentrati addizionati a resveratrolo
 - c) preparati per infusione parenterale
- 3) **Gli effetti anti-aterosclerotici della curcumina potrebbero essere legati ai suoi:**
 - a) effetti pro-ossidante ed anti-infiammatorio
 - b) effetti anti-infiammatorio, anti-ossidante, modulante il metabolismo lipidico e glucidico
 - c) effetti pro-angiogenetici
- 4) **In riferimento alla modulazione del metabolismo lipidico, la curcumina è in grado di:**
 - a) inibire, in particolari condizioni, la CETP e la MTP
 - b) aumentare i livelli di perossidazione lipidica
 - c) inibire la HMGCoA-reduttasi, migliorare la funzione delle HDL, ridurre la lipogenesi epatica
- 5) **L'effetto ipolipemizzante della curcumina è:**
 - a) sempre presente indipendentemente dai livelli lipidici basali e dalla formulazione utilizzata
 - b) evidente soprattutto con le formulazioni orali a maggiore biodisponibilità
 - c) funzione dell'attività basale della NPC1L1 e del PCSK9 circolante

(Risposte: 1b; 2a; 3b; 4c; 5b)

Bibliografia

1. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, et al. Curcumin—from molecule to biological function. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012; 51: 5308-32.
2. Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal.* 1997; 15: 1867-76.
3. Jiménez-Osorio AS, Monroy A, Alavez S. Curcumin and insulin resistance-Molecular targets and clinical evidences. *Biofactors.* 2016; 42: 561-80.
4. Liu W, Zhai Y, Heng X, et al. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J Drug Target.* 2016; 24: 694-702.
5. Sahebkar A, Henrotin Y. Analgesic Efficacy and Safety of Curcuminoids in Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med.* 2016; 17: 1192-202.
6. Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 1411-7.
7. Kumar D, Kumar M, Saravanan C, Singh SK. Curcumin: a potential candidate for matrix metalloproteinase inhibitors. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; 16: 959-72.
8. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phyto-sosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85: 1 02-12.
9. Singh U, Barik A, Singh BG, Priyadarsini KI. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: Structure-activity relationship. *Free Radic Res.* 2011; 45: 317-25.
10. Panahi Y, Alishiri GH, Parvin S, Sahebkar A. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Diet.* 2016; 13: (Suppl.) 209-20.
11. Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 1303-12.
12. Abdel Aziz MT, El-Asmar MF, El Nadi EG, et al. The effect of curcumin on insulin release in rat-isolated pancreatic islets. *Angiology.* 2010; 61: 557-66.
13. Correa F, Buelna-Chontal M, Hernández-Reséndiz S, et al. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med.* 2013; 61: 119-29.
14. Trujillo J, Granados-Castro LF, Zazueta C, et al. Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin. *Arch Pharm (Weinheim).* 2014; 347: 873-84.
15. Jiang S, Han J, Li T, et al. Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases. *Pharmacol Res.* 2017; 119: 373-83.
16. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2009; 133: 145-51.
17. Yadav VS, Mishra KP, Singh DP, et al. Immunomodulatory effects of curcumin. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2005; 27: 485-97.
18. Rogers NM, Kireta S, Coates PT. Curcumin induces maturation-arrested dendritic cells that expand regulatory T cells in vitro and *in vivo*. *Clin Exp Immunol.* 2010; 162: 460-73.
19. Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendía LE, et al. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016; 111: 394-404.
20. Sahebkar A, Cicero AF, Simental-Mendía LE, et al. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 234-42.
21. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *J Cell Physiol.* 2017.
22. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico PM, et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules.* 2014; 19: 21127-53.
23. Karimian MS, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin as a natural regulator of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 33: 55-63.
24. Rogers NM, Kireta S, Coates PT. Curcumin induces maturation-arrested dendritic cells that expand regulatory T cells in vitro and *in vivo*. *Clin Exp Immunol.* 2010; 162: 460-73.
25. Ganjali S, Blesso CN, Banach M, et al. Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacol Res.* 2017; 119: 208-18.
26. Kapakos G, Youreva V, Srivastava AK. Cardiovascular protection by curcumin: molecular aspects. *Indian J Biochem Biophys.* 2012; 49: 306-15.
27. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 636053.
28. Tang Y, Chen A. Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergentregulation of gene expression of receptors of AGEs by interrupting leptin signaling. *Lab Invest.* 2014; 94: 503-16.

29. Lin J, Chen A. Curcumin diminishes the impacts of hyperglycemia on the activation of hepatic stellate cells by suppressing membrane translocation and gene expression of glucose transporter-2. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 333: 160-71.
30. Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, et al. Curcumin as a Potential Candidate for Treating Hyperlipidemia: A Review of Cellular and Metabolic Mechanisms. *J Cell Physiol.* 2016.
31. Kim M, Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutr Res Pract.* 2010; 4: 191-5.
32. Zingg JM, Hasan ST, Nakagawa K, et al. Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transport R, et al. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 68: 223-9.
33. Wang L, Lv Y, Yao H, et al. Curcumin prevents the non-alcoholic fatty hepatitis via mitochondria protection and apoptosis reduction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8: 11503-9.
34. Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Mesa MD, et al. Curcumin ameliorates rabbits's steatohepatitis via respiratory chain, oxidative stress, and TNF-alpha. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47: 924-31.
35. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015; 34: 1101-8.
36. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 898361.
37. Sahebkar A, Mohammadi A, Atabati A, et al. Curcuminoids modulate pro-oxidant-antioxidant balance but not the immune response to heat-shock protein 27 and oxidized LDL in obese individuals. *Phytother Res.* 2013; 27: 1883-8.
38. Sahebkar A, Cicero AF, Simental-Mendia LE, et al. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 234-42.
39. Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res.* 2014; 28: 633-42.
40. Panahi Y, Khalili N, Hosseini MS, et al. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2014; 22: 851-7.
41. Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clin Nutr.* 2014; 33: 406-14.
42. Wan Q, Liu ZY, Yang YP, Liu SM. Effect of curcumin on inhibiting atherogenesis by down-regulating lipocalin-2 expression in apolipoprotein E knockout mice. *Biomed Mater Eng.* 2016; 27: 577-87.
43. Coban D, Milenkovic D, Chanet A, et al. Dietary curcumin inhibits atherosclerosis by affecting the expression of genes involved in leukocyte adhesion and transendothelial migration. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 1270-81.
44. Karimian MS, Pirro M, Johnston TP, et al. Curcumin and Endothelial Function: Evidence and Mechanisms of Protective Effects. *Curr Pharm Des.* 2017.
45. Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens.* 2012; 25: 651-6.