

Effetti della Curcumina sui disturbi metabolici

S. Cola

Biologa nutrizionista
e-mail: cola.silvia@alice.it

Riassunto

La *Curcuma longa* L. è una pianta erbacea perenne rizomatosa della famiglia dello zenzero, utilizzata da secoli per il trattamento del diabete nella medicina tradizionale ayurvedica. Il componente attivo della curcuma è la curcumina. Negli ultimi anni è stata analizzata l'influenza della curcumina sui principali aspetti del diabete, tra cui la resistenza all'insulina, l'iperglicemia e l'apoptosi delle isole pancreatiche ed è stato osservato come questo polifenolo agisca positivamente su tutti questi aspetti. La traduzione clinica degli effetti benefici della curcumina però è resa difficile dalla sua instabilità chimica a pH intestinale, dalla sua scarsa solubilità in acqua, dalla sua pessima biodisponibilità orale e dalla sua rapida metabolizzazione. Recentemente sono state individuate strategie utili per aumentare la biodisponibilità di questo potente polifenolo naturale. Oggi una delle tecniche più utilizzate è il complesso del fitosoma. La curcumina fitosomiale ha mostrato risultati promettenti in termini di stabilità idrolitica e assorbimento orale. Alcuni ricercatori di recente hanno cercato di valutare l'effetto della curcumina fitosomiale in pazienti obesi con sindrome metabolica, valutando in modo particolare l'effetto del polifenolo sul peso e sulla circonferenza della vita. La curcumina ad alta biodisponibilità, associata ad uno stile di vita meno sedentario e ad un programma nutrizionale adeguato, è ben tollerata ed è in grado di influenzare positivamente la perdita del peso. È indispensabile effettuare ulteriori studi clinici per analizzare e confermare ulteriormente la capacità della curcumina di agire nelle patologie di natura metabolica.

Abstract

The plant *Curcuma longa* L., is a member of the ginger family. It is a rhizome, it has been used for centuries in Ayurvedic medicine as a therapy for diabetes. Its main active constituent is curcumin. Curcumin has been shown to contain anti-inflammation and antidiabetic properties. It reduces insulin-resistance, prevents β -cell death, presents anti-hyperglycemic effects. The clinical use of curcumin is limited by its low bioavailability, poor solubility in water, instability at physiological pH, poor intestinal permeability and extensive metabolism. In recent years, several pharmacokinetic strategies have been designed to overcome these limitations and to increase the bioavailability of polyphenol curcumin. One of the strategies developed by research is the phytosome technology. The phytosome technology creates intermolecular bonding between curcumin and one or ore phospholipid molecules stabilizing curcumin. This strategy increased the bioavailability of curcumin and its stability in water. In Recent studies, some researchers have evaluated the tolerability and the efficacy of phytosome-curcumin in overweight subjects affected from metabolic syndrome. The curcumin, with diet and lifestyle intervention, improves the anthropometric measurements, body composition and parameters typical of metabolic syndrome of patients. Further studies are needed to confirm in human the potential role of curcumin in diabetes and other associated disorders.

Introduzione

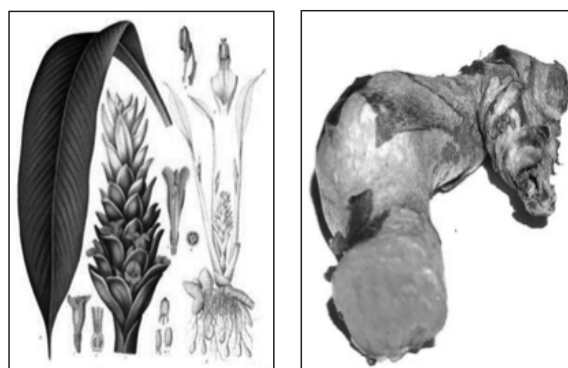
La Curcuma (*Curcuma longa* L.) è una pianta erbacea perenne rizomatosa della famiglia dello zenzero, utilizzata per il trattamento del diabete nella medicina tradizionale ayurvedica. Il componente attivo della curcuma è la curcumina, i suoi **effetti antiinfiammatori** sono noti da secoli. Negli ultimi anni, l'attenzione sulla curcumina è nettamente cresciuta anche in **ambito metabolico** ed una moltitudine di studi, per lo più eseguiti sui modelli animali, ha definito i suoi **effetti favorevoli sul metabolismo glucidico e lipidico**. Proprio per l'elevata incidenza di patologie di carattere metabolico, per l'assenza di trattamenti ottimali e per il crescente impatto economico, queste patologie metaboliche rappresentano una delle aree fondamentali di interesse per la ricerca biomedica. Attraverso studi eseguiti sia su modelli animali che sull'uomo è stata analizzata l'influenza della curcumina sui principali aspetti del diabete, tra cui la resistenza all'insulina, l'iperglicemia e l'apoptosi delle isole pancreatiche ed è stato osservato come questo polifenolo agisca positivamente su tutti questi aspetti. La curcumina è in grado di agire su molte attività biologiche e proprio per la sua scarsa tossicità orale la rendono di utilizzo potenziale in molte condizioni cliniche. La recente introduzione di formulazioni di curcumina a **biodisponibilità aumentata** ha permesso di favorire l'impiego clinico di questo prezioso componente naturale.

La Curcuma Longa Linn

La Curcuma o Turmerico (*Curcuma longa* L.) (Fig. 1) e diverse altre specie di curcuma crescono nelle foreste dell'Asia del sud, in India, Indonesia e in alcune Isole del Pacifico, tra cui le Hawaii. Nel sistema ayurvedico della medicina indiana a base di erbe, la curcuma è nota per essere un potenziale elemento di rafforzamento e riscaldamento per tutto il corpo. Tra gli usi tradizionali in India c'è quello di utilizzare la Curcuma per migliorare la digestione, migliorare la flora

intestinale, per il rafforzamento del fegato e la cistifellea, per alleviare artrite e gonfiore. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi farmaci derivati da prodotti naturali per studiare attivamente i loro possibili ruoli terapeutici. Di rilievo tra quelli più studiati c'è la curcuma. Il suo principale componente attivo è la *Curcumina* (C).

Figure 1 – Curcuma Longa L. (Siviero, 2015)

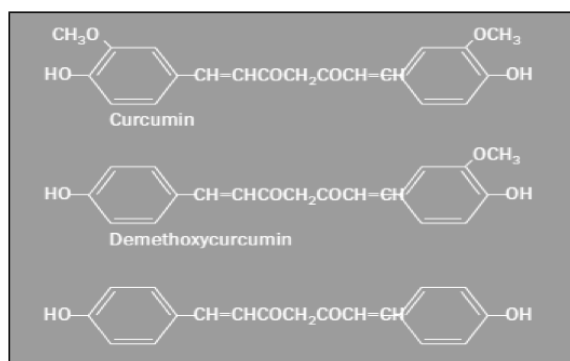


I Rizomi di *Curcuma Longa* contengono carboidrati (60-70%), proteine (6-8%), fibre (2-7%), oli (5-10%), minerali (3-7%) e pigmenti noti come curcuminoidi (2-6%). Sono stati anche identificati i fitosteroli, i tocoferoli e gli acidi grassi. Due componenti attivi della curcuma sono l'olio volatile e i curcuminoidi (pigmenti) ed entrambi sono presenti sottoforma di oleoresina estratti dalla radice della curcuma. L'olio essenziale è composto principalmente da sesquiterpeni, molti dei quali sono specifici per il genere *Curcuma*. L'aroma di questa spezia è principalmente derivato da α e β turmerone e ar-turmerone. I curcuminoidi danno una colorazione giallo-arancio alla curcuma in polvere a causa della grande delocalizzazione elettronica all'interno delle molecole che presentano un forte assorbimento tra 420 e 430 nm in un solvente organico. Il processo di estrazione dei curcuminoidi è l'estrazione consecutiva con due diversi solventi. Il primo solvente utilizzato è l'esano, per eliminare i componenti oleosi dal rizoma di curcuma essiccata. Il secondo è un solvente più polare per recuperare il pigmento dal residuo della prima estrazione. Il solvente viene parzialmente rimosso, il concen-

trato viene raffreddato e lasciato riposare fino a quando i curcuminoidi cristallizzano. La curcumina naturale è in miscela con piccole quantità dei suoi derivati mono- e bis-dimetossilati, in cui sono assenti uno ed entrambi i gruppi $-OCH_3$ sul carbonio adiacente a quello che porta l'ossidrile fenolico. Essa è composta da un gruppo di tre curcuminoidi: curcumina (diferuloilmetano), dimetossicurcumina e bisdimetossicurcumina (Fig. 2).

La curcumina è un polifenolo lipofilo che è quasi insolubile in acqua ma è piuttosto stabile nel pH acido dello stomaco (Belcaro, 2011; Jurenka, 2009; Siviero, 2015).

Figure 2 – Struttura della Curcumina (Diferuloilmetano),



Dimetossicurcumina e Bisdimetossicurcumina (Jurenka, 2009).

Effetti biologici della Curcumina

La Curcumina è una molecola altamente pleiotropica in grado di interagire con un gran numero di obiettivi molecolari, come le proteine, enzimi, DNA, RNA e molecole trasportatrici. La combinazione di interazioni idrofobiche, legami ad idrogeno, chelazione del metallo e legami covalenti, dà la possibilità alla curcumina di esercitare le sue varie attività biologiche direttamente sui recettori o indirettamente.

I principali bersagli molecolari coinvolti nelle azioni della curcumina sono:

- **I fattori di trascrizione.** La curcumina sopprime alcuni fattori di trascrizione NF-kB,

STAT3 e l'attivazione di PPAR- γ e beta catenina. Da un punto di vista terapeutico il meccanismo più importante si traduce nella soppressione dell'attivazione di NF-kB. NF-kB è un fattore di trascrizione nucleare necessario per l'espressione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare, l'invasione delle cellule, metastasi, l'angiogenesi, e resistenza chemioterapica.

- **Enzimi.** La curcumina sopprime l'azione di COX2, 5-LOX, e iNOS, la famiglia delle metalloproteinasi (MMP) e regola positivamente la famiglia delle caspasi.
- **Protein Kinase.** La curcumina inibisce una serie di protein-chinasi tra cui JNK, PKA, PKC, src tirosin-chinasi, fosforilasi chinasi, JAK chinasi e il recettore del fattore di crescita della protein tirosin chinasi.
- **Le citochine e fattori di crescita.** La curcumina inibisce la produzione delle citochine infiammatorie, interleuchina (IL) -1, -2, -6, -8 -12 e TNF α .
- **Recettori.** La curcumina inibisce EGFR, HER2/neu e recettori per gli androgeni.
- **Arresto del ciclo cellulare** (ciclina D1).

La curcumina è un agente antiossidante ed anti-infiammatorio. Sembra che l'ossidrile ed i gruppi metossi di curcumina sono i responsabili di tali effetti. La curcumina regola negativamente la segnalazione attraverso la via JAK/STAT, che porta ad una regolazione negativa delle interleuchine pro-infiammatorie (IL-1,-2, -6, -8, -12), delle citochine (TNF- α), e di MCP-1. La curcumina modula la risposta infiammatoria attraverso la regolazione negativa dell'attività della cicloossigenasi-2 (COX2), lipossigenasi, xantina ossidasi, e ossido-nitrico sintasi inducibile (iNOS), con conseguente inibizione della fosforilazione di STAT3 e conseguente inibizione della traslocazione nucleare di STAT3. L'inibizione di COX-2 e di iNOS da parte della curcumina forse è dovuto alla soppressione dell'attivazione di NF-KB da parte della curcumina. NF-KB aumenta l'espressione dei geni delle citochine pro-infiammatorie come IL-1 e TNF- α e stimo-

la anche l'espressione degli enzimi coinvolti nel processo infiammatorio tra cui iNOS e COX-2. TNF- α regola maggiormente l'espressione genica di varie citochine infiammatorie che hanno un'associazione con l'ipertensione, l'obesità, con un'alta concentrazione di glucosio a digiuno, con la diminuita sensibilità all'insulina, con una resistenza all'insulina (IR), con il diabete di tipo II, e con malattie cardiovascolari. Alcuni studi hanno indicato che gli effetti benefici anti-infiammatori della curcumina sono mediati da un regolazione maggiore dell'attivazione di (PPAR- γ) (peroxisome proliferator-activated receptor- γ). La curcumina stimola l'espressione di Nrf2. Nrf2 si esprime in una vasta gamma di tessuti, molti dei quali sono i siti di espressione dei geni coinvolti nel processo di detossificazione. La curcumina si lega ai siti di legame di (NF-E2) (nuclear factor-erythroid derived 2), costituito da un sottoinsieme di elementi di risposta antiossidanti (ARE), che è un meccanismo fondamentale di protezione contro i radicali liberi. (Ghorbani, 2014) (Siviero, 2015).

L'effetto della curcumina sul livello di glucosio nel sangue e sull'insulino-resistenza

Studi in Vivo

I principali modelli animali utilizzati per analizzare l'effetto della curcumina nei disturbi metabolici sono stati i ratti. El-Moselhy ed altri hanno dimostrato che la somministrazione orale ai ratti di curcumina (80 mg/kg) per 15 giorni porta ad una diminuzione dell'effetto dell'iperglicemia ed ad una sensibilità all'insulina migliore. La somministrazione di sei settimane di curcumina in topi ob/ob potrebbe aumentare l'attività epatica della glucochinasi e diminuire significativamente l'attività della glucosio-6-fosfatasi e della fosfoenolpiruvato carbossichinasi. In topi ob/ob, la curcumina ha diminuito significativamente l'attività epatica dell'acido grasso sintasi, ha ridotto gli acidi grassi liberi del plasma, il cole-

sterolo, la concentrazione dei trigliceridi ed ha aumentato il glicogeno epatico.

In un modello sperimentale di diabete indotto da streptozocina (STZ), la somministrazione orale di curcumina alla dose di 100 mg/kg/giorno per 8 settimane, corregge notevolmente tutte le anomalie indotte da STZ, come disfunzione renale, riduzione della clearance della creatinina, aumento della glicemia, azotemia. Il trattamento con curcumina diminuisce notevolmente l'infiltrazione dei macrofagi nei reni dei ratti diabetici, inibisce l'espressione di citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL-1. Diminuisce l'espressione di ICAM-1, di MCP-1 e TGF-1. Fujiwara ed altri hanno dimostrato che dopo 120 minuti di esposizione a 25 mM di curcumina a livello epatico, la gluconeogenesi e la glicogenolisi sono state inibite in modo significativo. La curcumina (25 mM) ha mostrato un effetto inibitorio additivo con l'insulina sulla gluconeogenesi epatica e la glicogenolisi, indicando che essa inibisce la produzione epatica di glucosio in una maniera insulino-indipendente. Dopo 120 minuti di esposizione a 25 mM di curcumina, l'attività della glucosio-6-fosfatasi epatica (G6Pase) e della fosfoenolpiruvato carbossichinasi (PEPCK) sono state entrambe inibite del 30%. Dopo 120 minuti di esposizione a 25 mM di curcumina, la fosforilazione di AMP chinasi A-Thr172 è aumentata. Hanno concluso che gli effetti antidiabetici di curcumina potrebbero essere in parte dovuti ad una riduzione della produzione di glucosio epatico causato dall'attivazione di AMP chinasi e dall'inibizione dell'attività di G6Pase e di PEPCK.

Studi clinici

Gli studi clinici che sono stati effettuati sui pazienti hanno valutato l'effetto della supplementazione della curcumina sul glucosio ematico e sull'insulina resistenza. Na LX ed altri hanno sottoposto 100 pazienti obesi con diabete di tipo 2 alla somministrazione di Curcuminoidi (300mg/giorno) per 3 mesi ed hanno visto come in questi pazienti si ha una riduzione del livello ematico di

glucosio dovuto soprattutto ad una diminuzione degli acidi grassi liberi nel siero probabilmente per un'aumentata ossidazione di quest'ultimi. Chuengsamarn Sand ed altri hanno sottoposto 240 soggetti che avevano dei criteri di prediabete alla somministrazione di sei capsule di curcumina per giorno (ogni capsula con 250mg di curcuminoidi) per 9 mesi. La curcumina interviene nella popolazione prediabetica in maniera significativa, diminuendo il numero di pazienti che eventualmente potrebbero sviluppare il diabete. Tang M. ed altri hanno sottoposto 11 pazienti sani, di età compresa tra i ventuno e trentotto anni con una concentrazione di glucosio (100 mg/Dl) e di colesterolo (200mg/Dl) a digiuno normale, ad un trattamento casuale di cannella e curcumina. Sei soggetti sono stati trattati con 3.0 g di cannella ed a cinque soggetti sono stati somministrati 2.8 g di curcumina al giorno per quattro settimane. Non ci sono state variazioni significative nella concentrazione di glucosio nel sangue durante il trattamento. I ricercatori hanno ipotizzato che forse la curcumina nei pazienti non diabetici sani non ha nessun effetto ipoglicemizzante. Kim Sw e i suoi colleghi nel loro studio condotto nel 2013 hanno sottoposto 60 soggetti dell'età di circa venti anni con un moderato livello elevato di ALT (*alanine aminotransferase*) e con una concentrazione normale di glucosio nel sangue ad un trattamento di curcumina (3 g.) per giorno per un periodo di dodici settimane, è stata riscontrato una riduzione dei livelli di ALT.

Infine Wickenberg ed altri invece hanno sottoposto 14 soggetti sani in uno studio incrociato, hanno effettuato il test di tolleranza al glucosio con 75 g di glucosio orale insieme a capsule contenenti il placebo o la curcumina (6g), le conclusioni sono state che l'ingestione di curcumina aumenta i livelli di insulina nel siero dopo l'ingestione di glucosio ma non ha nessun effetto sui livelli plasmatici di glucosio, in soggetti sani. Questi risultati indicano che la curcumina potrebbe avere un effetto sulla secrezione dell'insulina. (Chuengsamarn, 2012; Ghorbani, 2014; Zhang, 2013).

L'assorbimento della Curcumina

Secondo un report FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) / WHO (*World Health Organization*) sugli additivi alimentari, l'assunzione raccomandata massima giornaliera di curcumina è di 0-1 mg/kg di peso corporeo per effetti avversi. Studi sulla tossicità cronica della curcumina hanno dimostrato che può essere somministrata in modo sicuro a dosi orali fino a 8 g al giorno. La curcumina subisce una biotrasformazione durante l'assorbimento, nel fegato è trasformata inizialmente in diidrocurcumina e tetraidrocurcumina da parte di reductasi e in seguito trasformati in coniugati come il glucuronide didrocurcumina e tetraidrocurcumina da β -glucuronidasi. La trasformazione nell'intestino e nel fegato può portare a generare glucuronidi e solfati o alternativamente ridotti in molecole come esaidrocurcumina. Nei ratti a cui è stata somministrata una dose per endovena di Curcumina pari a 40mg/kg dopo 1 ora dalla somministrazione si ha una clearance plasmatica completa. Una dose orale di Curcumina di 500mg/kg ai ratti ha portato un picco di concentrazione plasmatica di soli 1.8 ng/mL (Jurenka, 2009). La via metabolica che è maggiormente coinvolta nella farmacocinetica della curcumina è la solfatazione intestinale, la glucuronidazione. È stato, infatti, osservato che nel citosol del fegato umano e nel tessuto intestinale, si ha una capacità di riduzione della curcumina dalle 5 alle 18 volte più alta rispetto al topo. (Siviero, 2015) La traduzione clinica degli effetti benefici della curcumina è resa difficile dalla sua instabilità chimica a pH intestinale dalla sua scarsa solubilità in acqua, dalla sua pessima biodisponibilità orale e dalla sua rapida metabolizzazione. La curcumina, infatti, a pH 7 è rapidamente degradata con un processo idrolitico, che produce sostanze (vanillina, acido ferulico, feruloilacetone) con un'attività biologica trascurabile rispetto al composto naturale. Anche a ragione di questa instabilità, l'assorbimento intestinale della curcumina è estremamente limitato: una somministrazione orale di 12 g/die, clinicamente irreali-

stica, è in grado di produrre una concentrazione plasmatica di soli 50 ng/mL e generalmente, dopo somministrazione orale nell'uomo, sono identificati nei fluidi biologici (plasma e urina) solo metaboliti di fase II (coniugati glucuronici).

La coniugazione può stabilizzare la curcumina nel plasma, ma la sua degradabilità idrolitica, l'insolubilità, lo scarso assorbimento e la rapida eliminazione rendono difficilmente sfruttabile il suo potenziale clinico. Come risultato, molti studi clinici sulla curcumina hanno dato esiti negativi.

Strategie per migliorare la farmacocinetica orale della Curcumina

I ricercatori hanno cercato negli anni di individuare diverse strategie per aumentare la biodisponibilità di questo potente polifenolo naturale che è la curcumina.

La Piperina

Una delle prime strategie utilizzate è la co-somministrazione di composti in grado di interferire nei processi metabolici, come ad esempio l'alcaloide piperina, un potente inibitore noto delle glucuronidazioni epatiche ed intestinali. L'alcaloide piperina è un costituente del pepe nero e pepe lungo (*Piper nigrum* e *Piper longum*, rispettivamente). È stato dimostrato come 20 mg di piperina somministrata in concomitanza con 2 g di curcumina aumenta la biodisponibilità della curcumina stessa di circa 20 volte nell'uomo e 1,56 volte nei ratti, mentre nel cervello, la concentrazione di curcumina è aumentato di circa il 48%. La piperina aumenta la biodisponibilità orale della curcumina sia nei modelli umani che nell'uomo. Tuttavia, poiché la curcumina può di per sé potenzialmente interferire con il metabolismo di molecole farmaceutiche inibendo il CYP3A (Cytochrome P450) non si possono escludere interazioni di rilievo qualora l'associazione curcumina-piperina venga assunta da pazienti in trattamento con altri farmaci.

Le Ciclodestrine

La scarsa solubilità è un fattore limitante nelle applicazioni cliniche della curcumina. L'impiego di un co-solvente può portare ad un miglioramento consistente della biodisponibilità sistemica della curcumina. Ci sono diversi studi che dimostrano come macromolecole modificate come chitosano, sodio alginato, derivati acrilici di cellulosa da soli o in combinazione, sono stati testati come promotori di biodisponibilità della curcumina, a causa della loro capacità di aumentare la solubilità in acqua, la loro affinità per la permeabilità delle membrane biologiche. Le ciclodestrine sono state spesso usate come solubilizzante e come agenti stabilizzanti nelle preparazioni farmaceutiche. Le ciclodestrine più comuni usate sono β -CD, γ -CD e derivati come idrossipropil β CD (HP β CD) e metil β -CD (M β CD). I complessi ciclodestrina-curcumina hanno dimostrato un aumento della solubilità in acqua a pH 7.

Gli analoghi della Curcumina

Gli studi suggeriscono che la frazione β -dichetone è la parte principale responsabile dell'instabilità della curcumina. Modifiche della struttura di curcumina naturale può portare ad un miglioramento significativo della sua biodisponibilità. Così una nuova classe di analoghi sintetici di curcumina, vale a dire diarylidenyloxy-piperidone (DAP), è stato sviluppato con una maggiore solubilità in acqua e con proprietà farmacocinetiche migliorate, tra cui la distribuzione nei tessuti. Un analogo della curcumina-DAP chiamato HO3867 ha mostrato distribuzione tissutale molto maggiore rispetto alla sua controparte naturale.

I Fitosomi

La curcumina ha un'elevata affinità per le membrane biologiche ed è in grado di penetrarle rapidamente per formare dei complessi che attraversano il doppio strato fosfolipidico delle membrane cellulari stesse. Essendo un fenolo scarsamente idrosolubile, la curcumina è in gra-

do di formare legami non-covalenti con i fosfolipidi, in particolare con la fosfatidilcolina. La formazione di complessi con la fosfatidilcolina è su base teorica in grado di migliorarne le caratteristiche farmacocinetiche, proteggendo la curcumina dall'idrolisi e stabilizzandola a valori intestinali di pH. Inoltre, sfruttando il rapido interscambio di fosfatidilcolina tra le membrane biologiche ed i fluidi interstiziali, la fosfatidilcolina è in grado di operare come una sorta di trasportatore per la curcumina stessa all'interno delle membrane cellulari. Grazie alla fluidità delle membrane cellulari, il complesso curcumina-fosfatidilcolina è in grado di passare dal versante luminale a quello viscerale degli enterociti. In questo modo si può prevedere un aumento sostanziale dell'assorbimento della curcumina. Sfruttando la tecnologia dei Fitosomi®, una parte di curcumina è stata complessata con due parti di fosfatidilcolina, cui sono state poi aggiunte due parti di cellulosa microcristallina per migliorare la scorrevolezza, ottenendo un complesso brevettato con un titolo finale in curcumina del 20%. La curcumina fitosomiale ha mostrato risultati promettenti in termini di stabilità idrolitica e assorbimento orale. Tuttavia, anche queste strategie, finalizzate all'aumento della biodisponibilità, necessitano di una validazione clinica. (Anand, 2007), (Belcaro, 2011) (Shoba, 1998).

La Curcumina biodisponibile e il suo potenziale ruolo in pazienti con sindrome metabolica

La *Sindrome Metabolica (MetS)* è una combinazione di vari fattori di rischio cardiovascolare, che includono obesità, intolleranza al glucosio, insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione ed iperinsulinemia. Recentemente nel gruppo dei fattori di rischio sono stati introdotti la NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*), la policistosi ovarica, l'aterosclerosi, gli stati pro-infiammatori e lo stress ossidativo. L'obesità, l'accumulo di grasso ectopico e lo stato infiammatorio hanno un ruolo centrale nella patologia MetS. La malnutrizione

o il digiuno deprimono il sistema immunitario, aumentando la suscettibilità alle infezioni, al contrario l'obesità è associata con un'infiammazione cronica di basso grado con un aumentato rischio di malattie infiammatorie, come l'aterosclerosi, diabete e steatosi epatica. La sindrome metabolica, insieme al diabete mellito di tipo II e l'obesità sono rapidamente aumentate nei paesi occidentali a causa di uno stile di vita sedentario e all'utilizzo di pasti a base di zuccheri e grassi. Essendo caratterizzata da obesità centrale, pressione alta, alti livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, e insulino-resistenza, la sindrome metabolica è un importante fattore di rischio per il cancro e per le patologie cardio-metaboliche. L'intervento farmacologico in pazienti obesi e con sindrome metabolica viene presa in considerazione quando la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti. Tra le differenti anomalie metaboliche, il grasso viscerale rappresenta una caratteristica principale nei pazienti con sindrome metabolica. Esso secreta mediatori infiammatori e citochine e rappresenta uno dei fattori causali dell'insulino-resistenza. In aggiunta, anche il cortisolo aumenta nel grasso viscerale ad opera dell'azione dell'enzima 11beta-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 1 (11 β HSD1). Il cortisolo è un glucocorticoide ed è responsabile dell'aumento del glucosio nel fegato, induce l'accumulo di grasso. L'enzima 11 β HSD1 è espresso nel fegato e nel tessuto adiposo e fisiologicamente riduce l'ormone inattivo cortisone nella sua forma attiva cortisolo. L'espressione maggiore del gene 11 β HSD1 negli adipociti è legata all'alta concentrazione di cortisolo nel tessuto adiposo con sviluppo dell'obesità centrale, insulino-resistenza, e diabete nei modelli murini. Topi knock-out per l'enzima 11 β HSD1 e sottoposti a dieta grassa sono protetti dallo sviluppo dell'obesità e dell'iperglicemia. Nell'uomo l'inibizione di 11 β HSD1 ha aspetti nel trattamento del diabete e della sindrome metabolica promuovendo la perdita di peso e riducendo l'insulino-resistenza e l'iperglicemia. La curcumina, nel tessuto adiposo umano, riduce l'espressione di una potente

adipochina pro-infiammatoria l'interleuchina 6 (IL-6) e TNF- α e induce l'espressione dell'adiponectina, il piú importante agente anti-infiammatorio secreto dagli adipociti. La curcumina presenta effetti anti-iperlipidemicici e se somministrata ad una popolazione pre-diabetica riduce il numero di individui che sviluppano diabete di tipo due. Inoltre la curcumina è un inibitore selettivo dell'enzima 11 β HSD1. Basandosi su questi dati, alcuni ricercatori hanno cercato di valutare l'effetto della curcumina in pazienti obesi con sindrome metabolica, valutando in modo particolare l'effetto sul peso e sul girovita. Prendendo in considerazione il fatto che la curcumina ha molti problemi di instabilità chimica a pH intestinale, scarsa solubilità in acqua, bassa biodisponibilità orale e alta velocità di eliminazione attraverso le urine, la curcumina è stata somministrata sotto forma di fitosoma e in presenza di piperina. La tecnologia del fitosoma crea legami intermolecolari tra la curcumina e molecole di fosfolipidi (fosfotidilserina), mentre la presenza di piperina riduce il processo di coniugazione della curcumina e la sua eliminazione attraverso l'urina.

Considerando che tra gli effetti considerati è presente la diminuita modulazione della 11-beta-HSD di tipo 1, il gruppo di studio ha deciso di valutare la risposta ottenibile rispetto alla sola somministrazione di fosfatidilserina, identificata da alcuni autori come in grado di ridurre la cortisolemia, pesando, quindi, le differenze tra quanto ottenibile lavorando su un solo fattore oppure su una somma di fattori. Un gruppo di 127 soggetti che, dopo un trattamento di 30 giorni che includeva correzione dietetica e modificazione dello stile di vita, hanno mostrato una perdita di peso inferiore al 2%. I 44 soggetti così identificati sono stati assegnati casualmente rispettivamente al gruppo che per 30 giorni ha proseguito aggiungendo l'assunzione di curcumina-fosfotidilserina o al gruppo che ha proseguito aggiungendo fosfotidilserina. La curcumina ad alta biodisponibilità, complessata con fosfatidilserina, associata ad un programma dietetico e comportamentale, oltre ad essere ben tollerata, è

in grado di influenzare positivamente le dinamiche volte alla perdita di peso, mostrando effetti particolarmente positivi per quei parametri che tipicamente costituiscono parte integrante del caratteristico quadro di sindrome metabolica rispetto a quanto osservato nel gruppo controllo. (Di Piero 2015; Hotamisligil, 2008; Wellen & Hotamisligil, 2005)

Conclusioni

Il numero di persone in tutto il mondo che muoiono per malattie cardiovascolari è pari a 18 milioni ogni anno. Negli ultimi venti anni, il tasso di obesità è triplicato nei paesi in via di sviluppo a causa di uno stile di vita caratterizzato da un consumo eccessivo di cibi altamente energetici e da una vita sedentaria. L'obesità è associata con un'infiammazione cronica di basso grado con un aumentato rischio di malattie infiammatorie, come l'aterosclerosi e diabete. Il diabete di tipo II colpisce milioni di persone in tutto il mondo. Per limitare il numero di nuovi casi di diabete, lo stile di vita della popolazione prediabetica deve essere cambiato. L'intervento si basa sulla individuazione tempestiva degli individui e la fornitura di trattamenti prediabetici preventivi. L'obiettivo è quello di identificare nuovi agenti terapeutici efficaci, con bassa tossicità. La curcumina è il principale componente attivo della Curcuma (*Curcuma longa* L.). Nel sistema ayurvedico della medicina indiana a base di erbe, la curcuma viene utilizzata per migliorare la digestione e la flora intestinale. La Curcumina è una molecola in grado di interagire con un gran numero di obiettivi molecolari. Essa è un agente antiossidante ed ha proprietà antiinfiammatorie e antidiabetiche. La letteratura scientifica ha messo in evidenza come la curcuma abbia effetti ipoglicemizzanti, di come possa ritardare lo sviluppo del diabete di tipo II, migliorare le funzioni delle cellule β e ridurre l'insulino-resistenza. Nonostante i benefici potenziali enormi di questo prodotto naturale, i risultati degli studi clinici sulla curcumina finora disponibili sono molto

pochi. Gli studi clinici che sono stati effettuati sui pazienti hanno dimostrato come si ha una riduzione del livello ematico di glucosio dovuto soprattutto ad una diminuzione degli acidi grassi liberi nel siero per un'aumentata ossidazione di quest'ultimi.

Il polifenolo interviene nella popolazione pre-diabetica in maniera significativa, diminuendo il numero di pazienti che eventualmente potrebbero sviluppare la patologia. La Curcumina è lipofila, è quasi insolubile in acqua, è rapidamente metabolizzata, coniugata nel fegato ed escreta nelle feci, quindi ha una limitata biodisponibilità. È stata studiata una strategia per aumentare la biodisponibilità orale della curcumina, sfruttando la sua capacità a formare legami non-covalenti con i fosfolipidi. La curcumina ha un'elevata affinità per le membrane biologiche ed è in grado di penetrarle rapidamente per formare dei legami non-covalenti con i fosfolipidi come la fosfatidilcolina. Questo legame permette una migliore farmacocinetica, una maggiore protezione dall'idrolisi. La fosfatidilcolina è in grado di trasportare la curcumina stessa all'interno delle membrane cellulari e permettere un assorbimento maggiore a livello degli enterociti. È stato sviluppato il complesso del Fitosoma®, in cui una parte di curcumina è stata complessata con due parti di fosfatidilcolina, ed è stato ottenuto un complesso brevettato con un titolo finale in curcumina del 20%. La curcumina fitosomiale ha mostrato una maggiore stabilità idrolitica e un maggiore assorbimento orale della curcumina. È necessario che vengano svolti ulteriori studi clinici sull'uomo per confermare il potenziale di questo polifenolo naturale. Alcuni ricercatori di recente hanno cercato di valutare l'effetto della curcumina in pazienti obesi con sindrome metabolica, valutando in modo particolare l'effetto del polifenolo sul peso e sulla circonferenza della vita. Ai pazienti è stata somministrata curcumina sottoforma di fitosoma e in presenza di piperina. La curcumina ad alta biodisponibilità, complessata con fosfatidilserina, associata ad uno stile di vita meno sedenta-

rio e ad un programma nutrizionale adeguato, è ben tollerata ed è in grado di influenzare positivamente la perdita del peso. È indispensabile effettuare altri studi clinici sull'uomo per analizzare e confermare ulteriormente la capacità che ha la curcumina di agire nelle patologie di natura metabolica. Sono necessari ulteriori metodi per aumentare la biodisponibilità orale del polifenolo. In questo modo, si potrà arrivare, nel futuro prossimo, ad utilizzare questo prodotto naturale come un forte agente terapeutico per il diabete e le patologie correlate.

Bibliografia

- Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B., 2007, Bioavailability of curcumin: problems and promises, *Mol Pharm*, 4(6):807-18.
- Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M., Pellegrini L., Ledda A., Grossi M.G., Togni S., Appendino G., 2011, Curcumina ad elevata biodisponibilità per la gestione nutrizionale dell'osteoartrosi, *L'Integrat. Nutrizionale*, 9-14.
- Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechhapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S., 2012, Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 35(11):2121-7.
- Di Perro F., Bressan A., Ranaldi D., Rapacioli G., Giacomelli L., Bertuccioli A., 2015, Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome, *Preliminary study, Eur Rev Med Pharmacol, Sci*, 19(21):4195-202.
- Ghorbani Z., Hekmatdoost A., Mirmiran P., 2014, Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin, *Int J Endocrinol Metab*, 12(4):e18081.
- Hotamisligil G.S., Erbay E., 2008, Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*, 8(12):923-34. Review.
- Jurenka J.S., 2009, Anti-inflammatory properties

- of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.*, 14(2):141-53.
- Pulido-Moran M.¹, Moreno-Fernandez J.³, Ramirez-Tortosa C., Ramirez-Tortosa M., 2016, Curcumin and Health, *Molecules*, 25;21(3).
- Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas PS., 1998 May, Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers, *Planta Med*, 64(4):353-6.
- Siviero A., Gallo E., Maggini V., Gori L., Mugelli A., Firenzuoli F., Vannacci A., 2015, Curcumin, a golden spice with a low bioavailability, *Journal of Herbal Medicine*. 64(4):353-6.
- Wellen K.E., Hotamisligil G.S., 2005, Inflammation, stress, and diabetes, *J Clin Invest*, 115(5):1111-9. Review.
- Zhang D.W., Fu M., Gao S.H., Liu J.L., 2013, Curcumin and diabetes: a systematic review, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013:636053.