Kurkumin u kliničkim istraživanjima

Vivoda, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:381537

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Nikolina Vivoda

Kurkumin u kliničkim istraživanjima

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na stručnom vodstvu i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.
Hvala mojim roditeljima što su mi omogućili studiranje i pružili bezuvjetnu ljubav i potporu. Posebno se zahvaljujem Martinu koji me uvijek smirivao i poticao. Hvala i mojoj majci, koja je uz Martina, bila najveći oslonac i rame za plakanje u teškim trenucima. Zahvaljujem se i mojoj sestri i najdražem nećaku te svim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali dane studiranja i boravka u Zagrebu. Veliko hvala i mojim magistrama koje su uvijek bile pune razumijevanja.
Zahvalu upućujem i neimenovanim profesorima i asistentima na fakultetu koju su mi prenjeli ponos i ljubav prema struci.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Kurkuminoidi u podanku vrste *Curcuma longa* L. 1
1.2. Kurkuma u tradicionalnoj medicini i suvremenoj fitofarmaciji 4
2. OBRAZLOŽENJE TEME 6
3. MATERIJALI I METODE 7
4. REZULTATI I RASPRAVA 8
4.1. Rezultati kliničkih istraživanja 8
4.1.1. Bioraspoloživost kurkumina 8
4.1.2. Liposomski kurkumin (i.v.) – sigurnost, tolerancija, farmakokinetika 12
4.1.3. Theracurmin® – apsorpcija u tekućem obliku 13
4.1.4. Interakcije pripravaka kurkume i kurkumina s lijekovima 14
4.1.5. Učinak kurkuminoida i kurkume na zdrave ljude 16
4.1.6. Utjecaj kurkumina na zdravlje žena 20
4.1.7. Kurkuminoidi u onkologiji 22
4.1.8. Učinak kurkuminoida na središnji živčani sustav 31
4.1.9. Učinci kurkuminoida na kardiovaskularni sustav 37
4.1.10. Učinak kurkuminoida na šećernu bolest 44
4.1.11. Učinak kurkuminoida na gastrointestinalni sustav 49
4.1.12. Učinak kurkuminoida na artritis 55
4.1.13. Učinak kurkumina na bubreg 65
4.1.14. Učinak kurkuminoida na sluznicu usne šupljine 69
4.1.15. Učinak kurkuminoida na upalu i oksidacijski stres 76
4.1.16.Učinak kurkuminoida na kožu 84
4.1.17. Ostali učinci kurkuminoida 88
5. ZAKLJUČCI 91
6. LITERATURA 94
7. SAŽETAK/SUMMARY 112
Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

1. UVOD

1.1. Kurkuminoidi u podanku vrste *Curcuma longa* L.

Rod *Curcuma* L. (Zingiberaceae) sadrži više od 100 biljnih vrsta, među kojima je najpoznatija *Curcuma longa* L. To je višegodišnja biljka koja može narasti do 1,5 m visine iz gomoljastog podanka. Ima sjajne, velike, duguljaste ili široko lancetaste listove s dugom peteljkom i guste klasove blijedožutih cvjetova koji su ovijeni zaštitnim listom (slika 1). Glavni podanak je okruglast, 5 cm dug i 3 cm širok, s vodoravnim ožiljcima od listova. Ispod glavnog podanka razvija se korijenje koje mjestimično zadeblja i poprima cilindričan oblik (sekundarni podanci). Podanak je izvana žućkast, a u unutrašnjosti narančast do crvenkastosmeđ (slika 2) (online.lexi.com; Schafner i sur., 1999).



Slika 1. *Curcuma longa L.* (Schafner i sur., 1999)

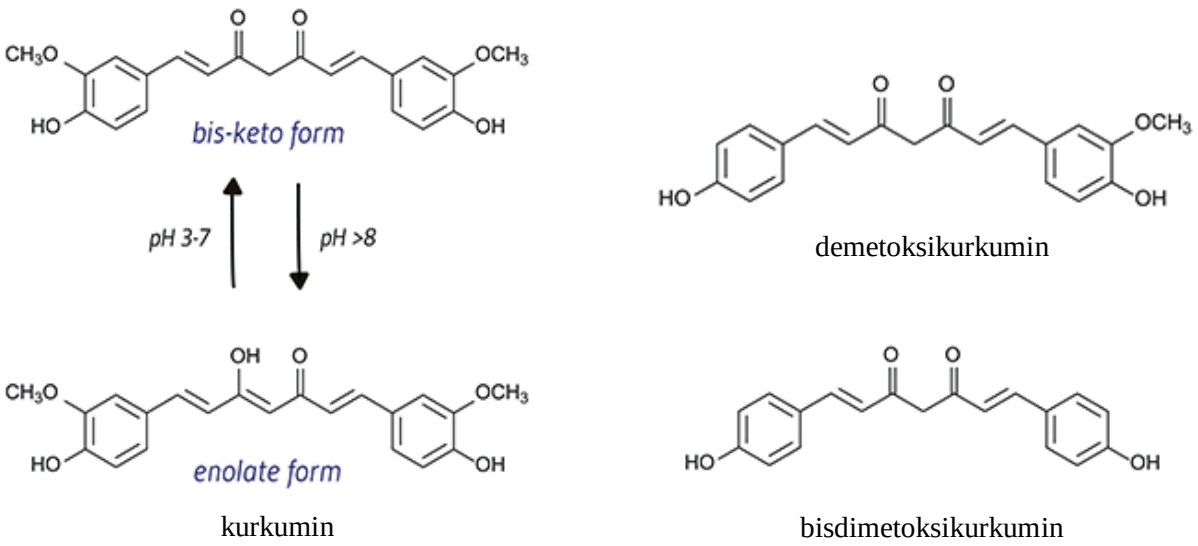


Slika 2. Kurkumin podanak
(https://authoritynutrition.com/top-10-evidence-based-health-benefits-of-turmeric)

Najvažnije bioaktivne sastavnice kurkuminog podanka su fenolni spojevi nazvani kurkuminoidi (slika 2), zastupljeni s 3-5%. Daju karakterističnu boju podanku. Predstavljaju mješavinu sljedeća tri dicinamoilmetanska derivata:

1. kurkumin (1,6-hepta-dien-3,5-dion-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E) ili diferuloilmetan ~ 70%
2. demetoksikurkumin (*p*-kumaroilferuloilmetan) ~ 17%
3. bisdmemetoksikurkumin (di-*p*-kumaroilmetan) ~ 3%.

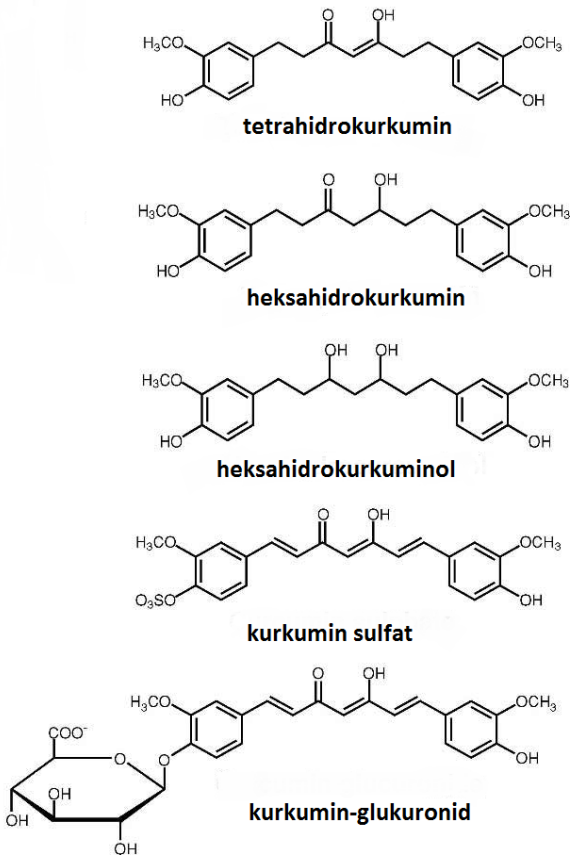
Kurkumin se pojavljuje u dva strukturna izomera (slika 3), od kojih je keto tautomer zastupljeniji u neutralnim i kiselim uvjetima te čvrstoj fazi, dok je enolni tautomer zastupljeniji u lužnatim uvjetima (http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/curcumin).



Slika 3. Struktura kurkuminoida (http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/curcumin)

Kurkumin je prvi puta izoliran iz kurkuminog podanka 1815., a njegova diferuloilmetanska struktura otkrivena je 1910. godine. Prisutnost kurkumina ustanovljena je i u drugim vrstama roda *Curcuma*. Kurkumin je zbog svoje hidrofobnosti topljiv u dimetilsulfoksidu, acetonu, etanolu i uljima. Maksimum absoprpcije ima na 420 nm. U kiselom mediju mijenja boju iz žute u crvenu. Kurkumin ima točku tališta na 183 °C, molekulsku formulu $C_{21}H_{20}O_6$ te molarnu masu 368,37 g/mol. Postoji u enolnoj i ß-diketonskoj formi. Kurkumin je u otopinama primarno prisutan u enolnoj formi, što je važno za njegovo svojstvo hvatanja slobodnih radikala. Iako se kurkumin smatra djelotvornijim od drugih analoga, to nije u

potpunosti dokazano. Rezultati ispitivanja pokazuju da upravo njihova smjesa ostvaruje najbolje biološke učinke. Stoga većina današnjih pripravaka sadrži 77% kurkumina, 18% demetoksikurkumina i 5% bisdemetoksikurkumina. Nakon oralne primjene, kurkumin se metabolizira u glukoronid i kurkumin sulfonat. Nakon sistemske ili intraperitonealne primjene, njegovi glavni metaboliti su tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin i heksahidrokurkuminol (slika 4). Kurkuminoidi djeluju antiseptički, analgetički, protuupalno, antioksidativno, antimalarijski, a pokazuju i druge biološke učinke (Aggarwal i sur., 2007; Goel i sur., 2008)



Slika 4. Metaboliti kurkumina (Aggarwal i sur., 2007)

U posljednja tri desetljeća provedena su brojna istraživanja kurkumina te su ispitane različite biološke mete na koje djeluje. Ustanovljeno je da ima učinak na razne transkripcijske faktore, citokine, faktore rasta, kinaze i druge enzime. Suprimira lipidnu peroksidaciju, povećava intracelularnu ekspresiju glutationa, negativno regulira EGF i suprimira angiogenezu (Aggarwal i sur., 2007). Vjerojatno je najistraživaniji njegov protuupalni učinak. Dokazano je da suprimira aktivaciju transkripcijskog faktora NF-κB, smanjuje ekspresiju COX-2 enzima

uključenog u većinu uplnih procesa. Utječe i na 5-LOX tako što inhibira njegovu ekspresiju te se veže za aktivno mjesto enzima. Uočen je i učinak negativne regulacije niza molekulskih površinskih adhezijskih molekula te upalnih citokina (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) i kemokina. Uz sve navedeno, kurkumin je jak antioksidans, što također pridonosi njegovom protuupalnom učinku (Aggarwal i sur., 2007).

Medicinska upoteba kurkumina ograničena je zbog njegove loše bioraspoloživosti nakon oralne primjene. Hidrofoban je, pa se ne može primjenjivati intravenski, a niti nakon intraperitonealne primjene ne ostaje dugo u tkivima. Stoga se razvijaju mnoge formulacije s ciljem poboljšanja njegove bioraspoloživosti (online.lexi.com).

Osim kurkuminoida, u podanku je prisutno i eterično ulje koje je sastavljeno uglavnom od seskviterpena, primjerice zingiberena (25%), kurkumola te α- i ß-turmerona. U manjim količinama prisutni su polisaharidi (arabinogalaktani i ukonani A-D). Kurkumin podanak sadrži također proteine, ugljikohidrate i minerale (online.lexi.com; www.ema.europa.eu; ESCOP 2003; Goel i sur, 2008).

1.2. Kurkuma u tradicionalnoj medicini i suvremenoj fitofarmaciji

Kurkuma je u Ayurevedskoj medicini poznata već 5000 godina. Podanak se koristi na indijskom subkontinentu kao začin. Zbog izgleda i boje, u Europi je nazvana indijski šafran. Druga poznata imena za kurkumu jesu *Haridra* (Sanskrit, Ayurveda), *Jianghuang* (kineski) i *Kyoo* ili *Ukon* (japanski). Osim što je začin, kurkuma služi kao izvor pigmenata za dobivanje boje te za konzerviranje hrane zbog antioksidativnih svojstava. Kurkuma se osim u prehrani, korisi u medicinske i kozmetičke svrhe (Aggarwal i sur., 2007). U tradicionalnoj Ayurvedskoj medicini, kurkuma je dobro poznata u liječenju mnogih bolesti vezanih za respiratorni sustav (astma, alergije, bronhijalna hiperaktivnost, kašalj, sinusitis), jetru, anoreksiju, reumatizam i dijabetičke rane. U Ayurvedskoj medicini postoji duga povijest primjene kurkume u liječenju artritisa zbog protuupalnog djelovanja. Na indijskom subkontinentu poznati je lijek za cijeljenje rana. U Ayurvedskoj i Siddha medicini, kurkumska pasta topikalno se koristi u liječenju čireva i svraba. Kurkuma ima široku primjenu i u tradicionalnoj kineskoj medicini. Uvrštena je u Kinesku farmakopeju i u Japanski biljni medicinski kodeks. Osim u Kini i Japanu, koristi se i u Koreji. U tradicionalnoj kineskoj medicini, kurkuma služi u liječenju amenoreje i stanja koja izazivaju bol u abdomenu i bubrezima. Primjenjuje se oralno ili

topikalno kao vodeni dekokt. Zbog protuupalnih svojstava koristila se kod uganuća i nateknuća u drevnoj hinduističkoj medicini (online.lexi.com, www.ema.europa.eu). Kurkuma se spominje u zapisima Marka Pola tijekom njegova puta u Kini i Indiju 1280. godine. Europljane su arapski trgovci prvi puta upoznali s kurkumom u 13. stoljeću. Za vrijeme britanske vladavine u Indiji nastao je poznati *curry* prah koji predstavlja mješavinu kurkume s drugim začinima (Aggarwal i sur., 2007).

Kurkuma se najčešće primjenjuje u dozama od 1,5 do 3 g droge ili odgovarajućeg ekstrakta. Koriste se oralni i topikalni pripravci. Podanak se može koristiti u obliku praška (u kapsulama ili za pripremu otopina), kao pasta, ulje, mast te etanolni ili vodeni ekstrakt. Pri visokim dozama moguć je razvoj gastrointestinalnih neželjenih učinaka. Kurkuma se ne bi smjela primjenjivati tijekom trudnoće i laktacije zbog emenagognog i stimulativnog učinka na uterus. Nadalje, ne bi je smjele koristiti osobe sa žučnim kamencima ili obstrukcijom žučovoda te u slučaju preosjetljivosti na kurkumin i druge sastojke. U pacijenata koji koriste više lijekova, treba obratiti pozornost na supstrate CYP2D6 enzima zbog mogućih interakcija (online.lexi.com, www.ema.europa.eu). Osim kurkuminoida, farmakološki je aktivno i eterično ulje. Djeluje kao koleretik, stomahik i karminativ. Indicirano je kod slabe probave, nadutosti te umora i malaksalosti. Primjenjuje se *per os*, ali potreban je oprez u doziranju zbog sadržaja ketona. Ar-turmeron nije neurotoksičan, no upotreba je stroga zabranjena u trudnoći (Marković, 2005).

Prema Europskoj farmakopeji drogu čini cijeli podanak vrste *Curcuma longa* L., paren (prokuhan) te osušen s odstranjenim korijenom i drugim površinskim ostacima. Droga treba sadržavati eterična ulja u minimalnoj koncentraciji 25 mL/kg (bezvodna droge) i dicinamoilmetanske derivate izražene kao kurkumin ($C_{21}H_{20}O_6$; M_r 368,4) najmanje 2% (bezvodna droge) (EDQM, 2014). Svježi podanak se zbog debelog kožnog staničja vrlo teško suši te se stoga prokuhava, odnosno obrađuje vodenom parom, a zatim suši. Podanak nakon sušenja postaje rožnat zbog sljepljivanja škrobnih zrnaca, a žutu boju daje mu pigmenti iz idioblasta (Kuštrak, 2005).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kurkuma (*Curcuma longa* L.) se od davnina koristi u tradicionalnoj medicini, posebice indijskoj i kineskoj. U novije vrijeme privlači sve veću pozornost znanstvenika, o čemu svjedoči i sve veći broj pretkliničkih i kliničkih istraživanja, a u većini slučajeva kurkumina kao glavne sastavnice. Svakodnevno se objavljuju novi rezultati o učinku kurkumina na osteoartiritis, kožne bolesti, depresiju, gastointestinalne tegobe, karcinom, upalu, oksidacijski stres i dr. No, česta su ispitivanja bioraspoloživosti novih formulacija budući se pokazalo da je upravo slaba bioraspoloživost i brz metabolizam kurkumina najveće ograničenje učinkovitosti. Cilj ovog diplomskog rada je proučiti i sistematizirati dosad objavljene kliničke studije kako bi se mogao procijeniti fitoterapijski potencijal kurkumina i ove za farmaceutsku industriju intersantne biljke.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu teorijskog karaktera korištena je znanstvena i stručna literatura vezana uz istraživanja biljne vrste *Curcuma longa* L i kurkumina kao njene glavne bioaktivne sastavnice. Prikupljeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka kao što su Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Cocharen Library i Lexicomp Online da bi se prvenstveno proučile kliničke studije. Važan izvor informacija bile su i internet stranice poput Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*) i Američkog botaničkog društva (*American Botanical Council*).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati kliničkih istraživanja

4.1.1. Bioraspoloživost kurkumina

Provedena su mnoga ispitivanja o bioraspoloživosti kurkumina nakon oralne primjene jer je njegovo najveće ograničenje farmakološkog djelovanja slaba bioraspoloživost. Procijenjuje se da je bioraspoloživost kurkumina nakon oralnog uzimanja 65%. Kurkumin se metabolizira glukuronidacijom te inhibira citokrom P 450 izoenzim. (www.ema.europa.eu). Uočene su i potencijalne interakcije sa supstratima CYP2D6. U kliničkom ispitivanju faze I prosječana vršna serumska koncentracija iznosila je od 0,5, 0,6 i 2 μM pri dozama kurkumina 4, 6 ili 8 g. Eliminacija urinom nije ustanovljena (www.ema.europa.eu; online.lexi.com).

Kurkuminu se pripisuju mnoga terapijska svojstva, no zbog slabe apsorpcije koncentracije u krvi često nisu dovoljne za postizanje učinka. Dvostruko slijepa, trostruko križna studija provedena s ciljem ispitivanja bioraspoloživosti kurkumina povezanog s novim terapijskim sustavima dostave lijeka. U istraživanju je sudjelovao devet zdravih dobrovoljaca (M/Ž=5/4, 24-32 godine). Uspoređivale su se koncentracije kurkumina u plazmi nakon uzimanja tri različite formulacije: Theracurmin® (kurkumin dispergiran s koloidalnim sub-mikronskim česticama, 30 mg kurkumina po kapsuli), BCM-95® (mikronizirani kurkumin s eteričnim uljem kurkume, 260 mg kurkumina po kapsuli) i Meriva® (kurkumin-fosfolipid, 75 mg kurkumina po kapsuli). Svaki je dobrovoljac testirao sva tri proizvoda, ovisno o fazi ispitivanja, a uzeto je po šest kapsula Theracurmina, jedna kapsula BCM-95 te dvije kapsule Merive. Maksimalna koncentracija Theracurmina u plazmi (0-24 h) bila je 10,7 do 5,6 puta veća nego BCM-95 i Merive. Površina ispod krivulje za koncentracije je također bila veća za Theracurmin. Stoga je zaključeno da Theracurmin® pokazuje mnogo veću učinkovitost apsorpcije nego drugi terapijski sustavi s kurkuminom (Sunagawa i sur, 2015).

Američki znanstvenici su 2014. godine proveli istraživanje o biorasploživosti i apsorpciji različitih formulacija kurkumina jer su potencijalni učinci kurkumina ograničeni zbog slabe topljivost i apsorpcije te brze sistemske eliminacije. Cilj studije bio je odrediti kurkuminoide (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin) i metabolit (tetrahidrokurkumin) u krvi nakon primjene jedne oralne doze i usporediti dobivene vrijednosti triju različitih formulacija u usporedbi sa standardiziranim praškom kurkume. Istraživanje je bilo

dizajnirano kao randomizirano, dvostruko slijepo, križno istraživanje u kojem je sudjelovalo 12 zdravih dobrovoljca (11 M, 1 Ž). U ovoj studiji ispitana je relativna apsorpcija sljedećih formlacija: kurkumin-fitosom (CP), kurkuma s eteričnim uljem (CTR) i kurkuma u kombinaciji s hidrofilnim nosačem, celuloznim derivatima i prirodnim antioksidansima (CHC), u usporedbi sa standardiziranim kurkuminom (CS). Uzorci su analizirani HPLC-MS/MS metodom, a salbutamol se koristio kao unutarnji standard. Formulacije su testirane u razmaku od sedam dana. Uzorci krvi (6 mL) svakome su ispitaniku uzeti prije konzumiranja kurkume te 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 i 12 sati nakon primjene. Četiri i 8 sati nakon uzimanja uzorka, ispitanici su konzumirali visokokalorijski obrok bez kurkume. U ispitivanju je korišteno 376 mg kurkuminioida u CP, CTR i CHC, odnosno 1800 mg neformuliranog CS-a. Ukupni kurkuminoidi određeni u krvi bili su 1,3 puta veći za CTR i 7,9 puta veći za CP u usporedbi s neformuliranim CS-om. CHC je pokazao 45,9 puta veću apsorpciju nego CS, te su uočene i značajno poboljšanje apsorpcije kod CP-a (5,8 puta) i CTR-a (34,9 puta, $p<0,001$). Ustanovljeno je da formulacije kurkumina u kombinaciji s hidrofilnim nosačem, celuoznim derivatom i prirodnim antioksidansima značajno povećavaju koncentraciju kurkuminoida u krvi u usporedbi s neformuliranim CS-om, CTR-om i CP-om. Ograničenje ove studije je vrijeme uzorkovanja. Procijenjeno je da poluvrijeme kurkumina iznosi 6-7 sati te da plazmatske vrijednosti konjugiranog kurkumina nisu iz eliminacijske faze. Predložena su daljnja istraživanja s vremenom uzorkovanja do 24 sata (Jäger i sur., 2014).

U Njemačkoj je provedena studija o bioraspoloživosti različitih oblika kurkumina (mikroniziranog, miceliranog) te je promatrana razlika između spolova. U toj križnoj studiji sudjelovalo je 13 zdravih dobrovoljaca (13 žena, 10 muškaraca u dobi 19-28 godina). Ispitanici su uzeli jednu dozu od 500 mg kurkumina u obliku običnog praška, mikroniziranog praška i tekućih micela u razmaku od najmanje tjedan dana. Uzorci krvi i urina sakupljani su kroz 24 sata te su određivani ukupni kurkuminoidi i sigurnosni parametri. Prema površini ispod krivulje za koncentraciju u krvi u odnosu na vrijeme (*area under the curve,* AUC), mikronizirani kurkumin je imao 14 puta bolju bioraspoloživost u žena, 5 puta u muškaraca i 9 puta bolju bioraspoloživost općenito u svih ispitanika nego obični kurkumin. Nadalje, micelarni kurkumin imao je 277 puta bolju bioraspoloživost u žena, 114 puta u muškaraca te 185 puta bolju bioraspoloživost u svih ispitanika nego obični kurkumin. Pokazalo se da bi apsorpcija kurkumina mogla biti bolja u žena nego u muškaraca. No, spomenutu razliku u apsorpciji između spolova potrebno je bolje istražiti (Schiborr i sur., 2014).

Slobodni kurkumin pokazuje veću aktivnost i sposobnost prelaska membrana u odnosu na konjugirani kurkumin. Stoga su razvijeni terapijski sustavi dostave slobodnog kurkumina. Studija iz 2016. godine istražila je sigurnost, učinkovitost, antioksidacijski učinak i bioraspoloživost proizvoda CurQfen® u odnosu prema standardnom kurkuminu i placebu. CurQfen je patentirana i registrirana formulacija kurkumina u kombinaciji s vlaknima i galaktomananima grčke piskavice (*Trigonella foenum graecum* L.). Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Sudjelovalo je 60 zdravih volontera srednje dobi od 33 godine (51 M i 9 Ž). Osobe koje su uzimale neku terapiju ili suplemente isključene su iz studije. Volonteri su randomizirani u tri skupine u omjeru 1:1:1. Jedna skupina dobivala je CurQfen, druga standardni kurkumin, a treća placebo. Pratila se sigurnost i antioksidativna učinkovitost u volontera zasposlenih na vrlo odgovornim funkcijama koji pate od anksioznosti povezane sa stresom i iscrpljenosti. Nadalje, ispitivala se i relativna apsorpcija i farmakokinetika slobodnog kurkumina nakon jednokratne doze (500 mg, jednom dnevno) i ponovljenih doza (500 mg, dva puta dnevno, ujutro i prije spavanja kroz 30 dana) CurQfena te standardnog kurkumina. Ukupni udio kurkuminoida u 1000 mg CurQfena iznosio je 391 mg (307 mg kurkumina, 52,7 mg dimetoksikurkumina i 11,3 mg bisdimetoksikurkumina), dok je 1000 mg standarnog kurkumina sadržavalo više od 95% kurkuminoida (782 mg kurkumina, 139 mg dimetoksikurkumina, 29 mg bisdimetoksikurkumina). Kao placebo služila je obojana mikrokristalinična celuoza. Stres na radu, anksioznost i kvaliteta života određivani su na početku i kraju studije. Značajno poboljšanje u kvaliteti života sa smanjenjem stresa, anksioznosti i iscrpljenosti ($p<0,001$) je uočeno u skupini koja je uzimala CurQfen u usporedbi sa standardim kurkuminom. Pritom su korišteni upitnici: SF-36 (pitanja na osam aspekta kvalitete života), PSS-14 (*Perceived Stress Scale*) i BAI (*Beck Anxiety Inventory Scores*). Autori su poboljšanja u kvaliteti života povezali sa značajnim rastom endogenih antioksidativnih markera ($p<0,01$) i redukcijom lipidne peroksidacije ($p<0,001$). Usporedbe bioraspoloživosti slobodnih krukuminoida nakon jedne doze (500 mg) i ponovljene doze (500 mg, dva put dnevno kroz 30 dana) nakon oralne primjene, pokazale su poboljšanu farmakokinetiku za CurQfen, kako za jednu dozu (30,7 puta) tako i za ponovljene doze (39,1 puta). Suplementacija sa 1000 mg standardnog kurkumina i CurQfena nije pokazala znakove toksičnosti niti ozbiljne neželjene učinke, što je bilo vidljivo iz biokemijskih i hematoloških nalaza u usporebi s placebo skupinom. Promjene indeksa tjelesne mase nisu uočene niti u jednoj skupini, dok je u ispitanika s povišenim vrijednostima kolesterola koji su primali CurQfen®, došlo do smanjenja vrijednosti ukupnog

kolesterola i triglicerida. Dobiveni rezultati ukazali su na bolji učinak slobodnog kurkumina u formulaciji s vlaknima piskavice (Pandaran Sudheeran i sur., 2016).

Randomizirana, dvostruko slijepa, križna studija provedena je s ciljem usporedbe apsorpcije derivata kurkumina s lecitinom (Meriva®) i neformuliranog oblika. U ispitivanju je sudjelovalo devet zdravih volontera. Za oba pripravka su korištene klinički validirane doze, a određivane su plazmatske koncentracije sva tri glavna kurkuminoida (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin). Pet kapsula Merive (209 mg kurkuminoida) je korišteno za manju dozu, devet kapsula Merive (376 mg kurkuminoida) za veću dozu te pet kapsula neformuliranog kurkuminoida (1799 mg kurkuminoida). Apsorpcija ukupnih kurkuminoida je bila 29 puta veća za Merivu nego za neformulirane kurkuminoide, međutim, samo su metaboliti druge faze bili detektirani. Nadalje, plazmatske koncentracije su bile značajno niže od potrebnih za inhibiciju većine protuupalnih meta kurkumina. Fosfolipidna formulacija je povećala apsorpciju demetoksiliranih kurkuminoida puno više nego samog kurkumina, sa značajnim razlikama u plazmatskom profilu kurkuminoida između Merive i neformulirane mješavine. Glavni plazmatski kurkuminoid nakon primjene Merive nije bio kurkumin, već demetoksikurkumin, potentniji analog u mnogim *in vitro* testiranjima protuupalnog djelovanja. Zaključeno je da su poboljšana apsorpcija i bolji plazmatski profil kurkuminoida mogući razlog učinka Merive u značajno manjim dozama od neformuliranih kurkuminoida (Cuomo i sur., 2011).

U Japanu je razvijen visoko apsorptivni oblik kurkumina dispergiran s nanočesticama, nazvan Theracurmin®. Učinkovitost apsorpcije Theracurmina je ispitana u usporedbi s kurkuminskim praškom. AUC vrijednost nakon njegove oralne primjene bila je 40 puta veća nego za kurkuminski prašak u štakora. Zatim je deset zdravih volontera oralno uzelo 30 mg Theracurmina ili praška kurkumina, a AUC vrijednost za Theracurmin bila je 27 puta veći od praška kurkumina. Budući da je Theracurmin pokazao značajno veću bioraspoloživost u odnosu na druge dostupne preparate, smatra se da može pokazati kliničke učinke pri nižim dozama (Sasaki i sur., 2011).

U Japanu je provedeno ispitivanje s ciljem utvrđivanja sigurnosnog profila i framakokinetike prve formulacije nanokurkumina s povećanom topljivosti u vodi (Theracurmin®). Šest zdravih japanskih volontera (5 muškaraca i jedna žena) prosječne dobi 44 godine i indeksa tjelesne mase 24,4 je sudjelovalo u ispitivanju. Ispitanici su najprije dobili jednu dozu od 150

mg Theracurmina. Nakon intervala od dva tjedna, isti su ispitanici doblili jednu dozu od 210 mg. Plazmatske koncentracije kurminina su mjerene u 0, 1, 2, 4, 6 i 24 sata nakon primjene HPLC metodom. Jedan ispitanik koji je uzeo 150 mg nanokurkumina prijavio je dijareju, dok druge toksičnosti nisu uočene. Vrijednosti C_{max} za Theracurmin u dozama 150 mg i 210 mg bile su 189±48 i 275±67 ng/mL. AUC vrijednost kod 24 sata bila je 2,649±350 odnosno 3,649±430 ng/mL, a vrijednost $t_{½}$ procijenjena je na 9,7±2,1 sati za 150 mg, odnosno 13,0±3,3h za 210 mg. Zaključeno je da Theracurmin® pokazuje poboljšanu bioraspoloživost te da može sigurno povećati plazmatske koncentracije kurkumina u režimu ovisnom o dozi do najmanje 210 mg, bez zasićenja aspropcijskog sustava (Kanai i sur., 2012).

4.1.2. Liposomski kurkumin (i.v.) – sigurnost, tolerancija, farmakokinetika

Eksperimentalne studije su pokazale da liposomski kurkumin može reducirati rast tumora gušterače i kolorektalnog tumora. U jednoj kliničkoj studiji (faza I) istraživana je farmakokinetika, sigurnost i tolerancija intravenozne primjene liposomalnog kurkumina u zdravih dobrovoljaca. Pedeset ispitanika (22 Ž, 28 M) u dobi 18-45 godina (prosječne dobi 27±5 godina) je bilo uključeno u randomiziranu, dvostruko slijepu studiju faze I s eskalacijom doze. Ispitanici su randomizirano primili jednu dozu intravenoznog lijeka (liposomski kurkumin 10-400 mg/m^2 ili placebo) kroz dva sata nakon pretretmana sa 4 mg deksametazona i 30 mg difenhidramina (ispitanici 1-24) ili 30 mg samog difenhidramina (ispitanici 25-50) za prevenciju hipersenzitivnih reakcija. Uočene su povećane koncentracije kurkumina i njegova metabolita tetrahidrokurkumina, ovisno o dozi. Nakon prestanka infuzije, plazmatske koncentracije kurkumina i tetrahidrokurkumina su se smanjivale u roku šest do 60 minuta ispod limita kvantifikacije. Srednja urinarna ekskrecija bila je 0,1% ukupnog sistemskog klirensa. Liposomski kurkumin je bio dobro podnošljiv, no prolazne ehinocitne formacije eritrocita s konkomitantnim porastom u prosječnom staničnom volumenu su opažene pri dozama ≥120 mg/m^2. Zaključeno je da kratkotrajno i.v. doziranje liposomalnog kurkumina može biti sigurno do doze 120 mg/m^2. Promjene u morfologiji eritrocita mogu predstavljati ograničenje doze tj. znak toksičnosti (Storka i sur., 2015). Napomena: autori su kao sukob interesa naveli da je autor L. Helson predsjednik tvrtke SignPath Pharma Inc. koja je podržala studiju.

4.1.3. Theracurmin® – apsorpcija u tekućem obliku

U Japanu je razvijen Theracurmin®, visoko bioraspoloživi oblik kurkumina, a iz njega je razvijen i tekući oblik (napitak). Za evaluaciju učinkovitosti apsorpcije ovog tipa kurkumina provedena je dvostruko slijepa, četverostruko križna studija s jednom dozom. Uspoređivane su plazmatske koncentracije kurkumina nakon primjene tekućeg Theracurmina i triju ostalih oblika kurkumina za piće koji su komercijalno dostupni u Japanu. Bila su uključena 24 zdrava ispitanika (M/Ž = 13/11 u dobi 23-32 godina). AUC vrijednosti od 0 do 8 sati su bile 1,5-4 puta, a maksimalna koncentracija plazmatskog kurkumina 1,8-3,8 puta veće za Theracurmin u usporedbi s ostale tri vrste kurkuminskih napitaka. Ovi podaci su pokazali da Theracurmin® u novom tekućem obliku ima bolju apsorpciju nego ostali kurkuminski napitci prodavani u Japanu (Morimoto i sur., 2013).

U Japanu je provedena klinička studija faze I o sigurnosti i farmakokinetici kurkumina u pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom (gušterače ili žuči). U ispitivanje je uključeno 16 pacijenata na gemcitabin baziranoj kemoterapiji (nakon neuspješne prethodne kemoterapije). Standardna doza gemcitabin/s-1 kombinirane kemoterapije sastojala se od i.v. primjene gemcitabina u dozi od 1000 mg/m^2 u prvom i osmom danu te 60-80 mg/m^2 S-1 oralno kroz 14 dana, uz ponavljanje svaka tri tjedna. Za gemcitabin monoterapiju korišten je gemcitabin u i.v. dozi 1000 mg/m^2 u prvom, osmom i petnaestom danu svaka četiri tjedna. Četrnaest pacijenata bilo je na kombiniranoj terapiji, a dvoje na gemcitabin monoterapiji. Prema prethodnim farmakokinetičkim ispitivanjima, izabran je Theracurmin® koji sadrži 200 mg kurkumina (razina 1) za početnu dozu, zatim je doza sigurno povećavana na razinu 2 tj. na 400 mg kurkumina. Theracurmin je davan oralno svaki dan uz standardnu gemcitabin-baziranu kemoterapiju, a korišten je tekući oblik Theracurmina (100 g) koji sadrži 2 g (200 mg kurkumina) odnosno 4 g (400 mg kurkumina) Theracurmina za razinu 1 i 2. Uz ispitivanje sigurnosti i farmakokinetike, određivana je koncentracija NF-κB i kvaliteta života. Desetorica pacijenata je ispitivana na razini 1, a šestorica na razini 2. Vršne plazmatske koncentracije kurkumina nakon primjene Theracurmina bile su 324 ng/mL (od 47 do 1,380 ng/mL) u razini 1 te 440 ng/mL (od 179 do 1,380 ng/mL) u razini 2. Nuspojave nisu uočene, pa su trojica pacijenata nastavili uzimati Theracurmin i više od devet mjeseci. Tijekom studije nisu zabilježene značajnije promjene u koncentracijama citokina. Kvaliteta života bila je nešto poboljšana, ali bez statističke značajnosti. No, svih 14 pacijenata s karcinomom gušterače umrlo je u vrijeme završnih analiza. Repetitivna sustavna izloženost visokim koncentracijama

kurkumina nije dovela do povećenja neželjenih događaja u onkoloških bolesnika na gemcitabin-baziranoj kemoterapiji (Kanai i sur., 2013).

4.1.4. Interakcije pripravaka kurkume i kurkumina s lijekovima

Učinak podanka kurkume (prašak i etanolski ekstrakt) na aktivnost CYP2D6 i CYP3A4 ispitan je *in vitro* na ljudskim mikrosomima te klinički na zdravim dobrovoljcima prateći razine metabolita u urinu. Kao lijek čija se promjena metabolizma pratila koristio se dekstrometorfan (DEX), uziman oralno u obliku sirupa. On se brzo apsorbira kroz gastrointestinalni sustav te ima vršnu koncentraciju u plazmi nakon 2,5 sati. Široko se distributira i ima ekstenzivan metabolizam u kojem primarno sudjeluju CYP3A4 (N-demetilacija, nastaje 3-metoksimorfinan (3-MM)) i CYP2D6 (O-demetilacija, nastaje dekstrorfan (DOR)). Kurkumin podanak kupljen je na lokalnom saudijskom tržištu. Osušen je i samljeven u prašak te je za *in vitro* ispitivanja napravljen etanolni ektrakt postupkom hladne maceracije kroz pet dana te potom serija otopina različitih koncentracija. U kliničkoj studiji sudjelovalo je šest zdravih muškaraca, volontera, nepušača, u dobi do 18 do 35 godina. Studija se provodila u dvije faze, s razdobljem stanke (*washout*) od dva tjedna. U prvoj fazi svi ispitanici su dobili jednu dozu DEX sirupa (30 mg u 10 mL). Ispitanici nisu smjeli jesti dva sata prije i poslije uzimanja lijeka. Osam sati nakon primjene lijeka, uziman je urin. U drugoj fazi ispitanici su dobivali svakodnevno 1,5 g praška kurkume, dva put dnevno kroz sedam dana, a zadnji dan su, uz kurkumu, uzeli i 10 mL DEX sirupa. Kurkumin ekstrakt je značajno inhibirao nastajanje DOR-a i 3-MM, linearno i ovisno o dozi. U urinu je značajno porastao omjer DEX/DOR. Istraživanje je pokazalo da kurkuma ima veliki potencijal u inhibiciji CYP2D6 te da postoje potencijalne interakcije između kurkume i lijekova koji se metaboliziraju većinom putem CYP2D6 (atomoksetin, desipramin, dektrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, tolterodin, venlafaksin), a posebice s lijekovima uskog terapijskog indeksa kao što su tioridazin i pimozid (Al-jenobi i sur., 2015).

ABC transporter, BCRP/ABCG2 (*breast cancer resistent protein*), limitira oralnu bioraspoloživost sulfsalazina. Istražen je učinak kurkumina na oralnu bioraspoloživost mikro i terapeutskih doza sulfsalazina u ljudi. Promatran je utjecaj kurkumina na ATP-ovisni unos sulfsalazina sa hBCRP-ekspresiranim proteinima na membranskim vezikulama i na oralnu bioraspoloživost sulfsalazina u divljem tipu miša i BCRP (-/-) tipu miša. Studija je dizajnirana

s jednom skupinom ispitanika, s četiri faze u razmaku od tjedan dana. Osam japanskih zdravih dobrovoljaca primilo je oralnu dozu suspenzije sulfsalazina (100 μg) ili tablete (2 g) same ili nakon tableta kurkumina (2 g). Unos sulfsalazina bio je proučavan na HEK293 stanicama, u koje je dodan transporter (OATP)2B1. Kurkumin je potentan inhibitor hBCRP-a *in vitro* (Ki 0,70 ±0,41 mM) te je povećao AUC plazmatskog sulfsalazina u divljem tipu miša, no ne i u BCRP (-/-) tipu. Kurkumin je povećao AUC plazmatskog sulfsalazina dva puta kod mikro doza i 3,2 puta kod terapijskih doza. Veza nelinearne doze i izloženosti uočena je između mikro i terapijskih doza. Sulfsalazin je supstrat za OATO2B1 (Km 1,7-0,3 mM). Linearni indeks kod terapijske doze je bio visok te može doći do zasićenja OATP2B1. Kurkumin može biti korišten za istraživanje učinka BCRP na oralne bioraspoloživosti lijekova u ljudi (Kusuhara i sur., 2012).

In vitro studije su pokazale da bi kombinacija kurkuminoida i piperina mogla inhibirati humane enzime CYP3A, CYP2C9, UGT i SULT. Cilj ove studije bio je utvrditi ima li komercijalno dostupna kurkuminoidi/piperin kombinacija učinak na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju ranije navedenim enzimima. Randomizirana, placebo kontrolirana i šesterostruko križna studija provedena je na osam zdravih dobrovoljaca. Standardizirani preparat kurkuminoid/piperin (4 g kurkuminoida i 24 mg piperina) ili placebo istog izgleda dan je ispitanicima oralno četiri puta tijekom dva dana prije *per os* uzetog midazolama (CYP3A test), flurbiprofena (CYP2C9 test) ili paracetamola (UGT I SULT test). Standardizirani kurkuminoidi/piperin preparat proizvela je Sabinsa Corporation, a jedna kapsula sadrži 500 mg kurkuminoida (kurkumin 70-80%, demetoksikurkumin 15-25%, bisdemetoksikurkumin 2,5-6,5%) i 3 mg piperina. Placebo kapsule sadržavale su 500 mg dikalcijevog fosfata. Ispitanici i istraživači bili su „slijepi“ za kurkuminoide odnosno placebo, no nisu za testne lijekove. Lijekovi korišteni u istraživanju su midazolam 3 mg, flurbiprofen 100 mg i paracetamol 325 mg. Plazmatske i urinske koncentracije lijekova, metabolita i fitopreparata određene su HPLC metodom. Sedacija i elektroencefalogram ispitanika su također mjereni nakon doziranja midazolama. Rezultati su pokazali da u usporedbi s placebom, kurkuminodi/piperin terapija nije dovela do značajne promjene u AUC, C_{max}, klirensu, eliminaciji i poluvremenu života metabolita od midazolama, flurbiprofena ili paracetamola (α=0,05). Nije uočen ni učinak kurkuminoida/piperina na farmakodinamiku midazolama. Iako su koncentracije kurkuminoida i piperina u plazmi lako izmjerene nakon tretiranja sa glukuronidazama/sulfatazama, koncentracije nekonjugiranog kurkumina bile su ispod praga određivanja (0,05-0,08 μM i 0,6 μM). Rezultati su pokazali da kratkotrajna

uporaba kurkuminoida poboljšanih piperinom vjerojatno neće rezultirati klinički značajnim interakcijama s CYP3A, CYP2C9 ili paracetamol konjugirajućim enzimima. Izostanak interakcije može se povezati i s kratkim trajanjem terapije (2 dana) i/ili niskim plazmatskim koncentracijama kurkuminoida i piperina koje su uočene u pacijenata, iako je korišten standardizirani piperinom poboljšan kurkuminoidni preparat (Volak i sur., 2013).

U Kini je provedena randomizirana, jednostruko slijepa, dvostruko križna studja s ciljem istraživanja učinka konkomitantne primjene kurkumina na farmakokinetiku talinolola i poveznosti s ABCB1 C3435T genetskim polimorfizmom. U istraživanju je sudjelovalo 18 zdravih, muških volontera u dobi 19-26 godina s indeksom tjelesne mase 18,2-23,7. Volonteri su imali različite genotipove ABCB1, uključujući C3435 C (CC, n=6), C3435T (CT, n=6) i T3435T (TT, n=6). Farmakokinetika talinolola je mjerena nakon koadministracije placeba ili 1000 mg kurkumina jednom dnevno kroz 14 dana, određivana je dan nakon zadnje doze te četiri tjedna od zadnje doze. Kurkumin je uziman u kapsulama od 500 mg dva puta dnevno. Doza talinolola iznosila je 100 mg. $AUC_{0\text{-}48h}$ i $AUC_{0\text{-}\infty}$ talinolola bile su povećane za 67% (p=0,002) i 80,8% (p=0,005) s kurkuminskom koadministracijom. C_{max} talinolola je bio značajno veći nakon primjene kurkumina u usporedbi s placebom (p=0,029). CL/F (klirens) talinolola je bio smanjen za 25,9% (p=0,005) tijekom suplementacije kurkuminom. Nisu uočene značajnije promjene u t_{max} i $t_{½}$ talinolola u usporedbi između placebo skupine i pacijenata suplementiranih kurkuminom. $AUC_{0\text{-}48h}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$ i C_{max} talinolola su bili značajno povećani, a CL/F smanjeni u TT pacijenata. Koadministracija kurkumina je uzrokovala značajno povećane plazmatske koncentracije talinolola u zdravih volontera, pa je učinak kurkumina na talinolol povezan sa ABCB1 genotipovima (C3435T) (He i sur., 2012).

4.1.5. Učinak kurkuminoida i kurkume na zdrave ljude

U većini slučajeva, klinička ispitivanja kurkumina provode se na pacijentima s većim zdravstvenim problemima. Stoga je svrha ove studije bila provjeriti ima li kurkumin učinak na zdrave ljude. U studiji su sudjelovali zdravi ljudi srednje životne dobi (40-69 godina), muškarci i žene u postmenopauzi iz američke savezne države Ohio. Isključeni su ispitanici prema ovim kriterijima: pušenje, veći zdravsteni problemi, karcinom u povijesti bolesti, kardiovaskularni problemi, redovita uporaba kurkume ili drugih fitokemijskih suplemenata i gingivitis. Studija je trajala četiri tjedna, a ispitanicima su uzorci krvi i sline uzeti prije i

nakon suplementacijskog razdoblja. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine (n=19 po skupini). Jedna je dobila placebo (škrob), a druga kurkumin s lipidima za bolju apsorpciju (Longvida®, SLCP® tehnologija, *solid lipid particle curcumin*). Ispitanici su uzimali 400 mg praška dnevno, što odgovara 80 mg kurkumina. Za razliku od placeba, kurkumin je uzrokovao sljedeće statistički značajne promjene: sniženje triglicerida u plazmi, smanjenje amilaze u slini, povećanje vezanja radikala u slini, povećanje aktivnosti katalaze u plazmi, sniženje plazmatskih koncentracija β- amiloidnog proteina (vezan uz Alzheimerovu bolest), sniženje plazmatske sICAM vrijednosti (vezan uz aterosklerozu), povećanje plazmatske mijeloperoksidaze bez povećanja CRP-a, povećanje plazmatskog dušičnog oksida (vezan uz krvni tlak) te smanjenje plazmatske aktivnositi alanin aminotransferaze (marker oštećenja jetre). Iako su se razine triglicerida snizile, nije bilo učinka na HDL, LDL i ukupni kolesterol. Povećanje dušikova oksida (NO) je kontradiktorno rezultatima nekih drugih studija u kojima se pokazalo da kurkumin snizuje NO, no u tim studijama su se pratila upalna stanja gdje koncentracija NO može biti povećana zbog aktivnosti inducibilnih enzima. Izgleda da kurkumin može djelovati na aktivnost inducibilnih enzima koji ne pokazuju veliku aktivnost u zdravih ispitanika, kao što su ispitanici ove studije. Navedeni rezultati pokazali su da uzimanje malih doza pripravka kurkumin-lipida može povoljno djelovati na zdravlje zdravih ljudi srednje životne dobi (DiSilvestro i sur., 2012).

Na Tajlandu je provedeno ispitivanje o utjecaju različitih doza kurkuminoida (500 mg dnevno i 6 g dnevno kroz 7 dana) na plazmatski antioksidativni kapacitet i serumski kolesterol. Učinak kurkumina uspoređivan je sa suplementacijom vitaminom E u dozi od 200 IU dnevno. U ispitivanju je sudjelovalo 24 ispitanika, od čega 16 muškaraca i 8 žena, prosječne dobi 29,3±5,4 godina te indeksa tjelesne mase 22,7±3,3 kg/m^2. Ispitanici su bili dobrog zdravlja te su slijepo, randomizirano raspodijeljeni u tri skupine. Prva je skupina uzimala kurkuminoide u dozi od 500 mg dnevno (Curmin®, kapsule od 250 mg, A skupina), druga kurkuminoide u dozi od 6 g dnevno (Curmin®, B skupina), a treća vitamin E u dozi od 200 IU dnevno (C skupina). Koristeći test za određivanje antioksidativnog kapaciteta (ORAC, *Oxygen radical absorbance capacity assay*) utvrđeno je da je plazmatski antioksidativni kapacitet skupine A porastao od početne vrijednosti od 13% na 24% do sedmog dana, u usporedi s 19-20% porastom u skupini B. Nakon suplementacije kurkuminoidima u dozi 500 mg dnevno opaženo je značajno sniženje serumskog kolesterola i triglicerida. Tijekom suplementacije vitaminom E, ORAC i plazmatske koncentarcije α-tokoferola bile su značajno povećane, ali utjecaj na serumske trigliceride i kolesterol bio je vrlo malen. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da

suplementacija kurkuminoidima u dnevnoj dozi 500 mg može smanjiti serumski kolesterol i trigliceride. Koncentracija serumskog kolesterola smanjila se za 17%, a triglicerida za 47% nakon primjene 500 mg kurkuminoida dnevno tijekom sedam dana. No, uzimanjem 6 g dnevno dovelo je do 4,9%-tnog smanjenja kolesterola i 15%-tnog smanjenja triglicerida. Stoga je potrebno nastaviti istraživanje antioksidacijskog učinka kurkumina te učinka doze od 6 g. Ispitivanje pokazuje da kurkumin može biti potencijalni kandidat za terapiju dislipidemije stoga je njegova primjena u zdravih ljudi urednog lipidnog statusa upitna (Pungcharoenkul i Thongnopnua, 2011).

Švedski autori proveli su križno istraživanje o učinku ekstrakta kurkume na postprandijalnu glukozu, inzulin i glikemijski indeks u zdravih ispitanika. U istraživanju je sudjelovalo 14 dobrovoljaca (7 M, 7 Ž), u dobi 29±1 godine. Isključeni su bili ispitanici koji boluju od dijabetesa ili bolesti štitnjače. Standardni 75 g/250 mL oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) primjenjen je s placebom ili ekstraktom. Placebo kapsule sadržavale su 560 mg laktoze. Kapsule s ekstraktom kurkume sadržavale su 170 mg laktoze i 400 mg ekstrakta. Ispitanici su uzimali 15 kapsula s 250 mL vode u roku od 5 minuta. Kod ispitivanja ekstrakta kurkume uz OGTT dodano je još 5,85 g laktoze da bi u oba testirana slučaja količina laktoze bila jednaka. Testovi su provedeni redom slučajnog odabira u intervalu od tjedan dana. Kapilarni uzorci iz prsta i vene uzeti su prije i nakon 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta od početka OGTT-a da bi se izmjerili glukoza i inzulin. Oralna primjena 6 g ekstrakta kurkume nije proizvela značajni učinak na koncentracije glukoze. Nakon izvođenja OGTT-a uz kurkumu, uočene su značajnije promjene u koncentraciji inzulina u vremenu od 30 (p=0,03) i 60 min (p=0,041) nakon izvođenja testa. AUC inzulina je također bila značajno veća nakon ingestije ekstrakta, u vremenu 15 (p=0,048), 30 (p=0,035), 90 (P=p,03) i 120 (p=0,02) minuta nakon OGTT-a. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da oralna primjena 6 g ekstrakta kurkume povećava postprandijalnu koncentraciju inzulina. Pretpostavljeno je da kurkuma ima učinak stimulacije beta stanica gušterače, zbog čega se javljaju promjene u koncentraciji inzulina. U zdravih ljudi glukoza u krvi je strogo regulirana te je teško mjeriti razlike u koncentracijama, čime bi se u ovom istraživanju mogla objasniti odsutnost razlike u plazmatskim koncentracijama glukoze (Wickenberg i sur., 2010).

U Australiji je provedena studija s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na kognitivne sposobnosti i raspoloženje te krvne biomarkere u zdravih osoba starije životne dobi. Klinička studija je bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana s dizajnom paralelnih

skupina. Utvrđivao se akutni (1 i 3 sata nakon jedne doze), kronični (4 tjedna) i akutni na kronični učinak (1 i 3 sata nakon jedne doze nastavljajući na kronični tretman). Sudjelovalo je 60 pacijenata (22 M, 38 Ž) prosječne dobi 68,5 godina. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine po 30. Jedna skupina dobila je kurkumin, a druga placebo. Kurkumin korišten u studiji je Longvida® *optimized curcumin* od 400 mg, u kojem ima 80 mg kurkumina u čvrstoj lipidnoj formulaciji. Placebo kapsule činile su dekstrin i 4 mg tartazina (boja). Pacijenti su pripravak uzimali jednom dnevno, između doručka i ručka kroz četiri tjedna. Jedan sat nakon primjene kurkumina značajno se poboljšala održivost pažnje i radna memorija u usporedbi s placebom. Radna memorija i raspoloženje (općeniti umor, smirenost, zadovoljstvo i zamor zbog psihološkog stresa) bili su značajno bolji nakon kronične terapije. Kurkumin je povezan i sa smanjenjem LDL kolesterola, no nije imao utjecaja na krvne parametre koji su praćeni zbog procjene sigurnosti primjene. Studija naglašava da su potrebna daljnja istraživanja o potencijalnom psihološkom učinku i kognitivnim benefitima kurkumina u starijoj populaciji (Cox i sur., 2015).

Godine 2014. provedena je studija o učinku kurkumina na induciranje ekspresije hem oksigenaze-1 (HO-1). Pretpostavljeno je da HO-1 farmakološki djeluje zbog antioksidacijskih i protuupalnih svojstava. Ekspresija HO-1 može biti posredovana polimorfizmima GT dužine u promotorskoj regiji HO-1 gena. U ovoj studiji je istraživana inducibilnost HO-1 s oralno priimijenjenim kurkuminom u zdravih muških ispitanika i njena korelacija sa polimorfizmima GT duljine. Studija je dizajnirana kao otvorena, nekontrolirana, pilot studija (faza I). U ispitivanju je sudjelovalo deset zdravih muškaraca. Petero ispitanika su homozigoti s kratkim GT (29±4 godine, indeksa tjelesne mase 23,7±2 kg/m^2), a petero su homozigoti s dugim GT polimorfizmima (27±4 godine, indeksa tjelesne mase 23,7±1,8 kg/m^2). Ispitanici su uzeli jednu visoku dozu kurkumina od 12 g (12 kapsula C3 complex® s 5 mg BioPerinea®) nakon noćnog posta. Plazmatske koncentracije kurkumina, bilirubina, HO-1 mRNA i proteinska ekspresija mononuklearnih stanica u perifernoj krvi (PBMC) analizirani su tijekom 48 sati. Pri detekcijskom limitu od 1 μg/mL, kurkumin nije dokazan u plazmi niti jednog ispitanika. U usporedbi s početnim vrijednostima, HO-1 mRNA i proteinske koncentracije nisu inducirane u PBMC ni u jednoj točki do 48 sati. Nije pronađena korelacija između ispitivanih parametara i polimorfizma dužine GT-a. Zaključak studije jest da je oralno uzet kurkumin niske bioraspoloživosti te da ne utječe na indukciju HO-1, odnosno mRNA i proteinske koncentracije u PBMC (Klickovic i sur., 2014).

4.1.6. Utjecaj kurkumina na zdravlje žena

U Japanu je provedena studija o učinku kurkumina i aerobnih vježbi na dilataciju povezanu s cirkulacijom (*flow-mediated dilatation,* FMD) kao indikatorom endotelne funkcije žena u u postmenopauzi.Vaskularna endotelna funkcija opada s godinama i povezana je s rizikom razvijanja kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanju od osam tjedana su sudjelovale 32 zdrave žene u postmenopauzi (nepušači, normalne tjelesne težine, bez kardiovaskularnih bolesti). Ispitanice su prodijeljene u 3 skupine:

1. kontrolna; n=10
2. kurkuminska; n=11; 6 tableta kurkumina dnevno; 25 mg visoko apsorptivnog kurkumina dispergiranog s koloidnim nanočesticama, 150 mg dnevna doza
3. tjelovježba; n=11; aerobne vježbe (hodanje, bicikliranje) > 3 puta tjedno, 30 min dnevno intezitetom s 60%-tnim maksimalnim otkucajima srca; s poboljšanjem kondicije vježba se produžila na 40-60 min dnevno intenzitetom s 70-75% maksimalnim otkucajima srca.

Prije i nakon svake intervencije mjerena je dilatacija povezana s cirkulacijom. Na početku ispitivanja nije bilo razlike među skupinama. Nakon osam tjedana, sistolički tlak smanjio se u obje ispitivane skupine (p<,05), FMD se značajno povećao, a otkucaji srca i dijastolički tlak ostali su nepromijenjeni. U kontrolnoj skupini nije bilo značajnijih promjene. Razlike između kurkuminske i grupe s tjelovježbom nisu statistički značajne. Rezultati pokazuju da kurkumin ili aerobne vježbe mogu povećati FMD u postmenopauzalnih žena, sugerirajući da bi oboje potencijalno mogli poboljšati endotelnu funkciju koja opada s godinama te smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti (Akazawa i sur., 2012).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija s dizajnom paralelnih grupa s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na hemodinamiku cirkulacije krvi u postmenopauzalnih žena s/ili bez vježbanja provedena je u Japanu. U istraživanju su sudjelovale žene koje su randomizirane u četiri skupine: placebo (n=11), kurkumin (n=11), tjelovježba i placebo (n=11) te tjelovježba i kurkumin (n=12). Isključene su pušačice i ispitanice s kardiovaskularnom farmakoterapijom. Ispitanice su uzimale kurkumin ili placebo (150 mg dnevno) kroz osam tjedana. Kurkumin korišten u ispitivanju bio je Theracurmin®, visoko bioraspoloživi oblik kurkumina dispegiran u koloidalnim nanočesticama. Korišteno je šest tableta od 25 mg dnevno, što daje ukupnu dozu od 150 mg dnevno. Mjereni su krvni tlak,

augmentacijski indeks te indeks nakon opterećenja lijevog ventrikula. Među skupinama nije bilo značajnih razlika početne hemodinamike. Nakon intervencije, brahijalni sistolički krvni tlak se značajno smanjio u obje skupine koje su imale uključenu tjelovježbu ($P<0,05$), dok je krvni tlak u aorti značajno bio smanjen samo u skupini koja je kombinirala kurkumin i tjelovježbu ($P<0,05$). Ovi rezultati upućuju na pozitivne učinke kurkumina u kombinaciji s tjelovježbom na hemodinamiku cirkulacije krvi postmenopauzalnih žena. Budući da je ovo pilot studija s malim brojem ispitanika, potrebne su daljnja ispitivanja da se potvrde navedeni rezultati (Sugawara i sur., 2012).

U Tehranu je provedena randomizirana, dvostuko slijepa, placebo kontrolirana studija na 70 studentica, u trajanju od deset mjeseci. Hipoteza ove studije je da kurkumin utječe na povećanje razina moždanog neurotrofnog faktora u serumu (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) te smanjuje simptome predmenstrualnog sindroma (PMS). BDNF je često smanjen u žena koje pate od PMS-a. Zbog toga, lutealne koncentracije BDNF-a u žena s PMS-om mogu imat učinak na psihološke i somatske simptome. Pacijentice su randomizirane u dvije skupine (n=35), kontrolnu (placebo) i kurkuminsku. Terapija kurkuminom, odnosno placebom davana je u tri menstrualna ciklusa, u svakom ciklusu 10 dana (7 dana prije, i 3 dana nakon početka ciklusa). Doza kurkumina i placeba iznosila je 100 mg svakih dvanaest sati. Pacijentice su bilježile jačinu simptoma u dnevnom upitniku. U četvrtom danu ciklusa, uzeti su venski uzorci krvi za mjerenje BDNF-a s ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) testom. Prije intervencije, BDNF koncentracije i PMS simptomi (raspoloženje, ponašanje, psihički simptomi) nisu se značajno razlikovali među skupinama. U kurkuminskoj skupini, u prvom, drugom i trećem ciklusu nakon intervencije, koncentracije BDNF-a su bile značano više te su PMS simptomi bili manji nego u placebo skupini. Uzimajući u obzir dobivene rezultate, postoji mogućnost da kurkumin povoljno djeluje zbog pojačavanja koncentracija BDNF-a u žena s PMS-om, međutim, potrebne su opsežnije studije kako bi se potvrdio učinak (Fanaei i sur., 2016).

U Tehranu je, osim ranije navedene studije, provedena i ona o učinku kurkumina na subjektivne simptome PMS-a na 70 studentica. Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Ispitanice koje su imale teži stupanj PMS-a randomizirane su u dvije skupine: jedan skupina je dobila kurkumin u dozi od 100 mg svakih 12 sati (n=35), a druga placebo (n=35). Svaka pacijentica je dobila dvije kapsule dnevno kroz sedam dana prije mjesečnice i tri dana nakon početka u tri ciklusa. Na dnevnoj osnovi su

bilježile simptome kroz upitnik koji sadrži tablicu s 19 simptoma prema DSM-IV (*The fourth edition of the Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association, Self-Rating Scale*). Jakost PMS-a se promatrala kroz tri glavne karakteristike: simptome raspoloženja te psihičke i bihevioralne simptome. Na početku studije nije bilo razlike u simptomima PMS-a između skupina. Nakon tri ciklusa terapije s kurkuminom, ukupni stupanj PMS bodova smanjio se sa 102,06±39,64 na 42,47±16,37(95% CI, *cofidence interval*), a u placebo skupini sa 106,06±44,12 na 91,60±43,56 (95% CI). Razlika između srednjih vrijednosti promjene bila je značajna (59,59 vs. 14,45, srednja vrijednost razlike 45,14, 95%CI). Smanjenje triju navedenih simptoma bilo je veće u kurkuminskoj skupini. Rezulati upućuju na potencijalni učinak kurkumina u smanjenju simptoma PMS-a koji je vjerojatno posredovan modulacijom neurotransmitera i protuupalnih učinka kurkumina. Ograničenja ove studije jesu mali broj ispitanika te sudjelovanje istog tipa ispitanica (samo studentice). Brojne studije su pokazale da kurkumin ima protuupalni potencijal usporediv s nesteroidnim protuupalnim lijekovima i antidepresivima (Khayat i sur., 2015).

4.1.7. Kurkuminoidi u onkologiji

Kurkumin i njegovi analozi sve su češće predmet istraživanja u onkologiji zbog učinka na supresiju rasta različitih vrsta tumora poput tumora kože, želuca, dvanaesnika, žučnog mjehura i debelog crijeva u stadijima razvitka, inicijacije, promocije i metastaziranja. Pretpostavljeno je nekoliko mehanizama antitumorske aktivnosti, uključujući inhibiciju gena za ekspresiju rasta i metastaziranja, regulaciju molekularnih meta koje kontroliraju adheziju stanica, apoptozu, invaziju i regulaciju enzima koji kontroliraju rast tumora. Istraživanja pokazuju da kurkumin također ima i radiosenzitizirajući učinak na kulture karcinomskih stanica (online.lexi.com).

Panahi i suradnici su u Iranu proveli randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje s ciljem evaluacije učinka kurkuminoida kao adjuvantne terapije u onkoloških bolesnika. Cijelokupna studija provedena je na 80 pacijenta (M/Ž, 25-65 godina) s dijagnosticiranim karcinomom, a u svaku je skupinu randomizirano njih 40 (početni broj pacijenata u ispitivanoj skupini n=47, placebo n=49). Kriteriji za isključivanje bili su hipersenzitivnost na biljne pripravke, netolerancija kemoterapije, ekzacerbacija ili

nekontrolirano stanje bolesti te neadherencija. Pacijenti su nakon randomizacije, nastavili s kemoterapijom. Najčešći tipovi karcinoma u obje skupine su kolorektalni, gastrični i rak dojke. Korištene kemoterapije su docetaksel-cisplatin-5-FU (gastrički i karcinom dojke), topotekan-ciklofosfamid-etoposid (karcinom dojke), ciklofosfamid-metotreksat-5FU (karcinom dojke), i 5-FU bazirani režim (kolorektalni karcinom). Dnevna doza kurkuminoida koju su pacijenti uzimali u istraživanju je 180 mg. U istraživanju se koristila formulacija Meriva®, sustav dostave kurkuminoda u kompleksu s fosfatidilkolinom. Kapsule sadrže 20% kurkuminoida, pa je pacijentima dana uputa da uzimaju 3 kapsule (300 mg Merive) dnevno. Druga skupina dobila je placebo. Istraživanje je trajalo 8 tjedana. Mjere učinkovitosti su promjene u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje (*health-related quality of life score, QoL; University od Washington index*) i serumske koncentracije medijatora uključenih u sustavnu upalu, uključujući interleukine 6 i 8 (IL-6, IL-8), faktor nekroze tumora-α (TNF-α), CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), supstanca P, transformirajući faktor rasta-ß (TGF-ß), C-reaktivni protein (CRP) i MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*). Suplementacija kurkuminoidima rezultirala je značajnim poboljšanjem u kvaliteti života u usporedbi s placebom ($p<0,001$). U odnosu na placebo, u kurkuminoidnoj skupini su zabilježene reducirane razine TNF-α ($p<0,001$), TGF-ß ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,061$), supstance P ($p=0,005$), hs-CRP($p<0,001$), CGRP($p<0,001$) i MCP-1($p<0,001$). Nasuprot tome, opseg smanjenja serumske razine IL-8 je bilo značajno veći u placebo skupini ($p=0,012$). Rezultati su pokazali da adjuvantna terapija s formulacijom kurkumina pojačane bioraspoloživosti može značajno poboljšati kvalitetu života i smanjiti sustavnu upalu u pacijenata oboljelih od karcinoma koji primaju standardnu kemoterapiju (Panahi i sur., 2014).

U Italiji je provedena kontrolirana klinička studija o utjecaju kurkumina na ublažavanje nuspojava radio i kemoterapije na 160 pacijenata oboljelih od karcinoma. U ovom istraživanju je također korištena Meriva®. Uključeni pacijenti su imali klinički značajne nuspojave kemo i radioterapije, no većina ih je bila dobrog stanja (≥70 bodova prema Karnofsky skali; *100-point Karnofsky scale, 1948*). Kemoterapiju je primalo 78 pacijenata, od čega su njih 40 (20 M, 20 Ž, 53,4±6,6 godina) uz terapiju uzimali Merivu, a 38 pacijenata (20 M, 18 Ž, 50,2±7,2 godina) je bilo u kontrolnoj skupini. Radioterapiju je primalo 80 pacijenata, od čega je 40 suplementirano Merivom (18 M, 22 Ž, 55,8±3,3g), a drugih 40 je predstavljalo kontrolnu skupinu (21 M, 19 Ž, 53,7±4,3 godina). Meriva® 500 mg (100 mg kurkuminoidi, 200 mg sojin lecitin, 200 mg mikrokristalinična celuloza) korištena je između četvrtog i šesnaestog tjedna nakon terapije minimalno 60 dana. U oba slučaja, napravljene su

semikvantitativne evaluacije nuspojava pomoću vizualne analogne skale (*visual analogue scale*), te je određivan plazmatski status slobodnih radikala u pacijenata. U obje skupine, incidencija nuspojava kemoterapije opaženih od strane pacijenata (koje je potvrdio medicinski stručnjak) bila je manja u skupini s Merivom u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p<0,005$). Plazmatski slobodni radikali su bili povišeni na početku studije, no nakon korištenja Merive došlo je do njihova smanjenja ($p<0,022$). Rezulati pokazuju da lecitinizirani kurkumin može olakšati nuspojave vezane uz kemo i radioterapiju, međutim, potrebna su daljnja ispitivanja da se to potvrdi. Sposobnost kurkumina da utječe na povećanje antioksidativnog i smanjenje upalnog odgovora može objasniti učinak na sustavnu upalu i plazmatski oksidativni status u onkoloških bolesnika (Belcaro i sur., 2014). Napomena: autori su prijavili sukob interesa jer su dvojica od njih djelatnici tvrke koja proizvodi Merivu.

Kolorektalni karcinom. Randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje provedeno je u Kini s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na tumorske stanice kolorektalnog karcinoma. U istraživanju je sudjelovalo 126 pacijenata. Ispitanici su terapiju kurkuminom dobivali nakon utvrđene dijagnoze, ali prije operativnog zahvata. Osim primarnog kirurškog zahvata, bili su na radioterapiji (n=31), kemoterapiji (n=84), kemo i radioterapiji (n=9), dok ostali nisu bili na dodatnoj terapiji (n=21). Pacijenti su randomizirani u dvije skupine: kurkuminsku i kontrolnu skupinu. Propisana terapija 360 mg uzimana je tri put dnevno od 10 do 30 dana ovisno o terminu zakazane operacije. U kurkuminskoj skupini je uočeno poboljšanje u tjelesnoj težini pacijenata koje upućuje na bolje zdravlje pacijenata ($p<0,05$ u usporedbi s podacima prije suplementacije). Došlo je i do smanjenja razine TNF-α ($p<0,05$) te je pretpostavljeno da je zbog toga ublažena i kaheksija tj. poboljšana tjelesna težina pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu. Uočena je također povećana apopotoza tumorskih stanica, ekspresija p53 ($p<0,05$ u usporedbi s podacima prije suplementacije) te Bax-a i inhibirana Bcl-2 ekspresija u kolorektalnom karcinomskom tkivu, što upućuje na modulaciju apoptoze tumorskih stanica. Zaključak ovog ispitivanja je da kurkumin poboljšava opće zdravstveno stanje pacijenata s kolorektalnim karcinonom putem mehanizma povećavanja ekspresije p53 u tumorskim stanicama i ubrzavanja apoptoze tumorskih stanica (He i sur., 2011).

Istraživanje o prevenciji raka (faza II), nerandomizirano i otvoreno provedeno je s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na prevenciju kolorektalne neoplazije u Chicagu. Promatran je učinak oralno primijenjenog kurkumina kroz 30 dana na PGE_2 (prostaglandin E_2), 5-HETE (5-hidroksieikosatetraenoična kiselina), aberantne kripte crijevnog epitela (*aberrant cripti*

foci, ACF) te proliferaciju. U ispitivanje su bili uključeni pušači u dobi od 40 godina i više, s najmanje osam aberantnih kripta. Tijekom ispitivanja sudionici nisu smjeli koristiti nesteroidne protuupalne lijekove. Ispitivanje je završilo 40 osoba (početni broj n=44), od čega je njih dvadeset jednom dnevno uzimalo 2 g kurkumina (8 kapsula), a preostalih dvadeset 4 g kurkumina (16 kapsula) tijekom 30 dana. Korišten je čisti, mikronizirani kurkumin. Prije i nakon terapije određene su koncentracije PGE_2 i 5-HETE u aberantnim kriptama i biopsiji normalnog tkiva HPLC-MS/MS metodom, broj aberantnih kripti je određen rektalnom endoskopijom, proliferacija Ki-67 je određivana imunokemijski, a koncentracije kurkumina u serumu i rektalnoj mukozi HPLC metodom. Ni jedna doza nije reducirala PGE_2 ili 5-HETE u ACF ili normanoj mukozi niti je reducirala Ki-67 u normalnoj mukozi. Značajna 40%-tna redukcije broja ACF je opažena kod doze od 4 g ($P<0,005$), dok ACF nije reduciran u skupini koja je uzimala 2 g kurkumina dnevno. Redukcija ACF-a tijekom uzimanja 4 g kurkumina dnevno povezana je s peterostrukim povećanjem postterapijskih plazmatskih koncentracija kurkumin/konjugati (vs. prije terapije $P=0,009$). Kurkumin je bio dobro podnošljiv pri dozama 2 i 4 g. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da kurkumin može smanjiti broj aberantnih kripti crijevnog žlijezdanog epitela putem sustavnog transporta kurkuminskih konjugata (Carroll i sur., 2012).

U Velikoj Britaniji provedena je pilot studija čiji je cilj bio odrediti koncentraciju kurkumina u normalnoj kolorektalnoj mukozi u pacijenata koji će biti podvrgnuti kolorektalnoj endoskopiji ili odstranjivanju karcinoma te utvrditi suradljivost pacijenata pri svakodnevnom uzimanju kurkumina. Pacijenti su uzimali kurkumin C3 Complex® 14 dana prije zakazanog zahvata, svaki dan u dozi od 2,35 g (5 kapsula od 470 mg, jednom dnevno uz hranu). Svaka kapsula sadrži 80% kurkumina i 20% dimetoksikurkumina i bisdimetoksikurkumina. Dodatno je praćena sigurnost primjene i podnošljivost. Uzorci krvi uzeti su prije suplementacije i na dan zahvata. Određivanje kurkuminoida u plazmi, urinu i kolonskoj mukozi provedena je sa UPLC-UV metodom, a karakterizacija s LC-MS/MS metodom. Studiju je započelo 26 pacijenata, a do završetka studije dva su odustala. Blaže gastrointestinalne nuspojave prijavilo je šestero pacijenata. Kurkuminoidi su bili detektirani u 9 od 24 uzoraka plazme, 24 od 24 uzoraka urina te u kolonskoj mukozi sva 23 biopsirana pacijenta. Srednje vrijednosti koncentracije u tkivu bile su 48,4 μg/g (127,8 nmoL/g) kurkuminoida. Visoke koncentracije topikalnog kurkumina bile su prisutne u mukozi do 40 sati nakon primjene. Šesnaest pacijenata (67%) izjavilo je da bi dugoročno uzimali kurkumin ako postoji dokazani benefit. Ograničenja studije su odabir jedne doze umjesto raspona doza, nedostatak kontrolne skupine,

heterogena populacija pacijenta te kratko vrijeme trajanja intervencije. Rezultati ukazuju na sigurnost primjene kurkumina i njegovu potencijalnu učinkovitost u dugoročnoj prevenciji kolorektalnog karcinoma (Irving i sur., 2013).

Karcinom gušterače. Ispitivanje kurkumina (faza II) provedeno je na pacijentima s karcinomom gušterače. Dvadeset i jedan pacijent oralno je uzimao je kurkumin u dozi 8 g dnevno, bez simptoma toksičnosti povezanih s terapijom do 18 mjeseci. Promjene u koncentracijama citokina su zabilježene. Neznatna redukcija razine NF-κB uočena je u većine pacijenata, a dva su pacijenta bila radiološki stabilna (online.lexi.com).

Ispitivanje (faza I/II) o kombinaciji kurkumina i kemoterapije gemcitabinom provedeno je u dvije institucije u Japanu. U ispitivanju sudjelovao je 21 pacijent (od čega 13 muškaraca), u dobi od 44 do 79 godina. Svim pacijentima je rak gušterače potvrđen histološki ili radiološki. Karcinom je progresirao tijekom kemoterapije gemcitabinom te nije postojalo bolje terapijsko riješenje za njihovo stanje. Uz kemoterapiju, pacijenti su svakodnevno uzimali 8 g kurkumina *per os*. Na monoterapiji gemcitabinom bilo je dvoje pacijenata, a devetnaest pacijenata je bilo na gemcitabin/S-1 kombiniranoj terapiji. Doze gemcitabina iznosile su 1000 mg/m^2 u prvom i osmom danu i 60 mg/m^2 S-1 uzimanog oralno, 14 uzastopnih dana svaka tri tjedna. Korišten je C3 complex® koji sadrži 73% kurkumina, 22% dimetoksikurkumina i 4% bisdimetoksi kurkumina. Dnevnu dozu kurkumina od 8 g dnevno, pacijenti su uzimali u njima prihvatljivim vremenskim razmacima. Primarni ishod ovog ispitivanja bila je sigurnost za fazu I i izvedivost faze II. Tijekom faze I nisu uočene toksičnosti koje limitiraju dozu te je kurkumin u dnevnoj dozi od 8 g izabran za nastavak istraživanja u fazi II. Nijedan pacijent nije odustao od ispitivanja zbog nepodnošenja kurkumina, što odgovara primarnom ishodu faze II studije. Srednje vrijeme preživljavanja nakon početka terapije kurkuminom bilo je 161 dan (raspon 109-223 dana), te je postotak preživljavanja jedne godine iznosio 19% (4,4-41,4%). Plazmatski kurkumin bio je u granicama od 29 do 412 ng/mL u pet testiranih pacijenata. Kombinirana terapija kurkuminom i kemoterapije temeljene na gemcitabinu pokazala se sigurnom i izvedivom u pacijenata s rakom gušteče, no potrebne su daljnje studije za potvrdu učinkovitosti (Kanai i sur., 2011).

Otvoreno istraživanje, faza III, provedeno je u Izraelu s ciljem utvrđivanja učinkovitosti terapije uznapredovalog raka gušterače kombinacijom gemcitabina i kurkumina. Prehodno je ustanovljeno da kurkumin ima antiproliferacijsku aktivnost i potencijal povećavanja

antitumorskog učinka gemcitabina. U ispitivanje je uključeno 17 pacijenata s adenokarcinomom gušterače potvrđenim histološki ili citološki, te normalnih jetrenih (bilirubin ≤ 2mg/dL), renalnih (kreatinin ≤ 2 mg/dL) i hematoloških parametara (neutrofili ≥ $1,5x10^9$/L, trombociti ≥ $100x10^9$/L). Pacijenti su bili dobi od 54 do 78 godina, četvero je imalo lokalno uznapredovalu bolest, dvoje karcinom s dodatnim širenjem u abdominalnom području, a jedanaestero metastatsku bolest (jetra). Pacijenti su, uz terapiju gemcitabinom i.v 1000 mg/m^2 tjedno, uzimali kurkumin *per os* svaki dan, dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza kurkumina iznosila je 8000 mg, odnosno dva puta po 4000 mg ujutro i navečer na prazan želudac kroz tri do četiri tjedna. Jedna kapsula sadržavala je 500 mg kurkuminoida, od čega 450 mg kurkumina, 40 mg dimetoksikurkumina i 10 mg bisdimetoksi-kurkumina. Petero pacijenata (29%) je prestalo s uzimanjem kurkumina zbog abdominalnih bolova. Doza kurkumina je reducirana na 4000 mg dnevno zbog abdominalnih bolova prijavljenih od još dvoje pacijenata. Jedan od 11 pacijenta (9%) je imalo parcijalni odgovor na terapiju, četvero (36%) stabilno stanje bolesti, a šestero (55%) tumorsku progresiju. Vrijeme do tumorske progresije iznosilo je 1 do 12 mjeseci. Adjuvantna terapija kukruminom u dozi od 8000 mg uz gemcitabin kod raka gušterače nije izvediva jer je 29% pacijenata prestalo uzimati kukrumin zbog gastrointestinalnih nuspojava. Potrebne su daljne studije da se istraži učinak različitih formulacija kurkumina na pojačavanje učinka kemoterapije (Epelbaum i sur., 2010).

Karcinom prostate. Randomizirano, placebo kontrolirano, kliničko ispitivanje o učinku kombinacije sojinih izoflavona (40 mg) i kurkumina (100 mg) provedeno je na pacijentima oboljenih od karcinoma prostate. Ova je kombinacija smanjila prostata specifični antigen (PSA) u pacijenata koji su pri početku studije imali PSA u koncentracijama većim od 10 ng/mL (online.lexi.com).

Kako se pokazalo da kurkumin djeluje na sve stupnjeve karcinogeneze (tumorska metastaza, invazija, angiogeneza, transkripcija NF-κB), po prvi put je provedena nerandomizirana, pilot studija o učinkovitosti kurkumina uz standardu terapiju docetakselom i prenizonom u 30 pacijenata s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) u tri francuska centra. Pacijenti s progresivnim CRPC-om i rastućim PSA antigenom (n=30) primili su docetaksel i prednizolon u standardnim uvjetima u 6 ciklusa u kombinaciji s kurkuminom. Tri puta dnevno uziman je kurkumin u kapsulama od 500 mg (459 mg kurkumina), ukupno 12 kapsula dnevno tj. 6000 mg dnevno, u danima -4 do +2 ciklusa docetaksela. Primarni ishodi studije bili su ukupni odgovor na terapiju određivan kao

PSA i druge ciljane procjene. Određivani su i kromogranin A (*chromogranin A*, CgA) i neuron-specifična enolaza (*neuron-specific enolase*, NSE). Zakaznu terapiju primilo je 26 pacijenata, u dvoje je bolest progresirala, a dvoje je preminulo prije kraja terapije. PSA odgovor je opažen u 59% pacijenata (14% normaliziran PSA). Parcijalni odgovor postignut je u 40% pacijenata. Režim doziranja je bio dobro podnošljiv te nisu uočene nuspojave koje bi se pripisale kurkuminu. Vrlo adherentim se pokazalo 20 pacijenata. Razine PSA i objektivni raspon odgovora na terapiju nisu bili u korelaciji sa serumskim vrijedostima CgA i NSE. Ograničenja ove studije su mali broj ispitanika, postojanje samo jedne skupine i nerandomiziranost. Ovi su preliminarni rezultati ukazali na potencijalnu učinkovitost kurkumina bez dodatne toksičnosti i uz dobro prihvaćanje pacijenta. Potrebne su daljnje randomizirane studije koje bi promatrale učinak ove kombinacije s kurkuminom u usporedbi s docetakselom i predizolonom (Mahammedi i sur., 2016).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija provedana je s ciljem utvrđivanja učinka suplementacije kurkuminom na oksidacijski status pacijenata s dijagnozom karcinoma prostate koji se liječe radioterapijom. U studiji je sudjelovalo 40 pacijenata koji su randomizirani u dvije skupine (n=20), placebo i kurkuminsku. Pacijenti su uzimali kurkumin ili placebo (ukupno 3 g dnevno) tijekom radioterapije do 74 Gy. Kurkumin korišten u studiji je BCM-95® (biokurkumin). Kapsule od 500 mg sadržavale su 440 mg kurkuminoida (347 mg kurkumin, 84 mg demetoksikurkumin, 9 mg bisdemetoksikurkumin) i 38 mg eteričnog ulja. Rižino brašno u kapsulama od 500 mg služilo je kao placebo. Pacijenti su uzimali šest kapsula od 500 mg kurkumina ili placeba, tj. dvije kapsule sa svakim obrokom jedan tjedan prije radijacije te do njenog završetka. Ukupni antioksidacijski kapacitet plazme (*total antioxidant capacity*, TAC) i aktivnost superoksid dismutaze (SOD), katalaze i glutation peroksidaze (GPx) su mjereni na početku i tri mjeseca nakon radioterapije. Serumski prostata specifični antigen (PSA) i MRI/MRS (*magnetic resonance imaging/spectroscopy*) su također praćeni. Antioksidacijski kapacitet plazme je značajno narastao ($p<0,001$), a aktivnost SOD-a se smanjila ($p=0,018$) nakon radioterapije, u usporebi s vrijednostima s početka studije u kurkuminskoj skupini. U usporedbi s placebo skupinom, aktivnost SOD-a se također smanjila ($p=0,026$), a antioksidacijski kapacitet se povećao ($p=0,014$). Razine PSA su smanjene ispod 0,2 ng/mL u obje skupine tri mjeseca nakon terapije. Pokazalo se da kurkumin poboljšava antioksidacijski status bez ugrožavanja radioterapije, no nisu uočene značajne razlike u ishodima terapije između ispitivane i kontrolne skupine (Hejazi i sur., 2016).

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana studija provedena je s ciljem urtvđivanja učinkovitosti dodataka prehrani bogatih sa polifenolima na prostata-specifični antigen (PSA) progresiju u muškaraca s karcinomom prostate. Sudjelovalo je 199 muškaraca, prosječne dobi 74 godine (53-89 godina), s lokaliziranim rakom prostate. Oni su randomizirano raspodijeljeni (2:1) u dvije skupine. Ovisno o skupini, primali su ili oralno kapsulu dodatka prehrani koji sadrži više biljnih ekstrakta (*Brassica oleracea* 100 mg, *Curcuma longa* 100 mg, *Punica granatum* 100 mg, ekstrakt zelenog čaja 5:1, pomoćne tvari) ili placebo kroz 6 mjeseci. Dodijeljena terapija uzimana je tri puta dnevno. Srednji porast PSA u ispitivanoj skupni s dodatkom prehrani je bio 14,7% , za razliku od 78,5% u placebo skupini. Ispitivanje je napustilo 8,2% muškaraca u ispitivanoj skupini i 27,7% u placebo skupini. Nije bilo značajnih razlika među skupinama u dobi, gradusu tumora (*Gleason grade*), kategoriji terapije i indeksu tjelesne mase. Nije bilo razlika ni u kolesterolu, krvnom tlaku, glukozi u krvi, C-reaktivnom proteinu i nuspojavama. Studija je pokazala da ovaj dodatak prehrani u kratkotrajnom korištenju pokazuje poželjan učinak na PSA u pacijenta s karcinomom prostate. No, potrebne su daljnje studije da se procjene dugoročni učinci na kliničku sliku i druge markere progresije bolesti (Thomas i sur., 2014).

Benigna hiperplazija prostate. Pilot registracijska evaluacijska studija (*a pilot product evaluation registry study*) provedena je s ciljem usporedbe standarne terapije za benignu hiperplaziju prostate s i bez dodatne suplementacije kurkuminom. Simptomi su utvrđivani pomoću IPSS upitnika (*International prostate symptom score*). U ispitivanju je sudjelovao 61 pacijent. Ispitivanje s najmanje 24 tjedna suplementacije Merivom® (lecitinizirani kurkumin), uz standardnu terapiju, izvršila su 33 pacijenta. Kontrolna skupina nije se značajno razlikovala od ispitivane skupine, a sastojala se od 28 volontera koji su primali standardnu terapiju. Raspon dobi pacijenata iznosio je 55-65 godina. Pacijenti nisu bolovali od drugih kliničkih ili metaboličkih poremećaja. Meriva je suplementirana u dozi od dvije tablete dnevno (2x500 mg, što je odgovaralo 2x100 mg kurkumina). Tijekom ispitivanja nisu korišteni drugi lijekovi ili dodaci prehrani. Rezultati IPSS upitnika pokazali su poboljšanje u obje skupine ($p<0,05$). Sveukupni rezultati u kurkuminskoj skupini bili su značajno poboljšani u odnosu na kontrolnu ($p<0,05$). Nuspojave nisu opažene. Kvaliteta života je poboljšana u obje skupine, ali značajnije u kurkuminskoj ($p<0,01$). Uočeno je također značajno smanjenje kliničkih i subkliničkih epizoda urinarnih infekcija i urinarnog zastoja u kurkuminskoj skupini ($p<0,01$). U pacijenata s benignom hiperplazijom prostate dodatak Merive standardnoj terapiji pridonio je redukciji simptoma i znakova bolesti bez izazivanja

nuspojava. Ovo pilot istraživanje ukazalo je na mogućnost kliničke uporabe kurkumina, međutim, potrebne su daljnje, opsežnije studije za evaluaciju u terapiji benigne hiperplazije prostate (Ledda i sur., 2012).

Kronična mijeloična leukemija. Ghulat i suradnici proveli su istraživanje o učinku kurkuminoida na kroničnu mijeloičnu leukemiju, točnije na koncentracije dušikova oksida (NO) koji je uključen u razna maligna stanja. Povećanje dušikova oksida zabilježeno je u različitim tipovima leukemija. Imatinib, inhibitor tirozin kinaze, najčešće se koristi u liječenje ove bolesti. Cilj ove studije bio je ispitati razine NO u pacijenata s kroničnom mijeloičnom leukemijom nakon terapije imatinibom, sa ili bez suplementacije kurkumom. Prethodno je ustanovljeno da kurkumin iz podanka kurkume pokazuje antileukemijska svojstva te smanjuje sintezu dušikova oksida. Većina povoljnih učinka kurkumina javlja se zbog inhibicije transkripcijskog faktora za NF-κB blokirajući njegove signalne putove. Inhibicija NF-κB utječe na smanjenje transkripcije gena iNOS. Putem sinteze dušikova oksida iNOS može doprinjeti angiogenezi i invazivnosti tumora. U istraživanju je sudjelovalo 50 pacijenata s kroničnom mijeloidnom leukemijom koji su randomizirani u dvije skupine po 25 pacijenata. Jedna skupina uzimala je samo imatinib, 400 mg dva puta dnevno kroz 6 tjedana. Druga skupina uzimala je imatinib u istoj dozi, ali i prašak kurkume (5 g) tri puta dnevno otopljen u 150 mL mlijeka zbog poboljšanja apsorpcije i okusa. Nakon šest tjedana provedene su hematološke pretrage, ispitane nuspojave i razine dušikova oksida. Koncentracije NO su određivane prije i nakon dobivanja terapije te su statistički analizirane. Rezultati su pokazali značajno smanjenje koncentracija dušikova oksida u obje skupine, no ipak značajnije u skupini koja je dobivala i kurkumu. Hematološke pretrage i podnošljivost nakon šest tjedana bili su bolji kod kombinirane terapije nego kod samog imatiniba. Stoga bi kurkumin mogao biti učinkovit u adjuvantnoj terapiji s imatinibom i pomoći u terapiji kronične mijeloidne leukemije (Ghalaut i sur., 2012).

Metastatski karcinom dojke. Provedeno je ispitivanje faze I o učinku kombinirane terapije kurkuminom i docetakselom u pacijenata s uznapredovalim metastatkim karcinomom dojke. Kurkumin je primijenjen u dozi 6000 mg dnevno kroz sedam uzastopnih dana, svaka tri tjedna u kombinaciji s docetakselom. Terapija nije dovela do toksičnosti koja bi ograničavala dozu (*dose-limiting toxicity*). Glavno ograničenje studije bio je veliki broj tableta koje su pacijenti morali uzimati na dnevnoj bazi (online.lexi.com).

Karcinom kože i mukozne membrane. U otvorenom kliničkom ispitivanju, etanolni ekstrakt kurkume i mast s 0,5% kurkumina su testirani na 62 pacijenta oboljelih od raka kože i mukoznih membrana. Mast je aplicirana tri puta dnevno, kroz minimalno četiri tjedna. Terapijski odgovor je uočen u 68% pacijenata. Redukcija mirisa uočena je u 90% slučajeva, a redukcija svrbeža u gotovo svim slučajevima. Suhe lezije opažene su u 70% slučajeva, a u malom broju pacijenata (10%) uočena je redukcija u veličini lezije i boli. U većine pacijenata učinak je trajao nekoliko mjeseci. Neželjeni događaji primjećeni su kod jednog pacijenta (www.ema.europa.com).

4.1.8. Učinak kurkuminoida na središnji živčani sustav

Alzheimerova bolest. U pacijenata s Alzheimerovom bolešći dolazi do amiloidoze mozga povezane s neodgovarajućim klirensom amiloida-ß. U svrhu poboljšanja urođenog imunosnog sustava u takvih pacijenata, proučavana je imunološka stimulacija makrofaga s 1α,25$(OH)_2$-vitamina D_3 (1,25D3) u kombinaciji s kurkuminoidima. Makrofagi pacijenata segregiraju u Tip I (pozitivno stimulirani s kukuminoidima zbog MGAT-III transkripcije) i Tip II (ne stimulirani). U oba tipa makrofaga, 1,25D3 snažno stimulira amiloid-ß fagocitozu i klirens te čuva od apoptoze. Određeni sintetički kurkuminoidi u kombinaciji s 1,25D3 imaju dodatni učinak na fagocitozu u Tipu I, ali ne i u Tipu II makrofaga. Istražen je i mehanizam 1,25D3 i kurkuminoida u makrofagima. Genomski antagonist 1,25D3, analog MK ((23S)-25-dehidro-1α-hidroksi-vitaminD3-26,23-lakton) inhibirao je 1,25D3 ali ne i kurkuminoidne učinke, što nalaže da 1,25D3 djeluje genomskim putem. *In silico,* 1,25D3 je pokazao preferencijalno vezanje za genomski džep receptora vitamina D, dok je bisdemetoksikurkumin pokazao preferiranje negenomskog džepa. 1,25D3 je obećavajući hormon za imunoprofilaksu Alzheimerove bolesti jer u kombinaciji s kurkuminoidima daje dodatne učinke magrofagima Tipa I, a u Tipu II je sam učinkovit. Ova studija pokazuje da postoji interakcija kurkumina i vitamina D_3 koja može stimulirati beta-amiloidni klirens zbog aktivacije makrofaga tipa I u pacijenata s Alzheimereovom bolešću (Masoumi i sur., 2009).

U Hong Kongu je provedena šestomjesečna studija o sigurnosti i učinkovitosti kurkumina u pacijenata s Alzheimerovom bolešću. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, placebo kontrolirana i randomizirana. Uključena su 34 pacijenta u dobi od 50 godina i više, s vjerojatnom ili mogućnom dijagnozom ove bolesti. Isključeni su pacijenti koji boluju od drugih teških bolesti, puše ili koriste antitrombotsku i antikoagulacijsku terapiju.

Randomizacija je vršena u tri skupine: prva je skupina uzimala 4 g kurkumina (n=11), druga 1 g kurkumina i 3 g placeba (n=8), a treća 0 g kurkumina i 4 g placeba (n=11). Mjereni su serumski amiloid beta protein, plazmatski isoprostani i antioksidansi. Ispitivanje je završilo 27 pacijenata. U studiji je uočen porast vitamina E, vjerojatno zbog pridodanog antioksidacijskog učinka kurkumina. Promjene na amiloidnim beta proteinima i izoprostanima nisu uočene (Baum i sur., 2008).

Veliki depresivni poremećaj *(Major depressive disorder*, MDD). U Indiji je provedeno randomizirano kliničko ispitavanje, s tri paralelne skupine s ciljem utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti kukrumina u terapiji velikog depresivnog poremećaja jer su animalne studije pokazale njegovu djelotvornost. Ciljevi ove studije bili su usporediti učinkovitost i sigurnost kurkumina s fluoksetinom u pacijenta s velikim depresivnim poremećajem. U studiji je sudjelovalo 60 pacijenata s ranije navedenom dijagnozom, koji su stariji od 18 godina i imaju više od 7 bodova na Hamiltonovoj ljestvici deperssije (HAM-D17, *Hamilton Depression Rating Scale*). Pacijenti su randomizirano raspoređeni u tri skupine, tako da je u svakoj skupini bilo dvadeset ispitanika. Prvoj skupini propisan je fluokestin 20 mg dnevno, uziman ujutro (Flunil-20®); drugoj kurkumin 1000 mg dnevno (500 mg kapsule BCM-95®, ujutro i navečer nakon obroka, svakih 12 sati); trećoj 20 mg fluoksetina i 1000 mg kurkuminoida dnevno. Kurkumin korišten u studiji je BCM-95®, kapsule od 500 mg koje sadrže 88% kurkuminoida i 7% eteričnog ulja. Doza kurkumina od 1000 mg dnevno je preuzeta iz kineske medicine u kojoj se korisiti suhi kurkumin podanak u dozi 3-9 g/70 kg odrasle osobe za liječenje depresije i sličnih poremećaja. Pacijenti su promatrani šest tjedana. U prva dva tjedna studije od ostalih lijekova bili su dozvoljeni samo paracetamol (500 mg dnevno, za glavobolju) i benzodiazepini (diazepam 5 mg dnevno, za nesanicu). Primarna varijabla učinkovitosti je odgovor prema Hamiltonovoj ljestvici depresije. Sekundarna varijanta učinkovitosti je srednja vrijednost promjene u Hamiltonovoj ljestvici nakon 6 tjedana. Svi su pacijenti dobro podnosili kurkumin. Terapijski odgovori mjereni kao Hamiltonova ljestvica bile su veće u kombiniranoj skupini (77,8%) nego u fluoksetinskoj (64,7%) i kurkuminskoj skupini (62,5%), ali bez statističke značajnosti (P=0,58). Srednja vrijednost Hamiltonove ljestvice depresije nakon šest tjedana, bila je usporediva u svim skupinama (P=0,77). U ovoj studiji su izneseni prvi klinički dokazi da bi kurkumin mogao biti korišten kao učinkovit i siguran modalitet za terapiju velikog depresivnog poremećaja bez istovremenih suicidalnih misli ili drugih psihičkih poremećaja. Potrebne su daljnje, opsežnije studije o mogućnosti korištenja kurkumina kao monoterapije (Sanmukhani i sur., 2014).

U Australiji je provedeno randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje. Hipoteza je da kurkumin može biti učinkovit u terapiji depresivnih simptoma u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. U istraživanje su uključeni pacijenti s velikim depresivnim poremećajem dijagnosticiranim prema DSM-IV kriterijima (*The fourth edition of the Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association, Self-Rating Scale*) i upitniku IDS-SR_{30} (*Inventory of Depressive Symptomatology self-rated version*). Dijagnozu je izvršio prvi autor ove studije, iskusni klinički psiholog koristeći MINI 6.0 intervju (*The Mini International Neuropsychiatric Interview 6.0*). Ako su pacijenti koristili antidepresive, morali su ispunit kriterij da koriste istu vrstu i ustaljenu dozu kroz osam tjedana prije i tijekom studije. Pacijenti (n=56) su randomizirani u dvije skupine. Jedna skupina dobivala je placebo (celuloza), a druga kurkumin kroz osam tjedana. Kapsule su bile izgledom iste. Kurkumin korišten u istraživanju bio je BCM-95®, koji sadrži 88% kurkuminoida i 7% eteričnog ulja iz kurkuminog podanka. Korištene su kapsule sa 500 mg kurkumina, uzimane dva puta dnevno, s ili bez hrane (1000 mg dnevno). Primarni ishod bio je rezultat prema IDS-SR_{30} upitniku, a sekundarni ishod skor upitnika IDS-SR_{30} i upitnik o anksioznosti STAI (*Spielberger State-Trait Anxiety Inventory*). Od početka do četvrtog tjedna studije, i kurkumim i placebo pokazali su poboljšanja u ukupnim rezulatima IDS-SR_{30} upitnika i većini sekundarnih ishoda te su jednako bili učinkoviti u smanjenju depresivnih i anksioznih simptoma. Od četvrtog do osmog tjedna, kurkumin je bio značajno efektivniji od placeba u poboljšanju određenih simptoma povezanih s raspoloženjem, demonstriran kao *interakcija grupa x vrijeme* za ukupne rezulate upitnika IDS-SR_{30} i IDS-SR_{30} rezulate raspoloženja. Nije bilo značajnosti u rezulatima STAI upitnika tj. kurkumin se pokazao učinkovitim u smanjenju samo opaženih depresivnih i anksioznih poremećaja. U atipičnoj depresiji, učinak kurkumina bio je još značajniji. Ako se promatra cijeli period zajedno, kurkumin nije pokazao veliku učinkovitost. Parcijalna potpora dokazima da kurkumin ima antidepresivni učinak iznesena je u ovom istraživanju. Dokazi o učinkovitosti javljaju su se od četvrtog do osmog tjedna terapije u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika, varirajućim dozama i produženim periodom (Lopresti i sur, 2014).

Ista istraživačka skupina je nakon ove studije provela eksplorativnu analizu slinovnih, urinarnih i krvnih biomarkera iz uzoraka sakupljenih tijekom prethodno opisane studije, kako bi identificirali potencijani mehanizam antidepresivng djelovanja kurkumina. Prije i nakon terapijske intervencije uzeti su uzorci od 50 pacijenata s dijagnozom velikog depresivnog

poremećaja. Upitnik IDS-SR_{30} je korišten kao primarna mjera ishoda depresije. U usporedbi s placebom, osmotjedna suplementacija kurkuminom povezana je sa povećanjem urinarnog tromboksana B2 ($p<0,05$) i supstance P ($p<0,001$), dok je suplementacija placebom povezana sa redukcijom aldosterona ($p<0,05$) i kortizola ($p<0,05$). Veće početne koncentracije plazmatskog endotelina-1 ($rs=-,587$; $p<0,01$) i leptina ($rs=-,470$, $p<0,05$) u skupini koja je uzimala kurkumin kao terapiju povezane su s većom redukcijom u IDS-SR_{30} rezultatima nakon osam tjedana terapije. Suplementacija kurkuminom utjecala je na nekoliko biomarkera koji mogu biti povezani s mehanizmom antidepresivnog učinka. Plazmatske koncentracije endotelina-1 i leptina pokazale su se važne za ishod terapije. Potrebna su daljnja istraživanja sa većim brojem ispitanika da se razjasne dobiveni rezultati (Lopresti i sur., 2015).

I u Kini je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana pilot studija o utjecaju kurkumina kao adjuvantne treapije u depresiji. Muškarci (n=108, 31-59 godina), sistematski su regrutirani iz Tianjin Anding bolnice u istraživanje. Depresivni simptomi mjereni su sa Hamiltonovom i Montogomery-Asberg ljestvicom depresije (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). Ispitanicima je propisan kurkumin u dozi od 1000 mg u kapsulama ili placebo (prašak soje) tijekom šest tjedana uz njihovu trenutnu terapiju za despresiju. Plazmatske koncentracije interleukina 1ß, TNF-α, neurotrofnog moždanog faktora, i kortizola mjereni su u slini testom ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) prije i nakon završetka suplementacije. Kronična suplementacija kurkuminom proizvela je značajan antidepresivni bihevioralni odgovor u pacijenata redukcijom Hamiltonove i Montogomery-Asberg ljestvice depresije. Kurkumin je i smanjio upalni interleukin 1ß i TNF-α, povećao plazmatski neurotrofni moždani faktor i smanjio kortizol u slini u usporedbi s placebo skupinom. Rezultati ukazuju na potencijalni učinak suplementacije kurkuminom u terapiji depresije koji bi mogao poboljšati terapijski odgovor na antidepresive u terapiji velikog depresivnog poremećaja (Yu i sur., 2015)

Studija o učinku kurkumina kao adjuvantne terapije kod velikog depresivnog poremećaja provedena je i u Iranu. U ovoj otvorenoj studiji sudjelovalo je 111 pacijenata, dobi 18-65 godina, s dijagnozom velikog depresivnog poremćaja prema DSM-IV kriterijima kriterijima (*Diagnostc and Statistical Manual of Mental Disorders*). U razdoblju od od šest tjedana, 61 pacijent je, uz standardnu terapiju, uzimao kurkumin u dnevnoj dozi od 1000 mg s dodatkom 10 mg piperina (BioPerine®) za pojačavanje bioraspoloživosti, a 50 pacijenata je uzimalo samo antidepresive (kontrolna skupina). Kurkumin korišten u israživanju bio je C3

Complex®. Mjere učinkovitosti bile su promjene u psihološkom statusu na bazi skala HADS (*Hospital anxiety and depression scale*) i BDI-II (*Beck depression inventory II*). BDI-II i HADS ukupni i subskalni bodovi bili su smanjeni do kraja istraživanja u obje skupine. Uočene su značajnije redukcije u ukupnim rezulatima HADS skale i subskali anksioznosti i depresije u kurkuminoidnoj nasuprot kontrolnoj skupini ($p<0,001$). Redukcije u BDI-II ukupnim bodovima i bodovima somatske i kognitivne subskale su bili veći u kurkuminskoj nego u kontrolnoj grupi ($p<0,001$). Rezulati pokazuju da koadministracija kurkuminoida s piperinom može biti korištena kao sigurna i učinkovita dodatna terapija standardnim antidepresivima u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem (Panahi i sur., 2015).

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje o učinkovitosti kurkumina kao dodatka terapiji antidepresivima. Ispitivanje je trajalo pet tjedana, a bili su uključeni pacijenti s prvom depresivnom epizodom koji uzimaju escitalopram ili venlafaksin. Pacijenti (17 muškaraca, 23 žene) su bili u dobi od 21 do 81 godine (prosječno 63,6 godina) te su randomizirani u dvije skupine (1:1), kurkuminsku i placebo. Kurkumin korišten u ispitivanju bio je *Curcumin Forte Balance*, 500 mg dnevno. *Curucmin Forte Balance* sadrži 330 mg kurkumina (97% koncentrat), 120 mg elagne kiseline i 50 mg piperina po kapsuli. Za praćenje ishoda služila je Hamiltonova i Montgomery-Asberg ljestvica depresije i skala općeg kliničkog dojma (*Clinical global impression-severity scale*). Uočene su pozitivne promjene u obje skupine od početka do kraja studije u svim mjerenim skalama. Promjene su postale značajne nakon sedam dana terapije. Nije bilo razlika između kurkumina i placeba. međutim, pacijenti u kurkumiskoj skupini su pokazali brže smanjenje simptoma depresije u usporebi s placebo skupinom. Nijedan od ispitanika se nije žalio na neželjene učinke tijekom studije. Iako nema sigurnog dokaza o antidepresivnom djelovanju kurkumina, potrebne su daljnje studije s većim dozama da bi se pretpostavljeni učinak dokazao (Bergman i sur., 2013).

Anksioznost i depresija u pretilih osoba. Godine 2012. i 2013. provedeno je istraživanje o učinku kurkumina na simptome aksioznosti i depresije u pretilih osoba. Istraživanje je dizajnirano kao dvostruko slijepo, randomizirano, križnog dizajna sa stankom (*washout*) od dva tjedna. U ispitivanju je sudjelovalo 30 pretilih pacijenata, koji su bili randomizirani na terapiju kurkuminom (1 g dnevno) ili placebom tijekom 30 dana. Nakon dva tjedna, svaki je ispitanik bio uključen i u alternativni režim kroz sljedećih 30 dana. Kurkumin korišten u istraživanju bio je C3 Complex®, tj. kapsule koje su sadržavale 500 mg C3 Complexa® i 5 mg

BioPerinea®. Kao placebo koristile su se kapsule istog izgleda koje su sadržavale 5 mg BioPerinea®. Simptomi anksioznosti i depresije su procjenjivani na početku te u 4., 6., i 10. tjednu istraživanja koristeći BAI (*Beck Anxiety Inventory*) i BDI (*Beck Depression Inventory*) skale. Rezultati su pokazali redukciju BAI bodova nakon terapije kurkuminom (p=0,03), međutim, suplementacija kurkuminom nije pokazala značajniji utjecaj na BDI bodove (p=0,7), a nije utjecala ni na indeks tjelesne mase (p>0,05). Rezultati su pokazali da kurkumin ima potencijalni antianksiozni učinak u pretilih osoba. No, ova studija ima mnoga ograničenja kao što su mali broj ispitanika i kratko trajanje ispitivanja. Ovo istraživanje je bila podstudija istraživanja učinka kurkumina na kardiovaskularne rizične markere te ispitanici nisu reprezentativni pacijenti za anksioznost i/ili depresiju, već se kod njih to može smatrati komorbiditetima pretilosti. Nadalje, tijekom studije nije provedena farmakokinetička evaluacija kurkuminoida u plazmi te 83% ispitanika su bile žene (Esmaily i sur., 2015).

Dejerine–Sottasova bolest. Ova teška demijelinizacijska neuropatija javlja se zbog mutacija u perifernom mijelinskom proteinu 22. U Australiji je provedeno dvanaesto mjesečno ispitivanje s povećanjem doze na 15-godišnjoj djevojčici (bijeljkinji) koja boluje od ove neuropatije (mjesto mutacije Ser72Leu). Pacijentica je bila vrlo slaba, sa skoliozom i respiratornim poremećajima. Prva četiri mjeseca ispitivanja, uzimala je 50 mg/kg dnevno kurukumina per os tj. 1500 mg ukupno (6 kapsula od 250 mg, podijeljeno u dva dnevna doziranja). Nakon toga, uzimala je 75 mg/kg tj. 2500 mg (10 kapsula od 250 mg, podijeljeno u tri dnevna doziranja) dnevno do završetka dvanaestomjesečne studije. Mjereni ishodi bili su mišićna jakost, plućne funkcije, invalidnost gornjih i donjih ekstremiteta, neurofiziološka ispitivanja i kvaliteta života povezana s zdravljem. Nakon 12 mjeseci, pacijentica nije iskusila nuspojave i prijavljena je dobra suradljivost. Uočeno je malo poboljšanje u objektivim ishodnim mjerama. Fleksija koljena i jakost nogu su blago porasle, ali snaga u rukama se smanjila. Plućna funkcija, funkcija šake i invalidnost donjih i gornjih ekstremiteta su bili stabilni ili reducirani. Neurofiziološka ispitivanja su bila nepromijenjena. Roditelji su izjavili da se poboljšala kvaliteta života, pogotovo samopouzdanje tijekom dvanaestomjesečne studije. Potrebna su daljnja ispitivanja da se istraži učinak i sigurnost kurkumina kod teških demijelinizacijskih neuropatija u djece (Burns i sur., 2009).

Učinak na radnu memoriju kod stanja predijabetesa. Lee i suradnici su proveli istraživanje o učinku kurkume i cimeta na radnu memoriju u pacijenata s predijabetesom zato što se kognitivni hendikepi razvijaju tijekom tog stanja. U studiji je sudjelovalo 48 pacijenta (≥60

godina) s dijagnosticiranim prediabetesom koji još nije liječen (indeks tjelesne mase 18,5-30 kg/ m^2, glukoza u krvi natašte 100-125 mg/dL). Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostuko slijepa, metabolička studija. Pacijenti su randomizirani u četiri grupe. Prava grupa je uzimala placebo (n=12), druga cimet (2 g, n=12), treća kurkumu (1 g, n=12) te četvrta kurkumu (1 g) i cimet (2 g) (n=12). Ispitivane tvari bile su u jednakim želatinskim kaspulama te su uzimane ujutro sa 119 g bijelog kruha, uz doručak. Promatranja su vršena tijekom 6 sati (0, 2, 4 i 6 sati) za pre i postradnu memoriju, glikemijski i inzulinski odgovor i biomarkere Alzhaimerove bolesti (amiloid prekursor protein (APP), γ-sekretase podjedinica presenilina-1 (PS1), presenilin-2 (PS2) i glikogen sintaze kinaze (GSK-3β)). Interakcije između cimeta i kurkume nisu pronađene. Radna memorija porasla je s 2,6 na 2,9-3,0 ($p=0,05$) kod primjene kurkume, međutim, s cimetom nije bilo promjene. Poboljšanje u radnoj memoriji je inverzno povezano s inzulinskom rezistencijom ($r=0,418$, $p<0,01$), ali ne i sa biomarkerima Alzhaimerove bolesti. Ingestija kurkume zajedno s bijelim kruhom poboljšala je radnu memoriju neovisno o pretilosti, glikemiji, inzulinu ili biomarkerima Alzhaimerove bolesti u pacijenta s predijabetesom koji su skloni kognitivnom hendikepu (Lee i sur., 2014).

4.1.9. Učinci kurkuminoida na kardiovaskularni sustav

Aterogeni rizik. U Tajlandu je 2014. provedeno istraživanje koje je za cilj imalo utvrđivanje antiaterosklerotičnog učinka kurkumina u pacijenta s dijabetesom tipa 2. Učinak kurkumina na rizične čimbenike ateroskleroze je istraživan u šestomjesečnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji (dizajn s paralelnim grupama). U istraživanju je bilo uključeno 240 pacijenata s dijagnosticiranom diabetesom mellitusom tip 2 prema smjernicama Američke udruge za dijabetes (*American Diabetes Association*). Iz istraživanja bili su isključeni oni pacijenti koji su na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom, anttitrombotskim lijekovima, statinima, ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora, fenofibratima te s povišenim serumskim kreatininom i jetrenim enzimima. Ispitanici su uzimali 6 kapsula dnevno, 3 puta po dvije. Placebo skupina uzimala je u jednoj kapsuli 250 mg škroba, a kurkuminska 250 mg kurkuminoida. Aterosklerotski parametar, brzina pulsnog vala (*the pulse wave velocity*) i drugi metabolički parametri uspoređivani su između pacijentata koji su uzimali placebo i onih koji su uzimali kurkumin. Mjerenja su vršena na početku studije te nakon tri i šest mjeseci. Kurkumin je značajno snizio brzinu pulsnog vala ($p<0,001$), povećao serumske koncentracije adiponektina (antiinflamatorrni) i snizio koncentracije leptina (proinflamatorni). Šestomjesečna suplementacija kurkuminom

smanjila je aterogeni rizik u populaciji koja boluje od šećerne bolesti tipa 2 te je pomogla u popravljanju metaboličkog profila ove visoko rizične populacije (Chuengsamarn i sur., 2014).

Metabolički sindrom. U Tehranu su Panahi i suradnici proveli studiju o utjecaju kurkuminodida (s pojačanom bioraspoloživosti) na koncentracije lipida u krvi u pacijenta s metaboličkim sindromom. Pacijenti s dijagnosticiranim metaboličkim sindromom prema kriterijima NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*) u dobi 25-75 godina sudjelovali su u studiji. Kriteriji za isključivanje: trudnoća ili laktacija, nesuradljivost, sudjelovanje u kokominantnom istraživanju, hipersenzitivnost na istraživanu tvar, prisutnost malignih bolesti ili nemogućnost ostvarivanja informativnog pristanka. Studija je dizajnirana kao dvostrukoslijepa, placebo kontrolirana, s paralelnim skupinama. Pacijenti su uz standardu terapiju za metabolički sindrom (farmakološke i nefarmakološke mjere) dobili ili placebo (n=58, 8 odustalo) ili kurkuminoide (n=59, 9 odustalo) kroz 8 tjedana. Farmakoterapija za metabolički sindrom uključivala je antihiperlipemike, antihipertenzive i oralne hipoglikemike. Doza kurkuminoida iznosila je 1000 mg dnevno (500 mg b.i.d). Kako bi se povećala biorapoloživost, kurkuminoidi su primjenjivani uz piperin (BioPerine®) u omjeru 100:1 (10 mg dnevno). U studiji je korišten C3 Complex® koji sadrži 95% kurkuminoida, od čega je 70% kurkumina. Placebo kapsule (500 mg) su bile istog izgleda, a sadržavale su laktozu i 5 mg BioPerinea®. Serumske koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a (*low-density lipoprotein*), HDL-a (*high-density lipoprotein*), triglicerida, sdLDL-a (*small dense low-density lipoprotein*), lipoproteina i ne-HDL-a (non-HDL) određivane su u početku i na kraju studije. Kurkuminoidi su smanjili serumski LDL-a, ne-HDL-a, ukupni kolesteroli, trigliceride i lipoproteine te su povećali razinu HDL-a. Promjene u serumskom sdLDL-u su bile usporedive među skupinama. Definirani nedostaci studije su mjerenje jedino lipidnih parametara, korištenje statina koji poboljšavaju lipidni status te kratko trajanje ispitivanja. Potrebno je provesti studije s dugoročnim učinkom kurkuminoida te pratiti lipidne i nelipidne parametre u pacijenta s metaboličkim sindromom. (Panahi i sur., 2014).

Post-hoc analiza ove randomizirane, kontrolirane studije provedena je 2016. godine. Ispitanici koji su zadovoljili kriterije randomizirani su na terapiju kurkuminom (dnevna doza 1 g) ili placebom kroz osam tjedana. U istraživanju je sudjelovalo 117 pacijenata s dijagnosticiranim metaboličkim sindromom, u kurkuminskoj skupini 59 i u placebo skupini 58. Analize unutar skupine pokazale su značajno smanjenje u serumskim koncentracijama TNF-α, IL-6, TGF-ß i

MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) nakon suplementacije kurkuminom (p<0,001). U placebo skupini, serumske koncentracije TGF-ß su bile snižene (p=0,003), ali koncentracije IL-6 (p=0,735), TNF-α (p=0,138) i MCP-1 (p=0,832) su ostale nepromijenjene do kraja studije. U odnosu na placebo, u kurkuminskoj skupini uočeno je značajno smanjenje serumskih koncentracija TNF-α, IL-6, TGF-ß i MCP-1 (p<0,001). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da suplementacija kurkuminom može značajno smanjiti koncentracije proupalnih citokina u osoba s metaboličkim sindromom (Panahi i sur.,2016).

Provedena je i *post-hoc* analiza randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije o učinku kurkumina na cirkulirajući adiponektin i leptin u pacijenata s metaboličkim sindromom. Pacijenti s metaboličkim sindromom su randomizirani na terapiju kurkuminom (n=59, 1000 mg dnevno) ili placebom (n=58) kroz osam tjedana. Serumske koncentracije adiponektina i leptina su određivane prije i nakon terapijske intevencije. Nakon osmotjedne suplementacije kurkuminom uočeno je značajano povećanje serumskih adiponektina (p<0,001) i redukcija u serumskom liptinu (p<0,001). Meta analiza je pokazala da suplementacija kurkuminom može povećati koncentraciju adiponektina za 76,78% i smanjiti koncentraciju leptina za 26,49%. Rezultati su potvrdili da kurkumin može poboljšati koncentraciju adiponektina (kardioprotektivni) i leptina (vezan uz inzulinsku rezistenciju) u osoba s metaboličkim sindromom (Panahi i sur., 2016).

U Iranu je provedena studija s ciljem utvrđivanja učinkovitosti suplementacije s biološki rasopoloživim kurkuminoidima na oksidacijski stres i upalu u osoba s metaboličkim sindromom. Drugi cilj bio je provesti meta analizu podataka svih randomiziranih kontroliranih studija da bi se procijenio učinak kurkuminoida na plazmatske koncentracije C-reaktivnog proteina. U istraživanju je sudjelovalo 117 pacijenata. Kriteriji za uključivanje bili su dijagnoza metaboličkog sindroma prema NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) i odsutnost antihiperlipemičkih lijekova u terapiji. Kriteriji za isključivanje su bili sljedeći: trudnoća ili laktacija, nesuradljivost, sudjelovanje u kokominantnom istraživanju, hipersenzitivnost na istraživanu tvar, prisutnost malignih bolesti ili nemogućnost pribavljanja informativnog pristanka. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa (faza III), kontrolirana, s dizajnom paralelnih skupina. Pacijentima su randomizirano dodijeljeni kurkuminoidi (n=59, odustalo 9 ispitanika) ili placebo (n=58, odustalo 8 ispitanika) kroz 8 tjedana. Kurkuminoidi su korišteni u dnevnoj dozi od 1 g te su kosuplementirani s pipierinom (10 mg/dnevno) zbog poboljšanja bioraspoloživosti. Korišten

je C3 Complex® s dodatkom 5 mg piperina (BioPerine®) svakoj kapsuli od 500 mg. C3 Complex® sadrži tri glavna kurkuminoida u patentiranom omjeru. Serumske aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD) i koncentracije malondialdehida (MDA) i C-reaktivnog proteina (CRP) su određene na početku i na kraju studije. Zbog važnosti CRP-a kao faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, napravljena je meta analiza kliničkih studija metodom randomskih učinaka da bi se procijenio cjelokupni učinak terapije kurkuminoidima na koncentracije C reaktivnog proteina. Suplementacija kurkuminoidi-piperin kombinacijom značajno je poboljšala serumske aktivnosti SOD-a ($p<0,001$) i smanjila MDA ($p<0,001$) i CRP ($p<0,001$) koncentracije uspoređujući s placebom. Kvatitativna sinteza podataka pokazala je značajan učinak kurkuminoida vs. placeba u redukciji koncentracije cirkulirajućeg CRP-a. Kratkotrajna suplementacija s kurkuminoidi-piperin kombinacijom značajno je poboljšala oksidacijski i upalni status u osoba s metaboličkim sindromom. S obzirom na postojeće dokaze, kurkuminoidi bi mogli biti predloženi kao učinkovita sredstva za primjenu kod metaboličkog sindroma (Panahi i sur., 2015).

U Italiji je provedena randomizirana, kontrolirana klinička studija čiji je cilj bio procijeniti toleranciju i učinkovitost kurkumina u pretilih osoba kojima je dijagnosticiran metabolički sindrom prema NCEP-ATP III kriterijima. Osobe (n=127) koje su sudjelovale u ispitivanju su prvotno podvrgnute promjenama životnog stila (dijeta, tjelovježba) kroz 30 dana. Oni koji su u tom razdoblju izgubili manje od 2% tjelesne mase, uključeni su dalje u studiju. Taj je kriterij ispunilo 44 pacijenta (18-70 godina, indeks tjelesne mase 25-29,9 kg/m^2) te su oni randomizirani u dvije skupine. Prva skupina je, uz nastavak tjelovježbe i dijete, dobivala kurkumin u kompleksu sa fosfatidilserinom u liposomima, a druga skupina sam fosfatidil serin kroz sljedećih trideset dana. Kao kurkuminska suplementacija koristio se Homair®, u dnevnoj doza od 800 mg. Homair® je kurkumin ekstrakt koji sdrži 95% kurkumina, u kompleksu sa fosfolipidima iz suncokreta (20% fosfatidiserina) i 8 mg piperina. Fosfatidilserin je primjenjivan u dnevnoj dozi od 400 mg (Nebros®). Ishodi koji se se pratili bila su antropološka mjerenja i sastav tijela. Suplementacijom kurkumina povećan je gubitak mase s 1,88% na 4,91% te smanjene tjelesne masti (od 0,7 na 8,43%), opseg struka (od 2,36 na 4,14%) opsega bokova (od 0,74 na 2,51%) i indeksa tjelesne mase (od 2,1 na 6,43%) ($p<0,01$). Fosfatidilserin nije pokazao statistički značajan učinak. Nije bilo odustajanja od istraživanja zbog dobre podnošljivosti. Iako tek preliminarni, rezultati su ukazali da je bioraspoloživ oblik kurkumina dobro podnošljiv i može pozitivno utjecati na kontrolu tjelesne težine u pretilih osoba (DiPierro i sur., 2015).

U Tajvanu je provedena randomizirana, dvostuko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija koja je istraživala učinak kurkumina na tjelesnu masu, glukozu i lipidni profil u osoba s metaboličkim sindromom (prema NCEP-ATPII). Studija je trajala 12 tjedana, a sudjelovalo je 65 ispitanika. Randomizacija je napravljena u dvije skupine: 33 je randomizirano na terapiju kurkuminom, a 32 na placebo. U istraživanju se koristila dnevna doza kurkumina od 1890 mg, odnosno tri kapsule od 630 mg tri puta dnevno (prije svakog glavnog obroka). Nakon 12 tjedana, koncentracije HDL-a (*high-density lipoprotein*) su značajno porasle od 40,96±8,59 na 43,76±2,79 mg/dL ($p<0,05$), a koncentracije LDL-a (*low-density liporotein*) su se značajno smanjile (120,55±36,81 na 106,51±25,02 mg/dL, $p<0,05$). Učinak smanjenja triglicerida tj. redukcija od 65 mg/dL je također opažena. U subgrupnim analizama, suplementacija kurkuminom pokazala je da može imati učinak redukcije kolesterola u muških pacijenata, a povećavanje HDL-a u ženskih pacijenata, što oboje dovodi do samnjenja omjera ukupni-kolesterol/HDL. Iako je doza od 1890 mg dnevno kroz dvanaest tjedana povezana sa smanjenjem lipida, nije bilo poboljšanja po pitanju tjelesne mase i homeostaze glukoze. Pokazalo se da primjena kurkumina može povoljno utjecati na parametare povezane s kolesterolom, posebno u osoba s metaboličkim sindromom. Ograničenja ove studije jesu mali broj ispitanika i kratko vrijeme trajanja studije (Yang i sur., 2014).

Dvostruko slijepo, randomizirano kliničko istraživanje provedeno je u svrhu određivanja učinka kurkume i crnog kima na metabolički sindrom. U istraživanju je sudjelovalo 250 prividno zdravih muškaraca. Svima je dijagnosticiran metabolički sindrom. Imali su opseg struka veći je od 90 cm, predijabetes, dislipidemiju ili prehipertenziju, no još nisu uzimali nikakvu farmakoterapiju. Ispitanici su nasumično podijeljeni u četiri skupine, od kojih je svaka skupina imala drugačiju terapiju kroz osam tjedana. Prva skupina je uzimala kapsule s prašak crnog kima (500 mg, tri put dnevno, 1,5 g ukupni dnevni unos), druga skupina je uzimala prašak kurkume u kapsulama (800 mg, 3 put dnevno, 2,4 g dnevno ukupno), treća kombinaciju kurukume i crnog kima (500 mg + 300 mg, 3 put dnevno, 1,5 g kurkume i 900 mg crnog kima ukupno dnevno), a četvrta placebo (500 mg mahuna indijskog trputca (*Plantago ovata*) u kapsulama. Svim ispitanicima je savjetovano promijeniti životni stil. Praćeni su: indeks tjelesne mase, opseg struka, opseg bokova, postotak tjelesne masti, krvni talk, lipidni profil (HDL, LDL, trigliceridi, ukupni kolesterol), glukoza u krvi natašte i C-reaktivni protein (CRP). U četvrtom tjednu su pojedinačno uzimani crni kim i kurkuma pokazali učinak na indeks tjelesne mase, opseg struka i postotak tjelesne masti. Kombinacija je pokazala poboljšanje svih parametra osim HDL kolesterola. U osmom tjednu, u odnosu na

placebo, crni kim je snizio lipide i glukozu u krvi natašte, dok je kurkuma snizila LDL i CRP. Kombinacija kurkume i crnog kima pokazala je poboljšanje svih parametara. Tako se u usporedbi s placebom snizio postotak masnog tkiva, glukoza u krvi natašte, trigliceridi, LDL i CRP te je narasla vrijednost HDL-a. Kombinacija kurkume i crnog kima pokazala se učinkovitom u osoba s metaboličkim sindromom, uz promjenu životnih navika. (Amin i sur.,2015)

Utjecaj suplementa *Kepar* (Rikera, Italija) na metabolički sindrom promatran je u jednoj pilot studiji. Suplemet sadrži ekstrakte vrsta *Curcuma longa*, *Sylibum marianum*, *Commiphora wightii*, klorogensku kiselinu i inulin. U studiji je sudjelovao 78 osoba s dijagnosticiranim metaboličkim sindromom (45 M, 33 Ž, dob 62±9 godina). *Kepar* u dozi od 2 tablete dnevno (160 mg kurkuma, 102 mg sikavica, 24 mg *C. wightii*, 14 mg klorogenska kiselina, 2,5 mg inulin) ispitanici su uzimali kroz 4 mjeseca, uz postojeću farmakoterapiju (antihipertenzivi, hipoglikemici, antihiperlipemici). Antropometrijska mjerenja (indeks tjelesne mase, tjelesna masa, opseg struka), razine lipida i glukoze u plazmi te oksidacijski stres su mjereni na početku i nakon četiri mjeseca. Na kraju studije smanjila se tjelesna masa, indeks tjelesne mase i opseg struka te glukoza u krvi natašte i ukupni kolesterol. U ostalim parametrima (glikirani hemoglobin, trigliceridi, LDL) i oksidacijskom stresu nije bilo značajnijih promjena. Nakon 4 mjeseca suplementacije *Kepar* je polučio pozitivne učinke u osoba s metaboličkim sindromom, međutim, potrebne su opsežnije i dugotrajnije studije koje bi potvrdile dobivene preliminarne rezultate (Patti i sur., 2015)

Dislipidemija. U Iranu je provdena randomizirana, dvostruko slijepa, križna studija u kojoj je sudjelovalo 30 pretilih pacijenata u dobi od 18 do 65 godina. Cilj studije bio je istražiti hipolipemičku aktivnost kurkumina u pretilih osoba. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine, kontrolnu i kurkuminsku te su uzimali pripadajuću suplementaciju trideset dana. Nakon toga je slijedio period stanke (*washout*) od dva tjedna te potom drugi režim kroz sljedećih trideset dana. Kurkumin korišten u studiji bio je C3 Complex® u dozi od 1 g dnevno (dvije kapsule od 500 mg) uz dodatak 5 mg BioPerinea® (piperin). Kao placebo korištene su kapsule iste veličine i oblika, a sadržavale su 5 mg piperina. Serumske koncentracije ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL-a, HDL-a, antropometrijska mjerenja i hs-CRP (*high sensitive CRP*) su mjereni prije i nakon svakog tretmana. Antropometrijska mjerenja (masa, indeks tjelesne mase, opseg struka, opseg bokova, opseg podlaktice i tjelesne masti) su ostala nepromijenjena do kraja ispitivanja ($p>0,05$). Parametri lipidnog profila, serumski trigliceridi

su bili značajno smanjenji nakon suplementacije kurkuminom (p=0,009). No, kurkuminoidi nisu utjecali na serumske koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i hs-CRP-a (p>0,05). Zaključak ovog ispitivanja je da suplementacija kurkuminom (1 g dnevno kroz 30 dana) vodi do značajnog smanjenja serumskih koncentracija triglicerida, ali nema učinka na druge lipidne parametre i antropometrijske vrijednosti (Mohammadi i sur., 2013).

Akutni infarkt miokarda. Animalni modeli su pokazali kardioprotektivni učinak kurkuminoida odnosno smanjenje proinflamatronih citokina tijekom operacije aortokoronarne premosnice (*Coronary artery bypass grafting*, CABG), te se time smanjila i pojavnost kardiomiocitne apoptoze nakon ishemijske/reperfuzijske ozljede. Wongcharoen i suradnici proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju da bi utvrdili mogu li kurkuminoidi prevenirati infarkt miokarda u usporedbi s placebom. Pacijenti kojima je zakazana operacija aortokoronarne premosnice su sudjelovali u studiji. Njih 60 randomizirano je u kontrolnu (placebo) skupinu, a 61 u ispitivanu (kurkuminsku) skupinu. U studiji su korištene kapsule s 250 mg kurkuminoida s omjerom između kurkumina, demetoksikurkumina i bisdemetoksikurkumina 1:0,6:0,3. Uz standardnu terapiju, ispitanici u kurkuminskoj skupini uzimali su dnevno četiri puta po 1 kapsulu (dnevna doza od 4 g). Početak terapije kurkuminoidima bio je tri dana prije zakazane operacije i nastavio se do 5 dana nakon operacije. Primarno promatrani ishod terapije bio je incidencija bolničkog infarkta miokarada, a sekundarni ishod bio je učinak kurkuminoida na C-reaktivni protein, plazmatski malondialdehid i N-terminal pro-B natriuretski peptidi. Početne vrijednosti nisu se značajno razlikovale među skupinama. Srednja dob pacijenta bila je 61±9 godina. *On-pump CABG* (uz izvantjelesni krvotok) operacija provedena je u 51,2% pacijenata. Učestalost infarkta miokarda smanjila se s 30% u placebo skupini na 13,1% u kurkuminskoj skupini (p=0,038). Većina slučajeva infarkta miokarda bila je ne-Q val infarkt mioakrda (*non-Q-wave myocardial infraction*). *On-pump CABG* povezana je sa značajno većom učestalosti infarkta miokarda u usporedbi sa *off-pump CABG* (bez izvantjelesnog krvotoka) (35,5%, 22 od 62 vs. 6,8%, 4 od 59). Od ukupno 121 pacijenta, 57 se podvrgnulo echokardiografiji mjesec dana nakon operacije. Učestalost postoperativne disfunkcije lijevog ventrukula bila je značajno veća u placebo grupi nego u onoj koja je primala kurkumin (25,9%, 7 od 27 vs 3,3%, 1 od 30). Postoperativni CRP, plazmatski malondialdehid i N-terminal pro-B natriuretski peptidi su također bili niži u usporedbi s placebom. Zaključak studije je da kurkuminoidi značajno smanjuju infarkt miokarda povezan s operacijom aortnokoronarne premosnice te da antioksidativna i protuupalna svojstva kurkuminoida mogu biti zaslužna za kardioprotektivni

učinak. Potrebne su studije s većim brojem ispitanika da se ovi rezultati potvrde, jer je dugoročni učinak kurkuminoida nakon operacije aortnokoronarne premosnice još nepoznat (Wongcharoen i sur., 2012).

Beta talasemija. U Tajlandu je provedena studija s ciljem ispitvanja učinka kurkuminske suplementacije kroz dvanaest mjeseci na hematološki profil, oksidacijski stres i antioksidacijske parametre u pacijenata s ß talasemijom (Hemoglobin E). Sudjelovao je dvadeset i jedan pacijent (7 M, 14 Ž) s ß talasemijom (Hb E). Pacijenti su bili heterozigoti za ß talasemiju i Hb E, nisu bili na tranfuziji te je njih četvero bilo na splenektomiji. Dob pacijenata bila je od 15 do 45 godina, a koncentracija hemoglobina 60 do 80 g/L. Kontrolna skupina bili su zdravi volonteri, njih dvadeset šest (9 M, 17 Ž) u dobi od 20 do 45 godina, s normalnim hemoglobinom (Hb A i A_2) i koncentacijama hemoglobina od 120 do 150 g/L. Svaki je pacijent dnevno uzimao dvije kapsule od 250 mg kurkuminoida (ukupno 500 mg dnevno) kroz 12 mjeseci. Krvni uzorci su sakupljani svaka dva mjeseca tijekom terapije i tri mjeseca nakon završetka. U krvi su se određivali hematološki parametri, malonildialdehid (MDA), superoksid dismutaza (SOD), glutation peroksidaza (GSH-Px), reducirani glutation (GSH) u crvenim krvnim stanicama i željezo koje nije vezano za transferin (*non-transferrin bound iron*, NTBI) u serumu. Povećan oksidacijski stres u pacijenta s ß talasemijom (Hb E) ispoljava se u vidu povišenih koncentracija MDA-a, SOD-a, GSH-Pxa u eritrocitima, serumskim NTBI i manjom koncentracijom GSH u eritrocitima, a kurkuminoidi su uzrokovali poboljšanje kod svih. Nije bilo značajnih utjecaja na hematološke parametre. Tri mjeseca nakon prestanka terapije kurkuminoidima, parametri su se vratili na početne vrijednosti. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da bi se kurkuminodi mogli koristiti za ublaživanje oksidacijskog stresa u pacijenata s ß talasemijom/Hb E (Kalpravidh i sur., 2010).

4.1.10. Učinak kurkuminoida na šećernu bolest

U Kini je provedena studija o učinku kurkumina na smanjenje serumskih vrijednosti adipociti- masno-kiselinskog vezujućeg proteina (*adipocyte-fatty acid binding protein*, A-FABP). Istražen je i učinak tog smanjenja na regulaciju glukoze. U studiji je sudjelovalo 100 pacijenata iz prijašnje studije o učinku kurkuminoida na dijabetes tip 2 tijekom tromjesečne intervencije. Placebo je uzimalo 50 pacijenata, a ostali kurkumin u dnevnoj dozi od 300 mg (dva puta po 150 mg). Mjerile su se koncentracije serumskog A-FABP, oksidacijski stres i upalni biomarkeri. Suplementacija kurkuminom je dovela do značajnog smanjenja u

serumskim koncentracijama A-FABP, C-reaktivnog proteina (CRP), TNF-α i IL-6. Nadalje, značajno su porasle aktivnosti serumske superoksid dismutaze (SOD). Promjene u serumskim koncentracijama A-FABP pokazale su pozitivnu korelaciju s promjenama koncentracije glukoze, slobodnih masnih kiselina i CRP-a u pacijenata suplementiranih kurkuminom. Daljnje analize pokazale su da je A-FABP nezavisan pokazatelj koncentracija slobodnih masnih kiselina, SOD-a i CRP-a. Ovi rezultati su ukazali na potencijalni antidijabetički učinak kurkumina zbog redukcije serumskih koncentracija A-FABP koja je povezana a poboljšanim metaboličkim parametrima u šećernoj bolesti tipa 2 (Na i sur., 2014).

U Indiji je provedena studija o potencijalnom povoljnom učinku kurkumina kao inhibitora P-glikoproteina (P-gp) koji bi imao povoljan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku gliburida i koji bi utjecao na sniženje lipida u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Gliburid, derivat sulfonilureje, je P-gp supstrat zbog čega ima smanjenu bioraspoloživost. Ta otvorena, randomizirana studija provedena je u 11 dana na osam pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2 koji su na terapiji s gliburidom (*Dionel* 5 mg). Bili su u dobi 32-38 godina, prosječne visine 170 cm, 71 kg i indeksa tjelesne mase 24,5 kg/m^2. Ispitanici nisu uzimali druge lijekove osim gliburida te nisu imali hiperlipidemiju i hipertenziju. Suplementacija kurkuminom vršena je kroz deset dana u jednom dnevnom doziranju (475 mg po kapsuli, jednom dnevno). U prvom danu studije, nakon administracije gliburida, uzorci krvi uzeti su u različitim vremenskim intervalima u rasponu od 0,5 do 24 sata. Uzorkovanje krvi ponovljeno je i u jedanaestom danu studije, nakon završetka terapije kurkuminom u prethodnih deset dana. U drugom satu došlo je do promjena u koncentracijama gliburida, C_{max} je bio nepromijenjen, razine glukoze smanjenje, AUC (*area under the curve*) povećana te nijedan pacijent nije pao u hipoglikemiju. LDL, VLDL (*very low density lipoprotein*) i trigliceridi su bili značajno sniženi, a HDL povećan. Rezultati su ukazali da koadministracija kurkumina s gliburidom može pridonijeti postizanju bolje kontrole glikemije te sniženju lipida (Neerati i sur., 2014).

U Kini je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija o učinku kurkuminoida u dijabetičara. U istraživanju su sudjelovali pretili pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 (indeks tjelesne mase ≥24,0, glukoza natašte ≥ 7,0 mmol/L, postprandijalna glukoza ≥ 11,1 mmol/L) koji su najmanje šest mjeseci na optimalnoj terapiji. Svi su pacijenti uzimali oralne antidijabetike ili inzulin, a neki i antihipertenzive i hipolipemike. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine. Jedna je skupina uz standardnu terapiju uzimala kurkuminoide, a druga placebo. U ispitivanju je korištena smjesa kurkuminoida u dozi do 300 mg dnevno

kroz tri mjeseca. Ispitanici su uzimali dva puta dnevno po jednu kapsulu od 150 mg, pola sata nakon doručka i pola sata nakon večere. Kao placebo korištene su kapsule istog izgleda koje su sadržavale 150 mg škroba. Mjerena je tjelesna težina, glikozilirani hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), glukoza u krvi natašte, slobodne masne kiseline, lipidi i lipoproteinska lipaza. Ispitivanje je završilo 100 pacijenata, po 50 u svakoj skupini. Suplementacija kurkuminoidima dovela je do značajnog smanjenja glukoze u krvi natašte ($p<0,01$), HbA_{1c} ($p=0,031$) i indeksa inzulinske rezinstencije (*HOMA-IR*) ($p<0,01$). Kurkuminoidi su također značajno smanjili ukupne slobodne masne kiseline u serumu ($p<0,01$), trigliceride ($p=0,018$) i doveli do porasta aktivnosti lipoproteinske lipaze ($p<0,01$). Iako su rezultati ukazali na antidijabetički učinak kurkumina, potrebne su dugotrajnije studije u kojima bi se pratili svi navedeni parametri (Na i sur., 2013).

U Indiji, u Ayurvedskoj bolnici provedeno je randomizirano *case control* istraživanje s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti poliherbalne formulacije *G-400* kao terapije za šećernu bolest tipa 2. Sastav formualcije je sljedeći: 30% *Salacia oblonga*, 10% *Tinospora cordifolia*, 10% *Emblica officinalis*, 10% *Curcuma longa* i 40% *Gymnema sylvestre*. U studiji je sudjelovalo 89 (50 M i 39 Ž) pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i 50 zdravih dobrovoljaca u dobi 35-60 godina. Kriteriji za uključivanje pacijenata su dijagnoza bolesti prema WHO kriterijima, prisutnost farmakoterapije i vrijednosti glukoze u krvi natašte veći od 140 mg/dL. Kriteriji za isključivanje su bili: glikirani hemoglobin A1c > 9,2%, renalne, jetrene ili srčane bolesti, rak, zloubotreba droge ili alkohola, teška hipokalcemija, anemija, hemoglobinopatija, trudnoća i dojenje. Pacijenti su uzimali 1000 mg dnevno *G-400* formulacije kroz 8 tjedana, a dan im je i naputak o prehrani. Glukoza u krvi natašte i postprandijalna glukoza nakon 8 tjedana su vidno smanjene. Uočeno je i poboljšanje u glikiranom hemoglobinu, kolesterolu, HDL-u, LDL-u i trigliceridima u pacijenta koji su uzimali *G-400*. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja kurkume u ovom preparatu je aktivacija peroksisom proliferator-aktiviranog receptora gama *(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma,* PPAR-γ*)*, poboljšavanje inzulinske rezinstencije mehanizmom tiazolidindiona. Kratkotrajna suplementacija s *G-400* pokazala je smanjenje hiperglikemije i hipolipemičko djelovanje u dijabetičara. No, potrebne su daljnje studije da se utvrdi dugoročni učinak u većoj populaciji (Kurian i sur., 2014).

Na Tajlandu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na odgodu razvoja šećerne bolesti tipa 2 u predijabetičkoj populaciji. U ispitivanju je sudjelovalo 240 pacijenata, u dobi ≥35 godina s

dijagnosticiranim predijabetesom. Prije početka suplementacije, pacijenti su educirani o pravilnoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti. Randomizacija je izvršena u dvije skupine, jedna je skupina kao terapiju uzimala kurkumin, a druga placebo kapsule kroz devet mjeseci. Svaki je pacijent uzimao šest kapsula kurkuminoida ili placeba dnevno (tri kapsule, dva puta dnevno). Svaka kurkuminska kapsula sadržavala je 250 mg kurkuminoida. Za procjenu progresije u bolest, promjene u funkciji beta stanica (*homeostasis model assesment* [HOMA]-ß, C-peptid i proinzulin/inzulin), inzulinska rezistencija (HOMA-IR), prtuupalni citokini (adiponektin) i drugi parametri su određivani na početku te nakon 3, 6 i 9 mjeseci tijekom trajanja suplementacije. Nakon devet mjeseci terapije, bolest je dijagnosticirana u 16,4% ispitanika placebo skupine, dok pojave bolesti u kurkuminskoj skupini nije bilo. U toj su skupini uočene i bolje funkcije beta stanica s većim HOMA-ß (61,58±48,72, P<0,01) i manjim C-peptidom (1,7 vs 2,17; p<0,05), smanjenje inzulinske rezistencije (HOMA-IR 3,22 vs. 4,04, p<0,001) te viši adiponektin (22,46 vs. 18,45; p<0,05) u usporedbi s placebom. Rezultati ove studije ukazuali su na povoljan učinak u predijabetičkih pacijenta u vidu poboljšavanja funkcija beta stanica i odgađanja šećerne bolesti tipa 2 (Chuengsamarn i sur., 2012).

Mikroangiopaija i retinopatija. Godine 2012. provedeno je istraživanje o učinku kurkumina na diabetičku mikroangiopatiju i retinopatiju u 38 dijabetičkih pacijenata. Dijabetes je dijagnosticiran barem pet godina prije uključenja u ispitivanje te su svi uključeni imali znakove retinalnog edema i periferne mikroangiopatije. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, jedna je skupina uzimala standarnu terapiju za navedeno stanje (kontrolna), a druga standarnu terapiju uz suplementaciju kurkuminom. Meriva® je uzimana u dozi od dvije tablete dnevno (1000 mg Merive, odnosno 200 mg kurkumina dnevno) kroz minimalno četiri tjedna. Svi ispitanici su završili ispitivanje, te je uočena dobra podnošljivost suplementacije. U četiri tjedna, mikrocirkulacija i kliničke procjene ukazali su na poboljšanje mikroangiopatije. U perifernoj mikroangiopatiji kod kurkuminske skupine uočeno i smanjenje perifernog edema (p<0,05). Retinalni protok je također bio poboljšan u kurkuminskoj skupini. Evaluacija retinalnog edema (prema Steigerwaltovoj skali) je pokazala poboljšanje povezano s vizualnom oštrinom (Snellen skala) (Steigerwalt i sur., 2012).

Appendino i suradnici su proveli studiju o učinku kurkumina na poboljšanje dijabetičke mikroangiopatije u pacijenata kojima je dijagnosticirana najmanje pet godina, a ne primaju inzulinsku terapiju. U ispitivanju je korištena Meriva® u dozi o dvije tablete dnevno (1 g Merive® dnevno) kod 25 dijabetičkih pacijenata kroz četiri tjedna. Kontrolna skupina

pacijenata uzimala je najbolju moguću terapiji za ovaj tip bolesti. Svi su ispitanici u terapijskoj i kontrolnoj skupini prošli kontrolni nadzor. Nakon tretmana kurkuminom dobre podnošljivosti, u terapijskoj skupini došlo je do dijagnostičkim poboljšanja u mikroangiopatiji, smanjenja edema i poboljšanja u venama i arterijama ($p<0,05$). Prema očekivanjima, PO_2 je narastao u četiri tjedna ($p<0,05$) jer je poboljšana difuzija kisika kroz kožu zbog smanjenja edema. No, potrebna su daljnja ispitvanja da se potvrde učinci kurkumina na mikrocirkulaciju i edem (Appendino i sur., 2011).

Dijabetička nefropatija. Eksperimentalna istraživanja ukazala su na pozitivni učinak kurkume kod dijabetičke nefropatije koji ostvaruje kroz supresiju na transformirajući čimbenik rasta ß (TGF-ß). TGF-ß i proteinurija mogu doprinjeti razvoju terminalne bubrežne bolesti. Cilj kliničke studije je bio istražiti učinak kurkume na serumske i urinarne koncentracije TGF-ß, IL-8 i TNF-α te proteinurije u pacijenata sa manifestnom dijabetičkom nefropatijom tipa 2. Istraživanje je dizajnirano kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, a provedno je na Shiraz sveučilištu medicinskih znanosti. U istraživanju je sudjelovalo 40 pacijenata s dijabetičkom nefropatijom, proteinurijom ≥500 mg dnevno, koji imaju normalnu bubrežnu funkciju te kontroliraju krvni tlak inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Pacijenti su randomizirani u kontrolnu (n=20) i istraživačku skupinu (n=20). Svaki je pacijent u istraživačkoj skupini dobivao jednu kapsulu kurkume sa svakim obrokom, ukupno tri kapsule dnevno kroz dva mjeseca. Jedna kapsula sadržavala je 500 mg kurkume, od čega 22,1 mg kurkumina. Podanak kurkume nabavljen je na indijskom tržištu, a kapsuliran je na Sveučilištu medicinskih znanosti Shiraz. Ispitanici u kontrolnoj skupini dobivali su placebo kapsule istim režimom. Placebo kapsule bile su iste veličine i boje te su sadržavale škrob. Serumske razine TGF-ß, IL-8 i urinarne proteinske ekskrecije značajno su snižene uspoređujući vrijednosti prije i poslije suplementacije kurkumom. Nuspojave vezane uz suplementaciju kurkumom nisu opažene. Zaključak studije jest da kratkotrajna suplementacija kurkumom može umanjiti proteinuriju, TGF-ß i IL-8 u pacijenata sa manifestnom dijabetičkom nefropatijom tipa 2. Kurkuma se pokazala kao sigurna adjuvantna terapija u ispitanih pacijenata, a može se koristiti i uonih koji imaju slabo kontroliran dijabetes (Khajehdehi i sur., 2011).

4.1.11. Učinak kurkuminoida na gastrointestinalni sustav

Sindrom iritabilnog crijeva. Dijelomično slijepo ispitivanje o učinku kurkumina na sindrom iritabilnog crijeva provedeno je na 207 pacijenata. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: jedna je uzimala 72 mg (1 tableta), a druga 144 mg (2 tablete) standardiziranog ekstrakta kurkume. Nisu dani podaci o ekstracijskom otapalu i postupku standardizacije. Unos kurkume rezultirao je značajnom redukcijom (u usporedbi s početnim vrijednostima) prevalencije sindroma iritabilnog crijeva, 53% u prvoj i 60% u drugoj skupini ($p<0,001$). Uočeno je i značajno smanjenje boli i nelagode (22% u prvoj, 25% u drugoj skupini). Poboljšana je i kvaliteta života, međutim, nije bilo značajnijih razlika između skupina. Nedostatak studije je izostanak placebo skupine (www.ema.europa.eu).

Ulcerozni kolitis. Cochrane pregled o korištenju kurkumina za remisiju ulceroznog kolitisa obuhvaćeno je jednim randomiziranim istraživanjem s 89 sudionika. Svi su se bolesnici liječili sulfasalazinom ili mesalaminom (5-aminosalicilna kiselina). U skupini koja je dodatno primala kurkumin manje je bolesnika imalo relaps u šest mjeseci, u usporedbi s bolesnicima koji su dodatno primali placebo. No, taj rezultat nije bio statistički značajan. Bolesnici u kurkuminskoj skupini imali su značajno niži endoskopski i indeks aktivnosti bolesti u šest mjeseci nego bolesnici u placebo skupini. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Ukupno je prijavljeno devet blagih nuspojava u sedam bolesnika, a to je bio osjećaj napetosti u trbuhu, mučnina, kratkotrajno povećanje krvnog tlaka i kratkotrajno povećanje broja stolica. Rezultati ovog sustavnog pregleda ukazali su na kurkumin kao moguće sigurno i učinkovito sredstvo za održavanje remisije kod ulceroznog kolitisa kada se daje kao dodatna terapija uz mesalamin ili sulfasalazin, što još moraju potvrditi daljnja istraživanja (www.cochrane.org).

Randomizirana dvostruko slijepa, pilot studija o učinku kurkuminske klizme na ulcerozni kolitis provedena je u Indiji. U studiji su sudjelovali pacijenti s distalnim ulceroznim kolitisom blage do umjerene jačine (s manje od 25 cm). Pacijenti (n=45) su randomizirani u dvije skupine, primjenjena im je terapija s *NCB-02* (standardiziran ekstrak kurkume sa 72% kurkumina, 18,08% demetoksikurkumina i 9,42% bisdemetoksikurkumina) ili placebo klizma. Klizme su primjenjivane jednom dnevno prije spavanja, uz oralno uziman mesalamin u dozi 800 mg dva puta dnevno. Klizma je sadržavala 140 mg *NCB-02* u 20 mL vode. Od 23 pacijenata randomiziranih na *NCB-02*, 14 ih je završilo ispitivanje, dok je u placebo skupini 16 od 22 pacijenta završilo ispitivanje. Aktivnost ulceroznog kolitisa procjenjivana je sa

UCDAI upitnikom (*Ulecartive Colitis Diseases Activity Index*), pri čemu se promatralo više parametra. Primarni ishod bio je odgovor na bolest definiran kao redukcija u UCDAI upitniku u 3 točke tijekom 8 tjedana, a sekundarni ishodi bili su poboljšanja u endoskopskoj aktivnosti i remisija bolesti u 8 tjedana. Odgovor na terapiju 56,5% opažen je u *NCB-02* skupini u usporedbi sa 36,4% (p=0,175) u placebo skupini. U osmom tjednu, klinička remisija je uočena u 43,4% pacijenta u *NCB-02* skupini u usporedbi s 22,7% u placebo skupini (p=0,14). Endoskopsko poboljšanje je primjećeno u 52,2% pacijenata u *NCB-02* skupini, a u placebo 36,4% (p=0,29). Rezultati nisu statistički značajni. Po protokolskim analizima u skupini *NCB-02* opaženi su bolji rezulati u kliničkom odgovoru (92,9% vs. 50%, p=0,01), kliničkoj remisiji (71,4% vs. 31,3%, p=0,03) i poboljšanju endoskopije (85,7% vs. 50%, p=0,04). Potrebne su daljnje studije s većim brojem ispitanika za evaluaciju topičkog učinka kurkumina u ovoj bolesti (Singla i sur., 2014).

Kliničko ispitivanje sa tri medicinska centra (Izrael, Hong Kong, Cipar) provedeno je od 2011. do 2014.godine. U istraživanju je ispitivan učinak kurkumina na indukciju remisije u pacijenata sa aktivnim, blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom. Studija je dizajnirana kao multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Pedeset pacijenata koji su zadovoljili kriterije uključivanja sudjelovalo je u istraživanju. Pacijentima je ulcerozni kolitis definiran sa SCCAI upitnikom (*Simple clinical colitis activity index*), na terapiji su sa 5-aminosalicilnom kiselinom (5-ASA), no bolest i dalje nije u remisiji. Pacijenti su uz terapiju s 5-ASA (oralno, topikalno) randomizirani na kurkumin (n=26) ili placebo (n=24) kroz mjesec dana. Dnevna doza kurkumina iznosila je 1 g, a koristio se Cur-Cure® (95% čisti kurkumin). Date su tri kapsule, dva puta dnevno prije jela. Primarni ishod studije bio je postotak pacijenata u kliničkoj remisiji na kraju jedno mjesečnog tretmana (četvrti tjedan). Sekundarni ishod bio je kliničko i endoskopsko poboljšanje simptoma. Četrnaest pacijenata (53,8%) koji su uzimali kurkumin postiglo je kliničku remisiju u četvrtom tjednu u usporedbi placebo skupinom u kojoj ni jedan pacijent nije bio u remisiji (P=,01). Klinički odgovor (redukcija ≥ 3boda u SCCAI upitniku) je postignuta u sedamnaest pacijenata (65,3%) u kurkuminskoj skupini nasuprot tri pacijenta u placebo skupini (P<,001). Endoskopska remisija je uočena u osam od dvadeset dva pacijenta evaluiranih u kurkuminskoj skupini (38%), dok u placebo skupini nije uočena ni kod jednog pacijenta (P=,043). Neželjeni događaji bili su usporedivi između dviju skupina. Zaključak ovog istraživanja jest da je primjena kurkumina s 5-ASA daje bolje rezultate od 5-ASA uz placebo u induciranju kliničkog odgovora i endoskopske remisije u pacijenata s blagim do umjereno aktivnim

ulceroznim kolitisom. Kurkumin bi mogao biti sigurno i obećavajuće terapijsko sredstvo u liječenju ulceroznog kolitisa, ali su potrebne daljnje studije s većim brojem ispitanika da se potvrde učinci kurkumina (Lang i sur., 2015).

Ulcerozni kolitis i Chronova bolest u pedijatrijskih pacijenata. Studija podnošljivosti kurkumina u pedijatrijskih pacijenata oboljelih od Chronove bolesti ili ulceroznog kolitisa provedena je u Sjedinjenim Američkim Državama. U istraživanju su sudjelovali pedijatrijski pacijenti s blagim stanjem ili bolešću u remisiji definiranim prema upitnicima PCDAI < 30 (*Pediatric Chrons's Disease Activity Index*) ili PUCAI < 34 bodova (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*). Sudjelovalo je 11 pacijenata (7 dječaka, 4 djevojčice), prosječne dobi 14,6±2,3 godine (raspon 11-18godina). Svi su pacijenti dobivali kurkumin uz svoju standardnu terapiju. Od Chronove bolesti bolovalo je šestero pacijenata, a petero od ulceroznog kolitisa. Šestero pacijenata je kao terapiju uzimalo mesalamin, a petero anti-TNF biološku terapiju. Pacijenti su započeli s dozom kurkumina od 500 mg, dva puta dnevno kroz tri tjedna. Doza se nakon tri tjedna povećala na 1 g dva puta dnevno kroz sljedećih tri tjedna, te se zatim u šestom tjednu povećala na 2 g dva puta dnevno kroz još tri tjedna (*forced dose titration design*). Mjerila se aktivnost bolesti, koristeći PUCAI i PCDAI upitnike te su promatrane nuspojave sustavnim bodovanjem u tjednima 3, 6 i 9. Svi su pacijenti dobro podnosili kurkumin. Kod troje pacijenata uočeno je poboljšanje u bodovima PUCAI/PCDAI upitnika. Laboratorijski testovi su ostali u referentnim vrijednostima. Ova pilot studija ukazala je na biomedicinski potencijal kurkumina koji bi se mogao korisiti kao dodatna terapija za one pacijente koji žele kombinaciju konvencionalne i alternativne medicine (Suskind i sur., 2013).

Učinak na Helicobacter pylori. Cilj studije provedene u Tajlandu bio je istražiti učinak kurkume, odnosno kurkumina, na produkciju intrerleukina 8, IL-1ß, TNF-α i ciklogenazu 2 u gastričkoj mukozi u pacijentata s dijagnosticiranom *H. pylori*. U istraživanju je sudjelovalo 36 pacijenata od kojih je 17 randomizirano na terapiju kurkumom u trajanju od četiri tjedna, a 19 na trojnu terapiju u trajanju od tjedan dana (omeprazol 200 mg, amoksicilin 1 g, metronidazol 800 mg, svaki lijek uziman je dva put dnevno). Za suplementaciju kurkumom koristile su se tablete od 700 mg koje prosječno sadrže 40 mg kurkumina, a uzimane su tri puta dnevno. Gastričke biopsije napravljene su prije i nakon tretmana te su utvrđene koncentracije mRNA upalnih citokina sa semikvantitativnom polimeraznom lančanom reakcijom s reverznom transkripcijom (*semi-quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*).

Eradikacija pacijenata na trojnoj terapiji je bila značajno veća nego u pacijenta koji su dobivali kurkumin (15 od 19 tj. 78,9% vs. 1 od 17 tj. 5,9%). Razine IL-8 mRNA ekspresije kod trojne terapije su značajno snižene nakon tretmana, no promjene u razinama citokina nisu zapažene. To naglašava važnu ulogu IL-8 u infekciji bakterijom *H. pylori*. Smanjenje produkcije citokina nije uočeno u kurkuminskoj skupini. Svi pacijenti koji su kao terapiju dobivali prirodni pripravak primili su i trojnu terapiju nakon završetka studije. Istraživači su zaključili da sam kurkumin ima ograničen antibakterijski učinak na *H. pylori* i produkciju upalnih citokina. No, neke druge studije su pokazale da pacijenti pomoću kurkumina mogu olakšati simptome. Stoga je potrebno nastaviti istraživanje kako bi se mogli dati zadovoljavajući odgovori (Koosirirat i sur., 2010).

Peptički ulkus. Učinak kurkume na peptički ulkus proučavan u jednom nekontroliranom ispitivanju provedenom u Tajlandu. Skupina od 25 ispitanika primala je pet doza od 600 mg kurkume dnevno. Nakon dvanaest tjedana, 19 ispitanika uspješno je izlječeno (www.ema.europa.eu).

U Iranu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija s paralelnim skupinama čiji je cilj bo utvrditi učinkovitost adjuvantne terapije kurkuminom na eradikaciju *H. pylori* i smanjenje simptoma dispepsije u pacijenata s dijagnosticiranim peptičkim ulkusom. U istraživanju je sudjelovalo 60 pacijenata u dobi od 20 do 50 godina, s dijagnosticiranim peptičkim ulkusom i bakterijom *H. pylori*. Pacijenti su kao standardu terapiju za eradikaciju uzimali klaritromicin (500 mg), amoksicilin (1000 mg) i pantoprazol (40 mg). Randomizirano im je dodijeljena suplementacija kurkuminom (C3 complex®, 500 mg dnevno uz dodatak 5 mg piperina) ili placebo (mikrokistalinična celuloza uz dodatak 5 mg piperina). Jačina simptoma dispepsije je određena koristeći HKDI indeks (*Hong Kong dyspepsia index*). Eradikacija infekcije bakterijom *H. pyori* je određivana koristeći urea izdisajni testom (*urea brath test*, UBT) nakon četiri tjedna od završetka terapije. Rezultati su pokazali da je terapija kurkuminom povezana sa značajnim poboljšanjem simptoma dispepsije prema vrijednostima HKDI indeksa (promjene bodova -12,90±2,81 vs -9,60±3,39 u kurkuminskoj vs. placebo skupini, $p<0,001$). Broj ispitanika koju su izliječili dispepsiju tijekom terapije bio je značajno veći u kurkuminskoj (27,6%) nego u placebo skupini (6,7%) ($p=0,042$). Rezultati izdisajnog testa uree pokazali su jednaku vrijednost eradikacije (73,3%) u ispitivanim grupama. Ustanovljeno je da se dodatkom kurkumina standardnoj eradikacijskoj terapiji na siguran način olakšava dispepsija, ali nema utjecaja na *H. pylori*. Potrebne su

daljnje studije u kojima će se ispitati dugoročni učinak kurkumina u pacijenata s dispepsijom (Khonche i sur., 2016). Napomena: autori su prijavili konflikt interesa jer je M. Majeed glavni vršni direktror Sabinsa korporacije i Sami Labsa, a koji su proizvođači kurkumina korištenog u ispitivanju.

Motilitet crijeva. U Japanu je provedena studija kojoj je bilo cilj provjeriti hipotezu da kurkuma u *curryu* može povećati motilitet crijeva i aktivirati produkciju vodika u bakterijskoj flori kolona, što bi dovelo do povećanja vodika u dahu. Osmero zdravih volontera sudjelovalo je u istraživanju (2M i 6 Ž). Visina, težina i indeks tjelesne mase ispitanika su redom bili 163,5±8,3 cm, 57,8±14,6 kg, 21,4±3,4 kg/m^2. Ispitanici su nakon posta od 12 sati jeli *curry* s rižom, sa ili bez kurkume. Studija je bila randomiziranog križnog dizajna. Ispitanici su bili testirani na *curry*, sa i bez kurkume, u razmaku od najmanje tjedan dana. *Curry* je bio pripremljen na japanski način, a svaki ispitanik je po obroku dobio 0,5 g kurkume (odnosno 5,46 mg kurkumina, 1,62 mg demetoksikurkumina i 1,15 mg bisdemetoksikurkumina). Vodik u dahu mjeren je svakih 15 minuta kroz šest sati plinskom kromatografijom sa semikonduktornim detektorom. *Curry* uz dodatak kurkume značajno je povisio AUC (*area under the curve*) vodika u dahu i skratio vrijeme tranzita u tankom crijevu u usporedbi s curryem koji nije sadržavao kurkumu. Ovi rezultati ukazuju da kurkuma pristutna u hrani može aktivirati motiliet crijeva i kolonsku fermentaciju ugljikohidrata (Shimouchi i sur., 2009).

Dispepsija. U randomiziranoj, dvostuko slijepoj, placebo kontroliranoj multicentričnoj studiji Thamliktkula i suradnika ispitan je učinak kurkumina na dispepsiju. Sudjelovalo je 106 pacijenata s dispeptičkim tegobama (abdominalna bol, epigastrična nelagoda, nadutost, eruktacija) koji su sedam dana uzimali 2 g kurkume (n=38), biljnu mješavinu koja sadrži koru američke krkavine, sjemenke strihninovca *(nux vomica*) i đumbirov podanak (n=30) ili placebo (n=38). Na kraju ispitivanja, 87% pacijenata u kurkumskoj skupini, 83% u skupini biljne mješavine i 53% u placebo skupini uočilo je poboljšanje. Razlika između kurkume i placeba bila je značajna i klinički relevantna (p=0,003) (www.ema.europa.eu).

Pankreatitis. Durgaprasad i suradnici istražili su učinak oralne primjene kurkumina s piperinom u 20 pacijenata s tropikalnim pankreatitisom. Promatran je učinak na bol i markere oksidacijskog stresa. Pacijenti su dnevno primali 500 mg kurkumina u kombinaciji s 5 mg piperina ili placebo tijekom šest tjedana. Značajna redukcija u koncentracijama

malondialdehida u eritocitima je uočena te značajan porast koncentracija glutationa u usporedbi s placebom. Nije bilo učinka na bol (www.ema.europa.eu).

Hepatoprotektivni učinak. Kurkumin primjenjivan zajedno s antituberkuloticima smanjio je incidenciju hepatotoksičnosti u pacijenata jedne kliničke studije (online.lexi.com).

Randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana studija provedena je s ciljem procjene utjecaja kurkume na jetru u pacijenata s povišenim alanin transaminazama (ALT), pošto su istraživanja na životinjama pokazala da kurkuma poboljšava jetrenu funkciju. U studiju je bilo uključeno 60 pacijenata, s blago do umjereno povišenim ALT vrijednostim (40-200 IU/L), u dobi od 20 do 50 godina. Pacijentima je nasumično propisan placebo (n=30) ili fermentirani prašak kurkume (FTP) u dozi od 3 g dnevno. Prašak je uziman tri puta dnevno, po dvije kapsule nakon jela kroz 12 tjedana (n=30). U placebo kapsulama nalazila se laktoza (470 mg) i žuta boja dobivena od vrsta roda *Gardenia*. Kapsule s fermentiranim praškom sadržavale su 500 mg smljevene fermentirane kurukume (fermentirana sa 2% *Aspergillus oryzae* na 25°C kroz 36 sata i sušena). Fermentirana kurkuma standardizirana je na 0,79 mg kurkumina u 1,0 g praška. Dvanaest pacijenta napustilo je istraživanje. Primarni ishod bio je promjena u razinama ALT u obje skupine. Sekundarno praćenje učinkovitosti vršilo se promatrajući koncentracije aspartat aminotransferaze (AST), gama-glutamil transferaze (GGT), ukupnog bilirubina i lipidnog profila. Sigurnost i nuspojave su također praćene. Grupe se nisu razlikovale u početnim vrijednostima. Kod FTP skupine javilo se značajno smanjenje ALT-a nakon terapije od 12 tjedana u usporedbi s placebom (p=0,019). Zabilježena je također značajno snižena razina serumskog AST-a u FTP skupini u odnosu na placebo (p=0,02). GGT je pokazao tendenciju smanjenja koncentracije, no ALP, bilirubin i lipidi nisu se mijenjali. Tijekom studije nisu prijavljene ozbiljne nuspojave te abnormalnosti u vrijednostima glukoze u krvi, ukupnim proteinima, albuminima, urea nitrogenu i kreatininu nisu primjećene. Daljne studije s većim brojem ispitanika i dužim trajanjem potrebne su da se utvrdi djeluje li fermentirani prašak kurkume protektivno na jetru (Kim i sur., 2013).

Žučni mjehur. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je uključivala 12 pacijenata, kurkumin u dozi od 20 mg inducirao je 30% kontrakcije žučnog mjehura. Slično ispitivanje s dozom od 40 i 80 mg izazvalo je 50% i 70% kontrakcije volumena žučnog mjehura (online.lexi.com).

U Indiji se kurkuma tradicionalno, stoljećima koristi kao lijek za traumatsku bol i umor, pa je skupina indijskih znanstvenika 2009. provela istraživanje o učinku kurkumina na bol i postoperativni umor u pacijenata nakon laparoskopije. U ovu dvostruko slijepu, randomiziranu, placebo kontroliranu studiju, uključeno je 50 kandidata za laparoskopiju. Kurkumin ili placebo (u svakoj skupini 25 osoba) i lijek za bolove (paracetamol 650 mg) propisani su pacijentima. Kurkumin je davan u u dozi od 500 mg, a uzimala se jedna kapsula svakih šest sati. Placebo je bio u istim kapsulama i sadržavao je 250 mg dekstroze. Pacijenti su upućeni da vode dnevnik o boli, umoru i neželjenim događajima prema vizualnoj analognoj skali boli (*visual analog pain scale*, VAS, 100 bodova) i umora (*interval rating fatigue scale*, IRS, 10 bodova). Pacijenti su praćeni treći dan studije te potom prvi, drugi i treći tjedan. Demografske karakteristike, komorbiditeti i patologija žučnog mjehura bile su usporedive između kontrolne i ispitivane skupine (n=25, n=25). Nije bilo neželjenih ishoda operacije, niti povlačenja iz ispitivanja. Procjene boli i umora u trećem danu bili su slični u isptivanoj i kontrolnoj skupini. U prvom i drugom tjednu, u ispitivanoj skupini bol je bila manje izražena u odnosu na kontrolu (p=0,000), prema skali 15±5,204 naspram 30±13. Umor je u prvom, drugom i trećem tjednu bio također značajno niži (p=0,000) u ispitivanoj skupini. U trećem tjednu niti jedan pacijent nije osjećao bol. Tablete za analgeziju su se značajno manje koristile u ispitivanoj nego u kontrolnoj skupini (p=0,000). Iz ovih rezultata proizlazi da se kurkuma (500 mg svakih 6 sati) može koristiti za smanjenje postoperativne boli i umora nakon laproskopije (Agarwal i sur., 2011).

4.1.12. Učinak kurkuminoida na artritis

Osteoartiritis. Kulkarin i suradnici su istražili učinak biljno-mineralne formulacije (*Curcuma longa, Withania somnifera,* Boswellia *serrata*, cink) na osteoartiritis. Rezultati su pokazali da ova formulacija ima učinak na smanjenje boli i invalidnosti, no taj je učinak kratkotrajan. Druge promjene, kao što su smanjenje ukočenosti i snaga stiska ruke, nisu bile statistički značajne (www.ema.europa.eu).

Učinak kombinacije tamjana i kurkumina ispitivan je u placebo kontroliranoj studiji na 90 pacijenata s osteoartritisom. Pacijenti su tom terapijskom režimu bili podvrgnuti 32 tjedna. Nakon 16. i 32. tjedna terapije, uočena je značajna redukcija boli ($p<0,05$). Terapija je rezultirala poboljšanjem u bodovima WOMAC indeksa (*Western Ontario McMaster University OA Index*) ($p<0,01$) (www.ema.europa.eu).

U Iranu je provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje s paralelnim grupama. Cilj istraživanja bio je utvrditi učinkovitost kurkuminoida na smanjenje sustavnog oksidacijskog stresa u pacijenata s osteoartritisom koljena. U istraživanju je sudjelovalo 40 pacijenata u dobi manjoj od 80 godina, s blagim do umjerenim osteoartritisom koljena. Kriteriji za isključivanje bili su: zakazana operacija, alergija na kurkuminoide, prisutnost upalnih poremećaja, malapsorpcija, primjena intraartikularne injekcije u zadnja tri mjeseca, kortikosteroidi uzimani u dozi većoj od 10 mg dnevno u prethodna tri mjeseca, zatajenje srca, bubrega ili jetre te psihički poremećaji u povijesti bolesti. Skupine su bile podjednake u odnosu na spol, dob, indeks tjelesne mase i koncentracije superoksid dismutaze (SOD), glutationa (GSH) i malondialdehida (MDA). Pacijenti su randomizirani na terapiju kukruminoidima (n=19) ili placebom (n=20) kroz 6 tjedana. Dnevna doza kurkominoida iznosila je 1500 mg. Jedna kapsula C3 Complexa® koja sadrži 500 mg kurkuminodida i 5 mg BioPerinea® za poboljšanje bioraspoloživosti, uzimana je tri put dnevno. Placebo kapsule sadržavale su inertan škrob. Pacijentima u obje skupine bilo je dozvoljeno uzimanje naproksena za bolove. Serumske aktivnosti SOD-a, GSH-a i MDA-a određene su na početku i na kraju istraživanja. U skupini koja je uzimala kurkuminoide dogodio se značajan porast u aktivnostima SOD-a i GSH-a te je uočeno smanjenje MDA koncentracije u odnosu na placebo grupu. Rezultati su pokazali da su kurkuminoidi značajno učinkovitiji u smanjenju oksidacijskog stresa u odnosu na placebo, međutim, studija ima i nekih ograničenja, a to su mali broj ispitanika, dizajn pilot studije te nisu praćeni svi biomarkeri. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila terapijska doza kurkuminoida za liječenje osteoartritisa (Panahi i sur., 2016).

Substudija završene randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije s paralelnim grupama koja je utvrđivala učinkovitost kratkotrajne suplementacije kurkuminom u poboljšanju simptoma osteoartritisa provedena je u Tehranu. U studiji je sudjelovalo 40 ispitanika koji su randomizirani na terapiju kurkuminom (n=19) ili placebom (n=21) kroz šest tjedana. Kurkumin korišten u studiji bio je C3 Complex® (95% kurkuminoida), u dozi od 1500 mg dnevno tj. tri puta dnevno uzimana je kapsula od 500 mg kurkuminoida s dodatkom 5 mg BioPerinea®. Ispitanici i jedne i druge skupine bili su slični po dobi, spolu, indeksu tjelesne mase i serumskim koncentracijama odabranih biomarkera. Serumske koncentracije IL-4, IL-6, TNF-α, TGF-ß i hs-CRP-a zajedno sa sedimentacijom eritrocita su određivane na početku i kraju studije. Serumske koncentracije IL-4 (p=0,001), IL-6 (p=0,006) i hs-CRP-a (p=0,004) bile su značajno reducirane u kurkuminskoj skupini, dok su serumske koncentracije

TNF-α i TGF-ß i srednja sedimentacija eritrocita ostali nepromjenjeni do kraja studije ($p>0,05$). U placebo skupini serumske koncentracije IL-4 ($p=0,001$), IL-6 ($p=0,003$) i TNF-α ($p=0,003$) i TGF-ß ($p=0,005$) reducirane su značajno u odnosu na srednji hs-CRP i sedimentaciju eritrocita koji su ostali statistički nepromijenjeni ($p>0,05$). Usporedba promjena upalnih biomarkera nije pokazala značajne razlike između dviju skupina ($p>0,05$). Zaključak studije jest da se ustanovljeno statistički značajno poboljšanje u kliničkim simptomima osteoartritisa u pacijentima na terapiji kurkuminiodima ne može se pripisati njihovom sustavnom protuupalnom upalnim učinku (Rahimnia i sur., 2015).

Kertia i suradnici proveli su studiju o učinku kurkuminoida na redukciju monocitne sekrecije ciklooksigenaze 2 u sinovijalnoj tekućini u usporedbi s diklofenak natrijem u pacijenata s osteoartritisom. Studija je bila PROBE dizajna (*prospecive randomized open end blinded evaluation*). U studiji sudjelovalo je 80 pacijenata s blagim do umjerenim osteoartritisom koljena. Dijagnoza osteoartritisa je vršena prema kriterijima Američkog fakulteta za reumatologiju (*The American College of Rheumatology*). Pacijenti su randomizirano raspodijeljeni u dvije skupine. Prva je skupina ($n=39$) primala 30 mg kurkuminoida (3 put dnevno), a druga ($n=41$) 25 mg diklofenak natrija (3 put dnevno). Kurkuminoidi korišteni u studiji dobiveni su iz kurkuminog podanka koji je bio opran, nasjeckan u komadiće (1-2 mm) i sušen 24 sata na 40 °C (do maksimalnog sadržaja vode 10%). Nakon sušenja, podanak je smljeven u prah te je izvršena maceracija s etanolom kroz 24 sata, nakon čega je filtiran kroz Buchnerov lijevak, uz vakuum. Filtrat je uparen na 45 °C u vakuumskim uvjetima. Detekcija kurkuminoida (kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksi-kurkumin) provedena je tankoslojnom kromatografijom u usporedbi sa standardnim supstancijama. Prije početka studije, pacijentima je tjedan dana bio uskraćen lijek (*washout period*) uz uputu da ne hodaju mnogo kako bi što manje osjećali bol. Tijekom studije pacijentima je bio dozvoljen analgetik paracetamol. Učinjena je aspiracija zglobova te je procijenjena monocitna sekrecija ciklooksigenaze 2 u sinovijalnoj tekućini putem metode bodovanja prije studije i nakon 4 tjedna terapije. U kurkuminskoj skupini prosječni bodovi iznosili su 1,84±0,37 i 1,15±0,28 ($p<0,001$), a u skupini koja je dobivala diklofenak 1,79±0,38 i 1,12±0,27 ($p<0,001$). Opadanje sekrecije ciklooksigenaze 2 u skupinama koje su dobivale kurkumin i diklofenak iznosilo je 0,70±0,51, odnosno 0,67±0,45 bodova ($p=0,89$). Ustanovljeno je da se učinak kurkuminoida na supresiju sekrecije monocitne COX2 u sinovijalnoj tekućini statistički ne razlikuje u usporedbi s diklofenakom (Kertia i sur., 2012).

U Italiji je provedena četveromjesečna observacijska studija sa scenarijem „stvarnog života“ na 124 pacijenata (56,4±5,2 godina) s osteoartritisom koljena prvog i drugog stupnja. Dio pacijenata (n=63) dobivalo je jednu kapsulu dnevno, u kojoj je bilo 500 mg glukozamina i 500 mg Merive®. Drugi dio pacijenata (n=61) dobivao je dvije kapsule s kondroitinom i glukozaminom, od čega je jedna kapsula sadržavala 400 mg kondroitina i 415 mg glukozamina. Ispitanici koji su uzimali Merivu i glukozaminom imali su značajno veći Karnofsky indeks i WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) bodove u usporedbi sa skupinom u kojoj su primjenjivani kondroitin i glukozamin. Duljina hodanja nakon mjesec dana bila je također značajno veća u kurkumin-glukozaminskoj i kondroitin-glukozaminskoj skupini. Ta se prednost održala do kraja studije. Iako je potreba konkomitantnih lijekova bila smanjena u obje skupine, učinak je bio snažniji u u pacijenata tretiranih sa Merivom i glukozaminom. Zaključak studije je da četveromjesečna primjena kurkumina s glukozaminom rezultira bržim odgovorom i poboljšanim ishodima u pacijenata s osteoartritisom u usporedbi s glukozaminom i kondroitinom. Potrebne su duže i veće studije, po mogućnosti s randomiziranim dizajnom, da se potvrde ili odbace ovi rezulčtati (Belcaro i sur., 2014).

Procjena dugoročne učinkovitost kurkuminoida u pacijenata s osteoartritisom provedena je u Italiji. U ispitivanju je sudjelovalo 100 pacijenata, a suplementacija je trajala osam mjeseci. U ispitivanju se koristila Meriva®, kompleks kurkumina s fosfatidilkolinom. Sto pacijenata s osteoartritisom koljena potvrđenim rendgenom, s blagom do umjerenom boli (1. ili 2. stupanj prema Američkoj reumatološkoj udruzi, *American Rheumatism Association*) je randomizirano u dvije skupine. Grupa A dobivala je najbolju moguću terapiju za dijagnosticirano stanje, a grupa B najbolju moguću terapiju i suplementaciju Merivom®. Pacijenti su uzimali dva puta dnevno Merivu, ujutro nakon doručka te nakon večere. Ukupno su dnevno uzeli 1000 mg pripravka, odnosno 200 mg kurkumina. Jedna kapsula Merive se sastoji od 20% kurkuminoida, 40% fosfatidilkolina i 40% mikrokristalinične celuloze. Od kurkuminoida u je prisutno 75% kurkumina, 15% dimetoksikurkumina i 10% bisdemetoksikurkumina. Tijekom ispitivanja određivani su klinički ishodi bodovi prema WOMAC indeksu (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), bodovi prema Karnofskyevoj skali i hodanje na pokretnoj traci. Određivani su i upalni markeri kao što su interleukin 1ß, IL-6, sCD40L (topljivi C40 ligand), sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule*) i sedimentacija eritrocita. Nakon suplementacije Merivom, osjećaj boli, ukočenost zglobova i fizička funkcija su se značajno poboljšale u promatranju bodova prema WOMAC indeksu

($p<0,05$), u kontrolnoj su skupini bodovi ostali statistički nepromijenjeni. U podskupini koja je imala povišen C-reaktivni protein (CRP) na početku ispitivanja, a koristila je Merivu, došlo je do sniženja u koncentraciji CRP-a. Meriva je poboljšala i status prema Karnofskyevoj skali, od 73,3 na početku do 92,2 na kraju studije. Zabilježeno je i 63% manje korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova u usporedbi s 12% smanjenjem u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Ustanovljena značajna poboljšanja u kliničkim i biokemijskim ishodima pri korištenju Merive® i dobra podnošljivos predstavljaju temelj za moguću dugoročnu komplementarnu terapiju osteoartritisa (Belcaro i sur., 2010).

U Italiji je provedna studija evaluacije proizvoda Merive®, kompleksa kurkumin-fosfatidilkolin, u terapiji osteoartritisa. Promatrana je učinkovitost Merive u dozi koja odgovara 200 mg kurkumina dnevno u 50 pacijenata s osteoartritisom. Simptomi osteoartritisa su određeni koristeći WOMAC indeks (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*). Moblinost je određivana hodanjem na pokretnoj traci, a protuupalni status je određivan mjerenjem C-rektivnog proteina (CRP). Nakon tri mjeseca terapije, bodovi prema WOMAC indeksu su se smanjili za 58% ($p<0,05$), hodanje je produženo s 76 m na 332 m ($p<0,05$), CRP se smanjio s 168±18 na 11,3±4,1 mg/L u subpopulaciji s visokim CRP-om. Za usporedbu, u kontrolnoj skupini su uočena samo blaga poboljšanja glede ovih parametara (2% u WOMAC bodovima, 82 m do 129 m hodanje, i 175±12,3 na 112±22,2 mg/L plazmatske koncentracije CRP-a). Troškovi terapije (upotreba protupalnih lijekova i hospitalizacija) značajno su se smanjili u ispitivanoj skupini. Rezultati su također pokazali da je Meriva® klinički učinkovita u terapiji osteoartritisa zbog povećane stabilnosti i bolje apsorpcije kurkumina (Belcaro i sur., 2010).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija o utjecaju kurkumina na osteoartritis provedena je u Japanu. U studiji je korišten Theracurmin®, visoko bioraspoloživ oblik. AUC (*area under the curve*) Theracurmina u ljudi je 27 puta veći nego praška kurkumina. Pedeset pacijenata s osteoartritisom koljena je sudjelovalo u studiji (>40 godina starosti) te su randomizirano dobili kurkumin ili placebo kroz osam tjedana. Pacijenti na terapiji kurkuminom dobili su šest tableta koje su sadržavale 180 mg Theracurmina dnevno, svaki dan kroz osam mjeseci. Prema potrebi, pacijenti su mogli korisiti i nesteroidne protuupalne lijekove tj. celekoksib (100 mg po tableti), dva puta dnevno. Biokemijske analize krvi provedene su prije i nakon osam tjedana intervencije. Simptomi osteoartritisa koljena su procjenjivani u 0., 2., 4., 6. i 8. tjednu vizualnom analognom skalom boli u koljenu (*visual*

anaog scale, VAS) japanske ortopedske asocijacije i potrebom za nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Osam tjedana nakon početka terapije, bol u koljenu mjerena VAS skalom je bila manja u Theracurminskoj skupini u odnosu na placebo (p=0,023), osim u pacijenata kojima su početni VAS bodovi bili 0,15 ili manje. Theracurmin je smanjio i potrebu za celekoksibom u odnosu na placebo (p=0,0252). Značajnije nuspojave nisu uočene, a Theracurmin® je pokazao skroman učink u terapiji osteoartritisa koljena (Nakagawa i sur., 2014). Napomena: vezano za sukob interesa autori su objavili da su neki od njih zaposlenici tvrtke Theravalues Corporation, koja proizvodi Theracurmin®.

U Belgiji je provedeno eksplorativno, nekontrolirano kliničko ispitavanje učinka visoko biraspoloživog kurkumina na smanjenje specifičnog biomarkera kolagenske degradacije (Coll2-1) u pacijenata s osteoartritisom. U studiji su sudjelovala 22 pacijenta (7 M, 15 Ž), srednje dobi 64,3±8,39 godina. Svi pacijenti su već godinama osjećali bol zbog osteoartritisa. Primarni ishod studije jesu serumske koncentracije biomarkera metabolizma hrskavice i upale, a sekundarni evaluacija boli i pacijentov doživljaj bolesti. U studiji je korišten optimizirani kurkumin, Flexofytol® u dozi od tri kapsule, dva puta dnevno (ujutro natašte i navečer, ukupno 6 kapsula). Svaka kapsula sadrži 42 mg kurkumina pomiješanog u određenom omjeru sa polisorbatom (Tween 80). Ispitanici su suplementaciju kurkuminom uzimali tri mjeseca, a jedina dozvoljena terapija za analgeziju bio je paracetamol (makismalno 4 g dnevno). Pacijenti su praćeni 7, 14, 28 i 84 dana nakon terapije. Bol tijekom zadnja 24 sata i općenita procjena aktivnosti bolesti su evaluirane koristeći vizualnu analognu skalu (*visual anaog scale*, VAS). Serumske koncentracije biomarkera metabolizma hrskavice i upale (Coll-2-1, Coll-2-1NO_2, Fib3-1, Fib3-2, CRP, CTX-II i MPO) su određivane prije i nakon 14 i 84 dana od terapije. Terapija kurkuminom je općenito bila dobro podnošljiva. Značajno je došlo do redukcije u serumskoj koncentraciji bimarkera hrskavice Coll2-1 (p<0,002) i tendencije smanjenja C-reaktivnog proteina. Nisu uočene značajne razlike u drugim biomarkerima. Kurkumin je smanjio i doživljalje pacijenata o aktivnosti bolesti. Ova je studija naglasila potencijalni učinak kurkumina u terapiji osteoartritisa, putem promjene specifičnog biomarkera hrskavice Coll2-1 (Henrotin i sur., 2014).

Dvostruko slijepa, prospektivna, randomizirana kontrolirana studija provedena je s ciljem utvrđivanja učinkovitosti kurkumina kao adjuvantne terapije uz diklofenak kod osteoartritisa koljena. Polovica pacijenata (n=44) randomizirana je na terapiju s nesteroidnim protuupalnim lijekom (diklofenak) u dozi od 75 mg dnevno i placebom, dok je ostatak (n=44) uzimao 75

mg diklofenka dnevno, uz kurkumin u dozi od 1000 mg dnevno kroz tri mjeseca. Autori su koristili vizualnu analognu skalu (*visual anaog scale*, VAS) za bol i KOOS upitnik (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) jednom mjesečno kroz tri mjeseca. Na kraju studije, 36 pacijenata iz prve skupine i 37 iz druge je završilo ispitivanje. Među skupinama nisu uočene razlike u VAS bodovima (p=0,923). Rezultati KOOS upitnika analizirani su u pet kategorija: simptomi, bol, funkcioniranje, dnevni život, funkcija u sportu i rekreaciji i kvaliteta života povezana s koljenom. Kurkumin u kombinaciji s diklofenakom imao je tendeciju boljih rezultata u smanjenju boli, poboljšanju funkcije i svakodnevnom životu, ali to nije bilo stistički značajno (Pinsornsak i Niempoog, 2012).

Kuptniratsaikul i suradnici proveli su istraživanje o učinku i sigurnosti kurkume u pacijenata sa osteoartritisom. Istraživanje je bilo dizajnirano kao randomizirano kontrolirano istraživanje u sveučilišnoj bolnici u Bangkoku. Sudjelovalo je 107 pacijenata s primarnim osteoartritisom koljena s bolovima ≥5 prema skali Američke reumatske udruge te su oni randomizirani u dvije skupine. Tjedan dana prije studije pacijenti su prestali sa svojom uobičajenom terapijom za osteoartritis, primjerice, s nesteroidnim protuupalnim lijekovim. Ispitanici su većinom bile starije žene s prekomjernom tjelesnom težinom (indeks tjelesne mase>25). Jedna skupina (n=52) uzimala je ibuprofen u dozi od 400 mg, dva puta dnevno. Dnevna doza ibuprofena od 800 mg je preporučena za starije tajlanđane zbog sitnije tjelesne građe. U drugoj skupini koristila se kurkuma u dnevnoj dozi od 2 g ekstrakta (n=55). Doziranje je bilo vršeno četiri puta dnevno s 500 mg ekstrakta. Svaka kapsula ekstrakta kurkume sadržavala je 250 mg kurkuminoida. Istraživanje je trajalo šest tjedana, a pacijentima je rečeno da tijekom istraživanja ne koriste druge lijekove. Glavni mjereni ishodi bili su smanjenje boli pri hodu na stepenicama i fukncionalnost koljena koja se mjerila kao vrijeme potrebno za šetnju (100 m). Nuspojave su također praćene. Početne vrijednosti među skupinama bile su slične. Srednje vrijednosti ranije spomenutih ishoda u tjednima 0, 2, 4 i 6 su značajno poboljšane u usporedbi s početnim vrijednostima u obje skupine. Nisu uočene razlike u parametrima između pacijentata koji su koristili ibuprofen ili kurkumu, osim u pojavnosti boli pri hodanju na stepenicama (p=0,016). Nije bilo niti značajne razlike u nuspojavama među skupinama. Zaključak studije je da su kurkuma i ibuprofen slični u sigurnosti i učinkovitosti u terapiji osteoartritisa. Potrebne su daljnje studije da se ovi rezultati potvrde, istraživanja s većom dozom ibuprofena, više ispitanika te dvostruko slijepim dizajnom (Kuptniratsaikul i sur., 2009).

U Tajlandu je provedena dvostruko slijepa randomizirana, kontrolirana studija koja je trajala 4 tjedna, a bilo je uključeno 8 bolnica. Cilj studije bilo je ispitati učinkovitost i sigurnost kurkume u redukciji boli i poboljšanju funkcionalnosti u pacijentata s osteoartritisom. Uključeno je 367 pacijentata s osteoartritisom koljena koji imaju bol u koljenu od 5 do 10 (prema kriterijima Američke reumatološke udruge) i ≥50 godina. Isključeni su pacijenti s abnormalnostima u jetrenim i renalnim funkcijama, ulkusom, alergijom na kurkumin ili ibuprofen te oni koji ne mogu hodati. Pacijentima je randomizirano propisan kurkumin ekstrakt (1500 mg dnevno) ili ibuprofen (1200 mg dnevno) kroz 4 tjedana. Pacijentima je rečeno da nakon jela uzimaju 2 kapsule, 3 puta dnevno te da ne smiju koristiti druge lijekove. Ekstrakt kurkume pripravljen je iz suhog podanka koji je najprije smrvljen u prašak, zatim ekstrahiran etanolom te podvrgnt uparavanju pri niskom tlaku kako bi se dobio polučvrsti etanolni ekstrakt. Kapsule su rađene prema dobroj proizvođačkoj praksi, a svaka kapsula sadržavala je 250 mg kurkuminoida. Glavni ishodi bili su ukupni WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) indeks, zatim bol, ukočenost i funkcionalnost prema WOMAC indeksu. Nuspojave su također bilježene. Srednja vrijednost svih WOMAC bodova u tjednima 0, 2 i 4 je pokazala značajno poboljšanje u usporedbi s osnovnim vrijednostima. Nakon korištenja testa o neinferiornosti (*noninferiority test*), srednja razlika od WOMAC ukupni, WOMAC bol i WOMAC funkcionalnost bodova pokazala je da kurkuma nije slabija od ibuprofena, osim za WOMAC ukočenost. Nije bilo razlike među skupinama u broju pacijenta u kojih su primjećene nuspojave. No, broj abdominalnih nuspojava bio je veći u skupini koja je uzimala ibuprofen (p=0,046). Većina ispitanika bila je zadovoljna terapijom (96-97%), a dvije su trećine primjetile poboljšanje. Kurkuma je pokazala učinak usporediv s ibuprofenom u terapiji osteoartritisa koljena (Kuptniratsaikul i sur., 2014).

U Indiji je provedena jednostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija s ciljem utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti kurkuminog ekstrakta na simptome osteoartritisa U ispitivanju sudjelovalo 120 pacijenta starijih od 40 godina, s dijagnosticiranim osteoartitisom. U ispitivanju koristio se *NR-INF-02* ekstrakt kurkuminog podanka, bogat polisaharidima. Korištene se tvrde želatinske kapsule s ekstraktom kurkume i 12,6% polisaharida. Pacijenti su randomizirani u 4 skupine (n=20):

1. placebo (mikrokristalinična laktoza), 400 mg/kapsula, 2 put dnevno (ujutro i navečer, ukupna dnevna doza 800 mg)

2. ekstrakt kurkume *NR-INF-02*, 500 mg po kapsuli, 2 put dnevno (ujutro i navečer, 1000 mg dnevno ukupno)
3. glukozamin sulfat (GS), 375 mg po kapsuli, 2 put dnevno po dvije kapsule (ujutro i navečer, 1500mg dnevno)
4. *NR-INF-02* + glukozamin sulfat (GS), ujutro (1+2) i navečer (1+2), ukupna dnevna doza 1000 mg *NR-INF-02* i 1500 mg GS.

Pacijenti su navedenu terapiju uzimali 42 dana. Učinkovitost se procjenjivala tijekom trajanja studije, u 21. i 42. danu. Smanjenje jačine boli i funkcionalnost oboljelog koljena, kao primarne mjere učinkovitosti, procjenjivani su kroz vizualnu analognu skalu (*visual anaog scale,* VAS) i WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) indeks. Klinički pregled oboljelog koljena izvršio je ortoped koristeći CGIC skalu (*Clinical Global Impression Change*). Analiza postterapijskih bodova nakon primjene *NR-INF-02* koristeći VAS, WOMAC i CGIC na svakom kliničkom posjetu pokazala je značajno smanjenje ($p<0,05$) u usporedbi s placebom. *NR-INF-02* skupina pokazala je dobro podnošenje i prihvatljivost terapije. Nisu opažene značajne razlike između *NR-INF-02* i glukozamin sulfata. *NR-INF-02* skupina pokazala je značajno smanjenje ($p<0,01$) korištenja paracetamola (*rescue medication*, 2000 do 4000 mg dnevno), zajedno s kliničkim i subjektivnim poboljšanjem u usporedbi s placebom. Ograničenja studije su mali broj ispitanika, jednostruko slijepi dizajn, kratko trajanje i subjektivne, iako validirane skale za procjenu osteoartritisa. Studija je ukazala na opciju korištenja kurkume kao simptomatske terapije u liječenju osteoartritisa (Madhu i sur., 2013).

Kizhakkedath je proveo studiju o učinkovitosti i sigurnosti formulacije koja sadrži *C.longu* i *Bosweliu serratu* (CB formulacija) u pacijenata s osteoartritisom. Studija je klinička s pozitivnom kontrolom (*two arms*). Učinkovitost i sigurnost forumulacije direktno se uspoređivala sa celekoksibom (selektivni COX2 inhibitor). CB formulacija sadržavala je 350 mg ekstrakta *C.longe* (BCM-95®, 70% kurkumina, 17% demetoksikurkumina, 3.5% bisdemetoksikurkumina, 7.5% eteričnih ulja kurkume) i 150 mg ekstrakta *B. Serrate* (BosPure®, 75% bosvelijskih kiselina, 10% AKBA (3-O-acetil-11-keto-bosvelijska kiselina). U dvije je skupine (n=15) randomizirano 30 pacijenata s osteoartritisom (18-65 godina). Prva skupina je uzimala CB formulaciju 500 mg dva puta dnevno, a druga celekoksib 100 mg dva puta dnevno. Terapija se dobro podnosila i nije prozrokovala nuspojave u pacijenata (promatrani vitalni znakovi, hemogram, jetrene i bubrežne funkcije). CB formulacija pokazala

je veće pobljšanje u terapiji osteoartritisa nego celekoksib u boli, duljini pješačenja i mekoći linije zgloba (*joint line tenderness*). CB formulacija jednako je učinkovita kao celekoksib u podizanju *crepitusa* i povećanju dometa zglobnog pomaka. U kliničkim pretragama i simptomima, CB formulacija administrirana dva put dnevno po 500 mg pokazala se učinkovitijom nego celekoksib 100 mg dva put dnevno. Formulacija se pokazala sigurnom te nije nađena toksičnost ovisna o dozi (Kizhakkedath, 2013).

Nieman i suradnici proveli su studiju o učinkovisti komercijalnog proizvoda za bol u zglobovima (Instaflex®) nakon primjene od 8 tjedana. Uključeno je 100 pacijenata dobi od 50 do 75 godina, s bolovima u zglobovima (>3 mjeseca). Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana, javno zdravstvena studija. Pacijenti su randomizirni na Instaflex ili placebo (obojene gel kapsule). Uzimane su 3 kapsule dnevno. Količine djelatnih tvari u 3 kapsule Instaflexa su sljedeće: 150 mg glukozamin sulfat, 500 mg metil sulfonilmetan (MSM), 250 mg ekstrakt kore bijele vrbe (standardiziran na 15% salicilne kiseline), 50 mg koncentrata korijena đumbira, 125 mg ekstrakt vrste *Boswellia serrata* (standardiziran na 65% bosvelijskih kiselina), 50 mg ekstrakt korijen kurkume, 50 mg kajenski papar, 40 mg hijaluronska kiselina. Pacijenti su se složili da neće uzimati nesteroidne protuupalne lijekove za bol u zglobovima. Primarno praćeni parametri uključivali su bol u zglobu, ukočenost, funkcionalnost (WOMAC), a sekundarni procjenu kvalitete života vezane uz zdravlje koristeći kraću verziju upitnika (*Short form 36*, SF-36), sistemsku upalu (CRP i 9 citokina plazme) i fizičku funkciju (test 6 min hoda). Bol u zglobovima procjenjivana je koristeći 12-bodovnu skalu *Likert visual* (12-VS). U odnosu na placebo, bol u zglobovima bila je smanjenja u skupini koja je uzimala Instaflex (p=0,025). Poboljšanja u izvođenju svakodnevnih poslova bila su više izražena u Instaflex skupini. Parametri sustavne upale, rezultati testa 6 minutnog hoda i rezulati SF-36 upitnika nisu se značajno razlikovali između skupina tijekom osmotjednog tretmana. Potrebne su daljnje studije da se potvrde optimalne doze svih sastavnica pripravka (Nieman i sur., 2013).

Reumatoidni artritis. Deodhar i suradnici proveli su dvostruko slijepu, kliničku studiju u kojoj je kurkumin u dozi od 1200 mg dnevno uspoređivan s fenilbutazonom u dozi od 300 mg dnevno u 18 pacijenata s reumatoidnim artritisom. I kurkumin i fenilbutazon poboljšali su vrijeme hodanja, jutarnju ukočenost i otečenost. Procijenjeno je da su oba lijeka dovela do poboljšanja, međutim, pacijenti su naveli samo fenilbutazon za učinkovitu kontrolu simptoma (www.ema.europa.eu).

U Indiji je provedena randomizirana, jednostruko slijepa klinička studija s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti kurkumina u usporedbi s diklofenakom na aktivni reumatoidni artritis. Četrdeset pet pacijenta s dijagnosticiranim reumatoidnim artritisom perma kriterijima Američkog koledža za reumatologiju i s više od 5,1 bodova prema DAS upitniku (*disease activity score*) sudjelovalo je u ispitivanju. Kriteriji isključivanja iz studije bili su korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova, DMARD-a *(Disease-modifying antirheumatic drug),* anti TNFα ili druge terapije za reumatoidni artirtis, i.a kortikosteroidi u terapiji ili druge autoimune bolesti. Pacijenti su radnomizirani u tri skupine (1:1:1 omjer). Prva skupina dobivala je samo kurkumin (500 mg), druga kurkumin i diklofenak (500 mg + 50 mg), a treća samo diklofenak (50 mg). Kurkumin korišten u ispitivanju bio je BCM-95®, oblik s pojačanom biorapoloživosću. Primarni ishod studije bila je redukcija DAS bodova. Sekundarni ishodi su uključivali kriterije Američkog koledža za reumatologiju za redukciju ukočenosti i natečenosti u zglobovima. Pacijenti u sve tri skupine su pokazali statistički značajne promjene u rezulatu DAS upitnika. U kurkuminskoj skupini uočen je veći postotak poboljšanja nego u diklofenak skupini. Proječni bodovi prema vizualnoj analognoj skali (VAS) kojima su pacijenti procijenjivali aktivnost svoje bolesti bili su podjednaki među skupinama na početku ispitivanja, međutim, na kraju je u kurkuminskoj skupini došlo do najvećeg smanjenja (59,9%). Terapija kurkuminoidima se pokazala sigurnom te nije dovela do neželjenih nuspojava. Ovo istraživanje dalo je prve dokaze o sigurnosti i učinkovitosti terapije kurkuminom u pacijenata s aktivnim reumatoidnim artritisom te naglašava potrebnu za provođenjem daljnjih većih ispitivanja s ciljem validiacije ovih saznanja (Chandran i Goel, 2012).

4.1.13. Učinak kurkumina na bubreg

Dijabetička bolest bubrega *(Diabeic kidney desease, DKD)*. U studiji Yanga i suradnika iz Kine, proučavan je učinak kurkimina na dijabetičku bolest bubrega. U studiji je sudjelovalo četrnaest pacijenata s dijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 2 prema kriterijima Američke udruge dijabetičara. Četvero ispitanika imalo je klinički manifestiranu bolest bubrega, troje predkliničku, a sedmero referentne vrijednosti albunima. Pacijenti su tijekom ispitivanja nastavili sa svojom uobičajenom farmakoterapijom za dijabetes. Ispitanici su oralno uzimali kurkumin u dnevnoj dozi 500 mg od 15 do 30 dana (duže praćeni pacijenti s kliničkom manifestacijom bolesti). Nefritičko izlučivanje urinarnog mikroalbumina (U-mAlb) i krvni

metabolički parametri određivani su prije i poslije suplementacije. Lipidni oksidacijski indeks, malondialdehid u plazmi i status antioksidacijskog Nrf2 (*nuclearfactor erythroid-derived 2-like 2*) u krvnim limfocitima su također mjereni. Učinak kurkumina na upalu je procjenjivan mjerenjem plazmatskog lipopolisaharida (LPS) i upalnih signalizacijskih proteina u krvnim limfocitima. Pokazalo se da je nakon intervencije kurkuminom značajno smanjena ekskrecija U-mAlb bez utjecaja na metaboličke kontrole. Prosječni u-mAlb iznosio je 214,9±104,5 mg/L, a nakon 15 dana terapije kurkuminom 69,7±41,9 mg/L ($p<0,05$), a značajnije smanjene uočeno je u pacijenata s klinički manifestiranom bolesti bubrega. Kurkumin je smanjio i plazmatske koncentracije malondialdehida (75% redukcije, $p<0,001$) s poboljšanim Nrf2 sustavom i drugim antioksidacijskim enzimima. Uočeno je također smanjenje plazmatskog lipopolisaharida (25% redukcije, $p<0,01$) i povećanje IκB ($p<0,01$), inhibitornog proteina upalnog signalnog puta u limfocitima pacijenata nakon suplementacije kurkuminom. Poboljšana je i crijevna mikroflora. Zaključak studije jest da kratkotrajna terapija kurkuminom ima povoljni učinak na dijabetičku bolest bubrega zbog potencijalnog mehanizma aktivacije Nrf2 antioksidacijskog sustava i protuuplanog učinka u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i utjecaja na mikrobiotu i plazmatski lipopolisaharid (Yang i sur., 2015).

Renalna bolest. Cilj studije provedene u Iranu bio je procijeniti učinak kukume na markere oksidacijskog stresa u pacijenata na hemodijalizi. Studija je prospekivna i dizajnirana kao dvostruko slijepa i randomizirana. Uključeno je 50 dijaliziranih pacijenata u dobi od 18 do 60 godina nakon što su zadovoljili kriterije za uključivanje (>18 godina, 4 sati tretmana hemodijalize, 3 puta tjedno barem zadnja 3 mjeseca, neuzimanje antioksidansa osim Nephrovit®). Pacijenti su randomizirano raspoređeni u dvije skupine. Ispitivana skupina (n=25) je uzimala kurkumu, a placebo skupina (n=25, 2 odustalo zbog transplantacije) škrob kroz 8 tjedana. Podanak kurkume kupljen je u Indiji i samljeven u prašak. Kapsuliranje je izvršeno na Medicinskom sveučilištu Shiraz. Pacijenti su uzimali 3 kapsule dnevno, po jednu uz svaki obrok. Jedna kapsula je daržavala 500 mg kurkume, od čega 22,1 mg kurkumina. Malondialdehid u plazmi (MDA), antioksidacijski enzimi crvenih krvnih stanica kao što su glutation peroksidaza (GPX), glutation reduktaza (GR), i katalaza (CAT), kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, albumin i hemoglobin mjereni su prije i nakon studije. Iako je MDA bio snižen u obje skupine, omjer smanjenja je bio značajno veći u skupini koja je uzimala kurkumu (0,2 vs. 0,1 P=0,040). Enzimi GPX, GR i CAT su porasli u obje skupine, međutim, u kurkumskoj je omjer porasta bio značajno veći za katalazu (0,73 vs. 0.54 P=0,02). Uočen je

i značajni porast albumina, u usporedbi s placebom (P=0,001). Redovitom uporabom kurkume smanjuju se plazmatske razine MDA-a, a rastu aktivnosti katalaze i albumini u plazmi u hemodijaliziranih pacijenata. Nisu uočene nuspojave. Potrebne su daljnje multicentrične studije, s više ispitanika i dužim trajanjem kako bi se ustanovila dugoročna učinkovitost i sigurnost kurkume u hemodijaliziranih pacijenata. (Pakfetrat i sur., 2014)

Isti autor s drugim suradnicima, proveo je i istraživanje o učinku kurkume na uremički pruritis (svrbež) u pacijenata sa zadnjim stadijem renalne bolesti. Uremički pruritus često se javlja u pacijenta na hemodijalizi i smanjuje im kvalitetu života i povećava morbiditet. Studija je dizajnirana kao dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana. U ispitivanju sudjelovalo je 100 pacijenata (srednje vrijednosti 53,3±15,8 godina starosti) koji su randomizirano raspoređeni u dvije skupine. Kriteriji za uključivanje u studiju bili su punoljetnost, prisutnost pruritisa tijekom 6 tjedana i izostanak odgovora na standardnu terapiju. Kriteriji isključivanja su dermatološke, jetrene ili metaboličke bolesti vezane uz pruritus i serumski paratireoidni hormoni >300 pg/ml. Kontrolna skupina (n=50) je dobivala placebo (škrob u kapsulama), a ispitivana skupina kurkumu (n=50), jednu kapsulu sa svakim obrokom (3 puta dnevno) kroz 8 tjedana. Jedna kapsula sadrži 500 mg kurkume, odnosno 22,1 mg kurkumina. Podanak kurkume kupljen je na indijskom tržištu. Prašak podanka kapsuliran je na Medicinskom sveučilištu Shiraz. Tip i doza individualnih lijekova ostali su nepromijenjeni tijekom studije, no pacijenti su morali prestati uzimati antipruritike jedan tjedan prije studije. Stupanj pruritisa i biokemijski parametri, uključujući hs-CRP, uspoređivani su prije i na kraju studije između skupina. Srednja vrijednost smanjenja hs-CRP-a je značajno veća u kurkumskoj nego u placebo skupini (-0,8 ± 2,6 vs. 0,4 ± 8,7 mg/l, p = 0,012). Smanjenje stupnja pruritisa je također veće u kurkumskoj skupini (13,6 ± 2,6 vs. 7,2 ± 2,6, p = 0,001). Nuspojave nisu primjećene. Studija je ukazala da se primjenom kurkume može smanjiti uremički pruritis i hs-CRP-a u pacijenata sa zadnjim stadijem renalne bolesti (učinkovitija od placeba). No, potrebne su daljnje, multicentrične studije s dužim trajanjem i većim brojem ispitanika da se potvrdi učinkovitost i sigurnost kurkume (Pakfetrat i sur., 2015).

Kronična bolest bubrega *(Chronic kidney disease, CKD).* Bolest je karakterizirana kontinuiranim smanjenjenjem funkcije bubrega, povećanom upalom i smanjenim antioksidacijskim kapacitetom. Predmet istraživanja ove studije je procjena učinka biljnog dodatka prehrani na sustavnu upalu i oksidacijski stres u pacijenata s kroničnom bolesti bubrega koji nisu dijalizirani. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana i

placebo kontrolirana. Sudjelovalo je 16 pacijenta (56±16 godina, 171,4±11,9cm, 99,3±20,2kg) koji su randomizirani na suplementaciju biljnim preparatom ili placebom. Pacijenti koji su u zadnja 3 mjeseca koristili dodatke prehrani su isključeni. Ispitivani dodatak prehrani sadržavao je kurkumin (824 mg pročišćenog ekstrakta kurkume, 95% kurkuminoida) i 516 mg ekstrakta vrste *Boswelia serrata* (10% 3-acetil-11-keto-ßbosvelijska kiselina). U placebo kapsulama nalazio se prženi prašak riže. Pacijenti su uzimali dvije kapsule dnevno, ujutro i navečer uz obrok i nastavili s propisanom terapijom. Plazmatske vrijednosti IL-6, TNF-α, glutation peroksidaze (GPx) i CRP-a su mjerene na početku i nakon 8 tjedana. Početni podaci ukazali su na povećanu upalu i niske antioksidacijske vrijednosti. Početne vrijednosti CRP-a (0,2 vs. 0,7 mg/dl, p=0,03) i GPx (4,9 vs. 11,2 nmol/min/ml, p=0,04) bile su značajno niže u ispitivanoj skupini u usporedbi s placebom, kao i poststudijske vrijednosti CRP-a (0,3 vs. 0,7 mg/dl, p=0,01). Pripravak s kurkumom smanjio je produkciju proupalnog citokina IL-6. Ustanovljeno je da se dobro podnosi, uz manje nuspojave. Jednom je prijavljena mučnina kao nuspojava, što je navedeno i u literaturi, no i tri puta je prijavljeno povećano uriniranje, što još nije zabilježena nuspojava kurkume ili tamjanovca. Studija pokazuje da je blaga do umjerena kronična bolest bubrega povezana s upalom i smanjenim antioksidacijskim kapacitetom. Kurkumin i tamjanovac su sigurni i dobro se podnose te bi mogli modulirati upalne citokine. Opsežnije randomizirane studije su potrebne za daljnje istraživanje uloge ovih biljnih tvari s protuupalnim djelovanjem u umjerenoj kroničnoj bolesti bubrega (Moreillon i sur., 2013).

Lupus nefritis. Iranski autori proveli su studiju o učinku kurkume na recidivni i refraktorni lupus nefritis. Studija je dizajnirana kao randomizirana i placebo kontrolirana. Uključena su 24 pacijenata s recidivnim ili refraktornim biopsijom dokazanim lupusom nefritisom. Randomizirani su u dvije skupine, kontrolnu (n=12) i ispitivanu (n=12). Uz standardnu terapiju imunosupresiva i antihipertenziva, kontrolna je skupina dobila placebo, a ispitivana kurkumu kao adjuvantnu terapiju. Svaki je pacijent ispitivane skupine uzimao jednu kapsulu kurkume uz obrok, ukupno tri kapsule dnevno. Podanak kurkume kupljen je na indijskom tržištu, a kapsuliranje je izvršila tvrtka *Amin Drug Manufacturing Company*. Jedna kapsula sadržavala je 500 mg kurkume, od čega 22,1 mg kurkumina. Placebo kapsule bile su iste veličine i boje, a sadržavale su škrob. Istraživači nisu znali koji pacijent dobiva placebo, a koji kurkumu. Značajno smanjenje proteinurije uočeno je uspoređujući vrijednosti prije (954,2 ± 836,6) te nakon 1, 2 i 3 mjeseca suplementacije kurkumom (448,8 ± 633,5, 235,9 ±290,1 i 260,9 ±106,2). Sistolički krvni tlak i hematurija su također bili značajno sniženi uspoređujući

vrijednosti prije i poslije uzimanja kurkume. Placebo kapsule nisu pokazale statistički značajne razlike u mjerenim vrijednostima u tri mjeseca ovog istraživanja. Nisu uočene nuspojave vezane uz kurkumu. Pokazalo se da kratkotrajna suplementacija kurkumom može smanjiti proteinuriju, hematuriju i sistolički krvni tlak u pacijenata s recidivnim ili refraktornim lupusom nefritisom, te se stoga može koristiti kao adjuvantna terapija. Potrebno je provesti i dugotrajnija istraživanja s većim dozama da se razjasni učinak kurkume na renalnu funkciju i progresiju kronične bubrežne bolesti (Khajehdehi i sur., 2012).

4.1.14. Učinak kurkuminoida na sluznicu usne šupljine

Gingivitis. Randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana klinička studija s paralelnim grupama provedena je u Indiji. Cilj studije je usporediti razine IL-1ß i kemokin liganda 28 nakon tretiranja eksperimentalnog gingivitisa pri topikalnoj primjeni kurkumina, klorheksidina ili klorheksidin-metronidazola. Uključeno je 60 zdravih volontera (18 do 35 godina) koji su randomizirani u tri skupine. Prva skupina je uzimala gel s kurkuminom (1 g gela sadrži 10 mg ekstrakta kurkume, Curenext Oral Gel®). Druga skupina je dobila klorheksidin (1 g gela sadrži klorheksidin ekvivalentan klorheksidin glukonatu 1%, Hexigel®), a treća skupina klorheksidin i metronidazol (1 g gela sadrži klorheksidin glukonat otopinu IP 0,25% i 10 mg metronidazola, Metrogyl®). Svaki se gel u količini od 1 g nanosio dva puta dnevno 10 minuta kroz 29 dana. Modificirani gingivalni indeks (*modified gingival index*, MGI), indeks plaka (*plaque index*, PI) krvarenje nakon sondiranja (*bleeding on probing*, BOP) i dubina sondiranja (*probing depth*, PD) su procjenjivani na početku te nakon 29 i 60 dana. Procjena IL-1ß i kemokin (C-C motif) ligand 28 (CCL28) u gingivalnoj crevikularnoj tekućini izvršena je na početku i nakon 29 dana. Porast koncentracije IL-1ß bio je značajno manji u skupini koja je uzimala kurkumin ili klorheksdin-metronidazol, a slični su rezultati zapaženi i za CCL28. U svim je skupinama zabilježen značajni rast MGI-a, PI-a i BOP-a nakon 29 dana. Rezultati su pokazali da je protuupalni učinak kurkumina sličan učinku klorheksidin-metronidazola, ali bolji od učinka klorheksidina (Pulikkotil i Nath, 2015).

U Indiji je provedena pilot studija o učinkovitosti kurkumina u terapiji kroničnog gingivitisa. Procjenjivana je učinkovitost kurkuminske vodice za usta u protuupalnim i antimikrobiološkim svojstvima u usporedbi s klorheksidinskom vodicom (0,2%) za usta, uz instrumentaciju korijenske površine (*scalling and root planing*, SRP). Trideset pacijenata u

dobi od 20 do 40 godina s kroničnim gingivitisom je uključeno u studiju. Pacijenti su randomizirani u tri skupine po 10 ispitanika. U prvoj skupni pacijenti su bili podvrgnuti SRP-u te su ispirali usta dva puta dnevno po 1 minutu s 10 mL 0,2% otopine klorheksidina kroz 21 dan. Uz SRP, pacijenti druge skupine su usta ispirali 20%-tnom otopinom kurkumina, dva puta dnevno u trajanju od jedne minute kroz 21 dan. U trećoj skupini pacijenti su bili podvrgnuti samo SRP-u. Otopina kurkumina pripremljena je tako da se jedna čajna žličica kurkumina (5,139 g) prelila sa 50 mL destilirane vode te prokuhavala do volumena od 25 mL, te se nakon toga filtrirala. Gingivalni indeks i indeks plaka su određivani na početku (nulti dan) te u 7., 14. i 21. danu. Klinički parametri su se poboljšali u sve tri skupine u usporedbi s početnim vrijednosima. Kurkuminska i klorheksidinska skupina su imale statistički bolje rezultate od treće skupine ($P<0,05$). Uspoređujući klorheksidinsku i kurkuminsku skupinu, gingivalni indeks i indeks plaka nisu se statistički razlikovali ($P>0,05$). Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da kurkumin ima protuupalna svojstva slična klorheksidinu. Ovo je bila kratka studija s malim brojem ispitanika, te su potrebne veće i dugotrajnije studije da se navedeni rezultati potvrde (Muglikar i sur., 2013).

Wanghmare i suradnici su proveli kliničku mikrobiološku studiju s ciljem usporedbe kurkume i klorheksidin gukonata u prevenciji formacije plaka i gingivitisa. Ukupno 100 nasumično izabranih pacijenta je razmatrano za sudjelovanje u ispitivanju. Neki od kriterija za uključivanje bili su dob od 25 do 35 godina te zadovoljavanje kriterija za gingivali indeks i indeks plaka. Rezulati su pokazali značajno smanjenje prosječnog indeksa plaka uz korištenje klorheksidin otopine u usporebi s kurkumskom otopinom ($p<0,05$), međutim, nisu uočene značajnije razlike u prosječnom gingivalnom indeksu. U obje skupine uočeno je značajno smanjenje ukupnog broja mikroorganizama, bez međusobne razlike. Prema dobivenim rezultatima, može se zaključiti da klohekdsidin i kurkuminska vodica za usta mogu biti učinkoviti kao dodatna terapija za kontrolu plaka te prevenciju plaka i gingivitisa. Promatrajući učinak na plak, klorheksidin se ipak pokazao učinkovitijim (Waghmare i sur., 2011).

Periodontitis. U Indiji je provedena randomizirana, za ispitivača slijepa klinička studija čiji je cilj bio evaluirati učinkovitost kurkumina u terapiji kroničnog peridontitisa kao lokalnog sustava dostave lijeka u usporedbi sa klorheksidinom koji se najčešće koristi. Trideset pacijenata (20 muškaraca, 10 žena) s kroničnim periodontitisom (PPD=4-6 mm, *probing pocket depth*) u rasponu od 20 do 50 godina sudjelovalo je u studiji. Kurkumin ili

klorheksidin gel aplicirani su na kontralateralna bolesna mjesta na početku i u 15. danu. Klinički parametri kao PPD, CAL (*clinical attachment level*), gingivalni indeks i indek plaka su određivani. Za mikrobiološka ispitivanja određivan je CFU *(colony forming units*). Ti su parametri određivani na početku te nakon 15, odnosno 30 dana. U studiji se koristio 0,1% gel klorheksidina i otopina kurkumina pripremljena od 250 g svježeg praška podanka kurkume u 5 mL etanola. Ta je smjesa podvrgnuta temperaturi od 540 °C na 24 sata, zatim je ostatak sjedinjen s 95 mL glicerola. Uz klorheksidin i kurkumin, pacijenti su bili podvrgnuti struganju i poliranju korijena (s*caling and root planing*, SRP). Rezulati su pokazali da je došlo do značajnog smanjenja kliničkih (PPD, CAL) i mikrobioloških parametara (CFU) nakon 15 i 30 dana u obje skupine, s izraženijim učinkom kurkumina. Rezulati studije su ukazali da bi se kurkumin mogao koristiti u terapiji peridontititsa, uz manje nuspojava nego klorheksidin (Anitha i sur., 2015).

Mukozitis. Cilj studije provedene u Indiji bila je procjena učinka kurkume u prevenciji mukozitisa induciranog radijacijom i često se javlja u onkoloških bolesnika s karcinom glave i vrata. Studija je dizajnirana kao jednostruko slijepa (slijepa za ispitvača), randomizirana u jednom centru. U studiji je sudjelovalo 80 pacijenta u dobi od 26 do 85 godina (16 žena, 64 muškaraca) koji boluju od karcinoma glave i vrata te koji su na terapiji radijacijom 70 Gy ili kemoradijacijom (svakodnevna radioterapija i karboplatina jednom tjedno). Pacijenti su randomizirani u dvije skupine (n=40), jedna je koristila otopinu ekstrakta kurkume, a druga povidon jod za ispiranje usta (aktivna komponenta za usporedbu). Otopina povidon joda pripremila se razrjđivanjem 1 mL *Betadine* otopine sa 100 mL vode. Pacijenti su ispirali usta dva puta dnevno kroz šest tjedana. Otopina ekstrakta kurkume je pripremljena otapanjem sadržaja jedne kapsule od 400 mg praška u 80 mL proključale i ohlađene vode. Za grgljanje se koristilo 10 mL otopine šest puta dnevno prema preporuci Ayurvedskog liječnika. Oralni mukozitis procjenjivan je pomoću RTOG sustava gradiranja (*Radiation therapy oncology group*) prije, tijekom i nakon terapije. Primarno praćeni ishod bio je incidencija mukozitisa svaki tjedan tijekom sedmotjednog razdoblja. Sekundarni ishod bio je učinak kurkume na prekid terapije i smanjenje tjelesne težine nakon završetka terapije. Rezultati studije su pokazali da je kurkuma, u usporedbi s povidon-jodom, značajno odgodila i smanjila jačinu mukozitisa uzrokovanog radijacijom u svim vremenskim intervalima ($P<0,001$ do $P<0,0001$). Skupina koja je koristila kurkumu rijeđe je razvijala netolerabilni mukozitis ($P<0,001$) i prekidala terapiju u prvoj polovici trajanja radio terapije ($P<0,01$) te su promjene tjelesne težine bile manje ($P<0,001$). Grgljanje otopinom ekstrakta kurkume pokazalo je značajne

benefite u smanjenju i odgodi mukozitisa u pacijenata s karcinom glave i vrata. Ograničenja ove studije su nejednaki broj primjena povidon joda i kurkume te činjenica da testirana tvar nije bila slijepa za ispitanike (Rao i sur., 2014).

U Izraelu je provedena studija o učinkovitosti kurkumina na prevenciju oralnog mukozitisa u pedijatrijskih pacijenata na kemoterapiji. U ispitivanju je sudjelovalo sedam pedijatrijskih i mladih onkoloških pacijenata. Primarni ishod ove pilot studije je bila procjena tolerabilnosti kurkuminske vodice za ispiranje ustiju. Sekundarni cilj bio je opis oralnog mukozitisa u pedijatrijskih pacijenata koji su na kemoterapiji s doksorubicinom, uz korištenje kurkuminske vodice za usta. Tim ispitivača je primarno htio dizajnirati placebo kontroliranu studiju, no gastrointestinalni neželjeni učinci (mučnina i povraćanje) su utjecali na suradljivost prva tri ispitanika koja su započela studiju. Nezavisni ispitivač otkrio je da su sva tri uzimala placebo, te se zbog etičkih razloga odustalo od kontrolne skupine. Uz adiciju preventivne oralne njege (klorheksidin vodica za ispiranje usta 0,2%, 30 sekundi, dva puta dnevno), ispitanici su dva puta dnevno koristili vodicu za usta s 10 kapi *Curcumalla* tijekom terapije s visokim dozama kemoterapije. Oralni mukozitis je određivan nakon 0, 7, 10, 14 i 21 dan. Pritom su korištene skala svjetske zdravstvene organizacije (WHO), skala procjene oralnog mukozitisa (*Oral Mucositis Assessment Scale*, OMAS) i vizualna analogna skala boli (VAS), a praćeni su i neželjeni događaji. U četvero pacijenata koji su ispunili zahtjeve suradljivosti, bodovi prema skalama WHO, OMAS i VAS i jačina oralnog mukozitisa bili su manji nego što pokazuju literaturni podaci. Nisu uočeni neželjeni učinci koji bi se povezali s kurkuminom. No, potrebne su daljnje studije o učinkovitosti topikalno primijenjenog kurkumina na prevenciju oralnog mukozitisa (Elad i sur., 2013).

Oralni lichen planus. Chainani-Wu i suradnici su 2003. i 2004. u San Franciscu proveli studiju o učinku kurkuminoida na oralni lichen planus. Studija je dizajnirana kao randomizirana (faza II), dvostruko slijepa i placebo kontrolirana. U ispitavnju je sudjelovalo 100 pacijenata, koji su bili randomizirani na placebo ili kurkuminoidnu terapiju kroz sedam tjedana. Dnevna doza kurkuminoida iznosila je 2000 mg (C3 Complex®), a pacijenti su u prvom tjednu istraživanja dobili i 60 mg prednizona. Studija je rano prekinuta nakon prve analize zbog slabih rezultata. Nisu uočene značajne razlike između placeba i kurkuminoida. Autori su zaljučili da je potrebno provesti studiju s većim brojem ispitanika, većom dozom ili dužim trajanjem. Razmatrala se i vremenski kraća studija, ali s većom dozom te bez prednizona (Chainani-Wu i sur, 2007).

Isti je autor 2007. i 2008. godine ponovno proveo studiju s učinkom kurkuminoida na oralni lichen planus, no uz veću dozu. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, studija faze II. Sudjelovalo je 20 pacijenata koji su randomizirani u placebo (n=10) ili kurkuminsku skupinu (n=10). Pacijenti nisu smijeli koristiti topikalne ili sistemske glukokortikoide barem tjedan dana prije studije. Korišten je C3 Complex®, standardizirani ekstrak kurkume koji sadrži 95% kurkuminoida, od čega 70-80% kurkumina, 15-25% demetoksikurkumina i 2,5-6,5% bisdemetoksikurkumina. Placebo skupina dobivala je kapsule koje su sadržavale mikrokristaliničnu celulozu, dikalcij fosfat, PVPK30, Na-škorb glikolat, magnezij stearat, *OpaDry* narančastu ovojnicu. Ispitanici su dobivali 6000 mg kurkuminoida dnevno podijeljeno u tri doze kroz 12 dana. Mjerenje simptoma i znakova oralnog lichena planusa izvršilo se koristeći numeričku skalu (*Numerical Rating Scale,* NRS*)* i promjenu indeksa oralnog mukozitisa (*Modified Oral Mucositis Index*, MOMI). Napravljena je i kompletna krvna slika, određeni jetreni enzimi, CRP i IL-6 i to početkom i nakon 14 dana istraživanja. U placebo skupini postotak promjena u usporedbi s osnovnim vrijednostima s početka studije u NRS, eritemima, ulceraciji i MOMI bodovima nije bio statistički značajan, dok su promjene u kurkuminskoj skupini bile statistički značajne. U kurkuminskoj skupini došlo je i do većeg smanjenje kliničkih simptoma i znakova u usporedbi s placebom, mjereni kao postotak promjene eritema (P=,05) i ukupni MOMI bodovi (P=,03). Nuspojave su bile rijetke u obje skupine, no proljev je bila najučestalija nuspojava u kurkuminskoj skupini. Mali broj ispitanika predstavlja ograničenje je ove studije, čiji je zaključak da bi kurkumionidi sa svojim protuupalnim svojstvima mogli kontrolirati simptome oralnog lichena planusa te da se dobro podnose u dnevnoj dozi 6000 mg, podijeljenoj u 3 pojedinačne doze (Chainani-Wu i sur., 2012).

Isti su autori proveli i retrospektivnu opisnu kohortnu studiju temeljenu na informacijama skupljenim 2009. iz kliničkih kartona i razgovora sa pacijentima o bezreceptnoj uporabi kurkuminoida tijekom razdoblja praćenja od jedne do pet godina. Cilj je bio sažeti podatke o dugoročnoj upotrebi kurkuminoida i učestalosti nuspojava u pacijenata s autoimunom bolesti (oralni lichen planus) koji su prethodno sudjelovali u randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima uporabe kurkuminoida. Od 53 kvalificirana pacijenta, 33 je prethodno sudjelovalo u ispitivanju provedenom od 2003. do 2004. godine koje je istraživalo učinak doze od 2000 mg kurkuminoida dnevno. To je ispitivanje rano prekinuto zbog slabih rezulatata. Iz ispitivanja od 2007. do 2008. sudjelovalo je 20 pacijenata. U tom se ispitivanju istraživao učinak doze od 6000 mg dnevno koja se pokazala učinkovitom. Neki su pacijenti i

nakon ispitivanja uzimali kurkuminoide. Podaci praćenja pacijentata (*follow up*) bili su dostupni za 43 pacijenta (25/33 iz prve te 19/20 iz druge studije). Iz prve studije je 18 od 25 pacijenta uzimalo kurkuminoide nakon završetka ispitivanja. Prosječna vrijednost dnevne doze iznosila je 2137,5 mg (500 do 3000 mg) te je prosječno trajanje suplementacije iznosilo 30 mjeseci. Ukupno vrijeme praćenja pacijenta nakon završetka studije, za 18 pacijenata iznosilo je prosječno 68,2 mjeseca. Neki su pacijenti (10 do 18) prijavili da im kurkuminoidi pomažu u kontroli oralnog lihena planusa, te je prosječno vrijeme korištenja kurkuminoida kod tih pacijenata iznosilo 35,8 mjeseci. Ostatak (8 od 18) nije bio siguran pomaže li im kurkumin te je prosječno trajanje suplementacije kod njih bilo 21,0 mjesec. Proljev kao neželjeni učinak prijavilo je 2 od 18 pacijenata. Iz drugog ispitivanja svi su pacijenti (19 od 19) nastavili s uzimanjem kurkuminoida nakon zavšetka ispitivanja. Prosječna dnevna doza bila je 5058 mg (1000 do 6000 mg), a prosječno trajanje suplementacije iznosilo je 9,6 mjeseci. Ukupno razdoblje praćenja nakon završetka studije iznosio je 15,8 mjeseci. Neki su pacijenti (12 od 19) izjavili da im kurkuminoidi pomažu u kontroli simptoma oralnog lichena planusa te su oni prosječno koristili kurkuminoide 14,1 mjesec. Dvoje pacijenata je prijavilo nedostatak poboljšanja s dnevnom dozom od 1500 mg i 2500 mg kroz tri mjeseca za svaku korištenu. Petero pacijenata nije bilo sigurno pomažu li im kurkuminoidi te su ih oni prosječno koristili 1,5 mjesec. Šestero pacijenata prijavilo je neželjene učinke, troje abdominalne nelagodnosti, dvoje proljev i jedan blagu žurnost u defekaciji. Neželjeni učinci su riješeni redukcijom doze na 3000 mg dnevno u dvoje pacijenata, dok je dvoje prestalo s suplementacijom. Zaključno, 22 od 37 pacijenata (60%) prijavilo je smanjenje simptoma, 13 od 37 bilo je nesigurno (35%), a 2 od 37 (5%) prijavilo je da nije došlo do poboljšanja. Neželjeni učinci uključivali su abdominalne nelagodnosti i proljev koji su bili povezani s dozom (Chainani-Wu i sur, 2012).

Oralna dezinfekcija. U Brazilu je provedena randomizirana klinička studija s ciljem utvrđivanja antimikrobnog učinka fotodinamičke terapije (*antimicrobial photodynamic therapy*, PDT) s plavim svjetlom i kurkuminom kao oralnog dezinfekcijskog sredstva tijekom dva sata nakon tretmana. Dvadeset sedam pacijenata sudjelovalo je u istraživanju, te su randomizirani u tri skupine:

1. PDT skupina - terapija kurkuminom i plavim svjetlom (n=9)
2. Plavo svjetlo skupina - terapija samo plavim svjetlom (n=9)
3. Kurkuminska kupina - terapija samo kurkuminom bez svjetlosti (n=9)

Iradijacijski parametri su: dioda koja emitira plavo svjetlo (LED) iluminacije (455±30 nm), 400 mW prosječne optičke snage, 5 minuta aplikacije, područje iluminacije 0,6 cm^2, 600 mw/cm^2 inteziteta i 200 J/cm^2 fluentnosti. Korištena koncentracija kurkumina iznosila je 30 mg/L. Uzorci sline iz kojih se određivao broj bakterija uzeti su na početku i nakon eksperimentalne faze (odmah nakon tretmana te nakon 1 i 2 sata). PDT skupina je pokazala značajnu redukciju u CFU (*colony forming units*) odmah nakon tretmana (5,71 – 0,48, p=0,001) te nakon jednog sata (5,14 – 0,92, p=0,001) i dva sata (5,35 – 0,76, p=0,001), u usporedbi sa vrijednosti prije tretmana (6,61 – 0,82). U skupini koja je koristila samo svjetlo nisu opažene značajne promjene. Kurkuminska skupina pokazala je značajan porast u CFU jedan sat nakon tretmana (6,77±0,4, p=0,02), u usporedbi s vrijednostima prije tretmana (5,58±0,7). PDT skupina je pokazala značajnu razliku u mikrobiološkoj redukciji ($p<0,05$) u usporedbi s obje druge skupine. Novi LED uređaji (za plavu svjetlost) uz korištenje kurkumina mogu biti upotrebljivi za redukciju mikroorganizama u slini, što bi vodilo općenitoj dezinfekciji usne šupljine, međutim, ovaj postupak još treba istražiti (Leite i sur., 2014).

U Brazilu je provedeno ispitivanje o dezinfekciji usne šupljine pomoću kurkumina i izloženosti svijetlosti od 450 nm. Ispitivanje je bilo randomizirano te je sudjelovalo 13 odraslih volontera. Analizirane su tri različite skupine: kontrolna (bez svjetlosti i bez kurkumina), kurkuminska (bez svjetlosti) i kurkuminsko-svjetlosna skupina (lijek i fotodinamička terapija). Usta su se ispirala 5 minuta s 20 mL kurkuminske otopine koncentracije 1,5 g/L. Nestimulirana slina skupljena je na početku studije zbog određivanja broja bakterijskih kolonija te je skupljena i nakon eksperimentalne faze. Praćeni su i neželjeni događaji. Uzorci su kultivirani na krvnom agaru u mikroaerofilnim uvjetima te je određivana CFU vrijednost. Rezultati su pokazali da postoji razlika između dviju skupina u redukciji broja bakterija. U skupini s kurkuminom, smanjenje broja bakterija je bilo značajno manje (9%) nego u svjetlosno-kurkuminskoj skupini (68%). Statistički značajno smanjenje mikroorganizama u slini uočeno je kod fotodinamičke terapije ($p<0,05$) koja se pokazala učinkovitom u odnosu na korištenje samog kurkumina (Araujo i sur., 2012).

U Brazilu je provedena studija s ciljem istraživanja učinka antimikrobne fotodinamičke terapije (aPDT), uz dodatak kurkumina i surfaktanta SDS-a (Na-lauril sulfat) za oralnu dekontaminaciju kod ortodontskih pacijenata. Volonteri (n=24) su randomizirano podijeljeni u četiri skupine: prva skupina imala je terapiju plavim svijetlom, druga plavo svjetlo i

kurkumin, treća kombinaciju plavog svijetla, kurkumina i SDS-a, dok je četvrta tretirana klorheksidinom. Fotosenzitizirajuće sredstvo je pripremljeno dodavanjem 0,1% SDS-a u otopinu kurkumina (1 g/L). Korištena su dva LED emitirajuća uređaja (plavo svijetlo, 450±10 nm). Sakupljanje nestimulirane sline (n=3) je provedno odmah prije grgljanja, nakon grgljanja te nakon aPDT terapije. Uočeno je značajno smanjenje broja bakterija u drugoj (od 6,33±0,92 na 5,78±0,96, $p<0,05$), trećoj (od 5,44±0,94 na 3,83±0,71, $p<0,01$) i četvrtoj skupini (od 5,89±0,97 na 2,55±1,80, $p<0,01$). Nisu uočene značane razlike između skupine tretirane klorheksidinom i skupine tretirane aPDTom te kombinacijom kurkumina i SDS-a. Rezultati pokazuju da kurkumin zajedno sa surfaktanton i plavim svjetlom ima potencijal smanjenja bakterije *Streptococcus mutans* u slini kod ortodontskih pacijenata (Panhóca i sur., 2016).

4.1.15. Učinak kurkuminoida na upalu i oksidacijski stres

Ispitivanja na ljudima pokazala su da je doza od 400 mg kurkumina, uzimana tri puta dnevno, jednako učinkovita u redukciji postoperacijske upale kao i fenilbutazon (nesteroidni protuupalni lijek) (www.ema.europa.eu). Kurkumin utječe na put eikozanoida, što uključuje ciklooksigenazu i lipooksigenazu, enzime preko kojih kurkuma ostvaruje sustavni protuupalni učinak. Jedno je istraživanje pokazalo učinak kurkume usporediv s učinkom hidrokortizona u eksperimentalnoj plućnoj fibrozi (online.lexi.com).

Nieman i suradnici proveli su križnu, dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju u kojoj su ispitivali učinkovitost kurkume i crvenog papra u količinama koje se koriste u prehrani na oksidacijski stres i upalu. Studija je ukupno trajala 10 tjedana (4 tjedna ispitivanje, 2 tjedna stanka, 4 tjedna ispitivanje). Četverotjedna suplementacija s crvenim paprom (1 g dnevno) ili kurkumom (2,8 g dnevno) u kapsulama, testirana je na 62 pretile žene u dobi 40-75 godina (indeks tjelesne mase>27 kg/m2), sa sustavnom upalom (CRP≥2 mg/l). Pacijentice su bile prividno zdrave, nisu uzimale nikakve lijekove ili dodatke prehrani koje utječu na upalu. Uzorci krvi uzeti natašte skupljeni su prije i nakon suplementacije te su analizirani parametri oksidacijskog stresa (F2-izoprostani, oksidirani LDL) i upale (CRP i sedam upalnih citokina) te je određen metabolički profil. Ustanovljeno je da četverotjedna suplementacija crvenim paprom ili kurkumom u kulinarskim dozama ne utječe na oksidacijski stres i upalu u pretilih žena sa sustavnom upalom i ne uzrokuje značajnu promjenu u metaboličkom profilu. Negativni rezultati ove studije trebali bi se promatrati u kontekstu kulinarskih doza, malog broja ispitanika i promatranih biomarkera. Stoga su potrebne daljnje studije s većim dozama,

mješavinama začina ili izoliranih bioaktivnih sastavnica te suplementacije ktoz duže razdoblje (Nieman i sur., 2012).

U Japanu je provedena studija o učinku kurkumina na smanjenje upale i oštećenja mišića nakon ekcentrične tjelovježbe. Studija je dizajnirana kao randomizirana, jednostruko slijepa, križna. Četrnaest, zdravih muškaraca koji ne treniraju (24±11 godina) izvelo je 50 maksimalno izokinetičkih ekcentičnih kontrakcija lakatnih fleksora jedne ruke na isokinetičkom dinamometru te istu tu vježbu s drugom rukom četiri tjedna kasnije. U studiji se koristio pripravak Theracurmin®, oblik s pojačanom bioraspoloživosti. Ispitanici su uzeli 6 kapsula od 25 mg kurkumina (150 mg ukupno) ili placeba (škrob) jedan sat prije tjelovježbe te dvanaest sati nakon. Maksimalna voljna kontrakcija (*Maximal voluntary contraction*, MVC) lakatnih fleksora, opseg pokreta lakatnog zgloba, opseg nadlaktice, bolnost mišića, serumska aktivnost kreatin kinaze (CK), plazmatski IL-6 i TNF-α mjereni su prije, odmah te 24, 48, 72 i 96 sati nakon svake ekcentrične vježbe. Promjene u ovim varijablama su uspoređivane između kurkumina i placeba. MCV smanjio se manje i prije oporavio te su vršne CK aktivnosti bile manje za kurkumin u odnosu na placebo ($P<0,05$), međutim, nije bilo značajnih razlika između stanja vezanih za druge varijable. Nakon vježbi nisu zabilježene značajne promjena u koncentracijama IL-6 i TNF-α. Zaključeno je da Theracurmin® može umanjiti neke aspekte mišićnih oštećenja kao što su MCV gubitak i povećanje aktivnosti kreatin kinaze (Tanabe i sur., 2015). Napomena: studiju je financirala *Theravales Company*, a neki autori su zaposlenici te tvrtke.

U Novom Zelandu je provedena studija o učinku kurkumina na mišićna oštećenja, upalu i odgođenu bolnost mišića. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana, križna. U istraživanju je sudjelovalo sedamnaest zdravih muškaraca prosječne dobi 33,8±5,4 godina i tjelesne mase 83,9±10 kg. Uspoređivao se učinak kurkumina vs. placeba nakon skakanja na jednoj nozi i razvijanja odgođene bolonosti mišića zbog neuobičajenih, teških vježbi. Kurkumin ili placebo, uzimani su dva dana prije i tri dana nakon vježbi. Tada je dva puta dnevno uzeto 5 kapsula koje sadrže 2,5 g kurkumina. Svi su ispitanici izvršili oba eksperimenta (kurkumin i placebo), u razmaku od najmanje četrnaest dana. Mjerenja su vršena na početku te 24 i 48 sati nakon vježbe, a sastojala su se od procjene boli u udovima (*visual analog scale*, VAS skala), natečenosti mišića, visini skoka na jednoj nozi i serumskih markera mišićnih oštećenja ili upale. Kurkumin je uzrokovao umjereno smanjenje boli (VAS skala -1,4 do -1,7) 24 i 48 sati nakon vježbe te malo smanjenje aktivnosti kreatinin kinaze (-

22-29%; ±21-22%). Povezano sa redukcijom boli, javio se mali porast u izvedbi skoka na jednoj nozi. Kurkumin je povisio koncentracije IL-6 na početku studije i nakon 48 sati, no snizio IL-6 u mjerenju provedenom nakon 24 sata. Zaključeno je da kurkumin može smanjiti bol (odgođenu nakon tjelesnog napora) zbog olakšanog oporavka mišića, međutim, potrebne su daljnje studije da se razjasne mehanizmi i potencijalni učinci kurkumina u sportu (Nicol i sur., 2015).

U Japanu je provedena dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, križna studija (*counterbalanced crossover*) čiji je cilj bilo ispitivanje učinkovitosti kurkumina na smanjenje oksidacijskog stresa izazvanog tjelovježbom. U ispitivanju je sudjelovalo deset zdravih muškaraca (26,8±2,0 godina, indeksa tjelesne mase <25 kg/m^2), nepušača, bez kardiovaskularnih bolesti koji ne uzimaju lijekove ili antioksidanse kao dodatke prehrani. U ispitivanju su korištene kapsule kurkumina (proizvođač *Theravalves corporation*), a u placebo kapsulama se osim pomoćnih tvari koje su prisutne i u kurkuminskoj kapsuli, nalazi i tartazin. Svaki je od ispitanika prošao kroz tri ispitivanja u randomiziranom slijedu, u razmaku od najmanje tjedan dana: placebo, jedna doza kurkumina (90 mg, dva sata prije vježbanja) i dvije doze kurkumina (90+90 mg, dva sata prije i odmah nakon vježbe). Svaki je ispitanik hodao ili trčao na 65% VO_{2max} (test maksimalnog utroška kisika) na ergometru 60 minuta. Uzorci krvi uzeti su prije vježbe, odmah nakon i dva sata nakon vježbe. Koncentracije serumskih derivata reaktivnih kisikovih metabolita mjerene odmah nakon vježbe su bile značajno više nego vrijednosti prije vježbe u placebo skupini $P<0,05$), ali ne i pri suplementaciji kurkuminom u jednoj ili dvije doze. Koncentracije serumskog biološkog potencijala mjerene odmah nakon vježbe su bile značajno povišene kod ispitivanja s jednom i dvije doze kurkumina u usporedbi s vrijednostima prije vježbe ($P<0,05$). Nije bilo promjene niti u otkucajima srca. Ova saznanja indiciraju da suplementacija kurkuminom može smanjiti oksidacijski stres induciran tjelovježbom zbog povećavanja antioksidativnog kapaciteta krvi (Takahashi i sur., 2014).

U Indoneziji je provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano i placebo kontrolirano istraživanje u jednom centru, s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina kao antioksidansa u pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji korekcije Fallotove tertralogije. U studiji je sudjelovalo 45 pacijenata, dobi od jedne do šest godina. Utvrđivale su se koncentracije malondialdehida i glutationa, aktivnost NF-κB, c-Jun N-terminalna kinaza i kaspaza 3 te postoperativni klinički ishodi. Pacijenti kojima je bila zakazana terapija randomizirani su u

dvije skupine, jedna je skupina dobila placebo (n=23, laktoza), a druga kurkumin (n=22) u dozi od 45 mg dnevno (pripravak sadrži 98% kurkuminoida). Obje skupine su terapiju dobivale četrnaest dana prije operacije. Malonaldehid i glutation su određivani tijekom preishemije, ishemije i reperfuzijske faze te šest sati nakon micanja stezaljke s aorte. NF-κB, c-jun N-terminal kinaza i kaspaza 3 iz infundibuluma određivane su tijekom preishemije, ishemije i reperfuzijske faze. Hemodinamički parametri su promatrani još pet dana nakon operacije. U svim promatranim fazama, koncentracije malonaldehida i glutationa su bile slične između grupa. Nije bilo značajne razlike u aktivnosti NF-κB između skupina za tri observacije, međutim, u kurkuminskoj skupini, c-Jun N-terminalna kinaza se značajno smanjila od preishemične do reperfuzijske faze te je ekspresija kaspaze 3 bila manja u ishmičnoj fazi. Pacijenti u kurkuminskoj skupini imali su nižu temperaturu i bolje ventrikularne funkcije, no nije bilo značajnih razlika u mehaničkoj ventilaciji i danima provedenim u bolnici. Kardioprotektivni učinak kurkumina može uključivati inhibiciju puta c-Jun N-terminalne kinaze i kaspaze 3 u kardiomiocitima, posebice u ishemičnoj fazi. Ovo je vjerojatno prva studija provedena s ciljem utvrđivanja učinka kurkumina na djecu, pa se koristila najniža doza korištena u odraslih ljudi. Ograničenja studije su što je korištena samo jedna doza kurkumina, a ispitanici su imali veliki raspon kilaže pošto se radi o djeci različith godina (1 do 6 godina), također podaci o malonaldehidu i glutionu nisu uzeti prije početka terapije kurkuminom (Sukardi i sur., 2016).

U Tehranu (Indija) provedena je studija učinka kurkumina na citokine u pretilih osoba (serumski uzorci uzeti su od ranije provedene studije o hipolipemičkom učinku kurkumina u pretilih osoba). Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, križna. Sudjelovalo je 30 pacijenata od 18 do 65 godina (indeks tjelesne mase ≥30). Studija je križnog dizajna, pa su ispitanici uzimali placebo ili kurkumin kroz četiri tjedna, nakon čega je sljedilo razdoblje ispiranja (stanke) od dva tjedna, te zatim četiri tjedna drugog režima. Dnevna doza kurkumina primjenjena u studiji je 1 g, a korišten je C3 Complex® u kapsulama od 500 mg s dodatkom 5 mg BioPerinea®. Kao placebo korišten je BioPerine® (crni papar) u istim kapsulama. Serumski uzorci su skupljeni na početku i kraju ispitivanja. Određivane su serumske koncentracije IL-1α, IL-1ß, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, vaskularnoendotelni faktor rasta (VEGF), interferon γ, epidermalni faktor rasta (EGF), MCP-1 (monicitni kemoatraktantni protein-1) i TNF-α. Srednje serumske vrijednosti IL-1ß (P=0,042), IL-4 (P=0,008) i VEGF (P=0,01) su značajno smanjene u skupini koja je uzimala kurkumin. Nasuprot tome, nisu uočene značajne razlike u koncentarcijama IL-2, IL-6, IL-8, IL-10,

interferon γ, EGF i MCP-1. Rezultati ove studije ukazuju na potencijalni imunomodulirajući učinak kurkumina zbog utjecaja na cirkulirajuće koncentracije IL-1ß, IL-4 i VEGF. Ograničenja ove studije jesu mali broj ispitanika, kratko vrijeme trajanja te niska doza kurkumina (Ganjali i sur., 2014).

U Meksiku je provedena studija o učinku kurkumina na oksidaciju proteina, lipidnu peroksidaciju i moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) u hipokampusu frontalnog korteksa dijabetičkih miševa (db/db tip) i serumu pretilih ljudi. Miševi su tretirani dnevno s 50 mg/kg kurkumina tijekom osam tjedana. Klinička studija uključila je pretile muškarce (bez dijagnoze dijabetesa) u dobi 25-35 godina, indeska tjelesne mase 30 do 39,5 kg/m^2. Dizajnirana je kao jednostruko slijepa, randomizirana i kontrolirana s praćenjem u drugom, šestom i dvanaestom tjednu. Ispitivanje je započeto s 61 muškaracem, međutim, 40 ih je završilo studiju. Dvadesetero ispitanika je uzimalo dnevnu dozu kurkumina od 500 mg, a ostatak 750 mg kroz dvanaest tjedana. BDNF, oksidacija proteina i lipidna peroksidacija u serumu su određivani u 0., 2., 3. i 12. tjednu terapije. Kurkumin je poboljšao koncentracije BDNF-a u miševa, no nije imao nikakvog učinka na BDNF u serumu pretilih muškaraca. Doza od 500 mg kurkumina smanjila je lipidnu peroksidaciju u humanom serumu nakon 6 i 12 tjedana, u usporedbi s početnim vrijednostima. No, doza od 750 mg nije imala učinka. Obje doze kurkumina su smanjile razine proteinske oksidacije u 2., 6. i 12. tjednu, u usporebi s početnim vrijednosima. Rezultati ove studije su ukazali na potencijalni učinak kurkumina u smanjenju oksidacije izazvane pretilošću u ljudi (Franco-Robles i sur., 2014).

U Iranu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana križna studija o učinku suplementacije kurkuminoidima na serumsku prooksidant-antioksidant ravnotežu (PAB) i titar antitijela za Hsp27 (anti-Hasp) i oxLDL (anti-LDL). Sudjelovalo je 30 pretilih ispitanika u dobi od 18 do 65 godina, s indeksom tjelesne mase ≥30 kg/m^2 i prisutnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine, te su uzimali kurkuminoide u dozi 1 g dnevno ili placebo kroz 30 dana, nakon čega je slijedila stanka (ispiranje) od dva tjedna te potom drugi tretman kroz 30 dana. Korišten je C3 complex® u dozi od 500 mg, s dodatkom 5 mg BioPerina® (ekstrakt crnog papra). Kao placebo korišteno je 5 mg BioPerina®. Serumski PAB, zajedno sa titrom anti-Hsp27 i anti-oxLDL je mjeren na početku i na kraju svakog tretmana. Suplementacija kurkuminoidima je bila povezana sa značajnim smanjenjem u PAB vrijednosti (p=0,044), međutim, nisu uočene značajnije promjene u serumskim koncentracijama anti-Hsp27 i anti-oxLDL (p>0,05).

Nadalje, nije bilo promjena ni u tjelesnoj težini i indeksu tjelesne mase ispitanika. Rezultati su pokazali da je oralna suplementacija kurkuminoidima u dozi od 1 g dnevno učinkovita u smanjenju oksidacijskog stresa, no ne utječe na imunosni odgovor. No, to je još potrebno potvrditi opsežnijim i dužim kliničkim istraživanjima (Sahebkar i sur., 2013).

U Indiji (West Bengal), u određenim endemskim područjima koncentracije arsena u vodi su veće od dopuštenog. Stanovnici tih područja su kronično izloženi arsenu, što može dovesti do stvaranja slobodnih radikala i oštećenja DNA. U studiji je sudjelovalo 286 volontera iz ovih područja te za kontrolnu skupinu 100 volontera iz područja koja nisu izložena visokim koncentracijama arsena. Volonteri su bili nepušači, muškarci i žene, u dobi od 25 do 55 godina, bez kroničnih bolesti i vanjske manifestacije toksičnosti arsena. Volonteri (n=286) su nakon tri mjeseca promatranja i utvrđivanja stanja prouzročenog zbog izloženosti arsenu, podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina je dobila placebo, a druga kurkumin u dozi od 500 mg, dva puta dnevno kroz tri mjeseca. Na kraju svakoga mjeseca utvrđivano je ima li kurkumin antigenotoksični učinak, te su učinjeni jetreni i hematološki testovi. Koncentracija kurkumina u krvi je analizirana HPLC metodom. Oksidacijski stres induciran arsenom i antagonistička uloga kurkumina evaluirani su određivanjem slobodnih radikala, lipidne peroksidacije i protein karbonila. Analizirano je i oštećenje DNA u limfocitima. Antioksidativni enzimi kao što su katalaza, superoksid dismutaza, glutation reduktaza, glutation-S-transferaza, glutation peroksidaza i neenzimski glutation su također određivani. Uzorci krvi volontera s endemskih područja pokazali su ozbiljna oštećenja DNA s povišenim koncentracija slobodnih radikala i lipidne peroksidacije, a antioksidansi su bili smanjene aktivnosti. Tri mjeseca suplementacije kurkuminom značajno je smanjilo DNA oštećenja, usporilo stvaranje slobodnih radikala i lipidnu peroksidaciju te povećalo aktivnost antioksidansa ($p<0,001$). Rezultati ovog istraživanja ukazali su na mogući protektivni učinak kurkumina na oštećenje DNA nastalo djelovanjem arsena (Biswas i sur., 2010).

Panahi i suradnici (2015) su u Iranu proveli pilot studiju o kliničkom učinku kurkuminoida na markere plućne funkcije i sustavne upale u pacijenta koji su intoksicirani plinom sumpornim mustardom. Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana. Kriterij za uključivanje pacijenata u studiju su respiratorni problemi zbog izloženosti sumpornom mustardu (prema HRCT, *high-resolution computed tomography*), a kriteriji za isključivanje su pušenje, prisutnost bolesti pluća prije izloženosti sumpornom mustardu, renalna, jetrena ili srčana disfunkcija, rak pluća, akutna pneumonija ili bronhitis, psihički

poremećaji, pogoršanje simptoma ili ozbiljne nuspojave tijekom tertmana. U studiji je sudjelovalo 89 pacijenta koji imaju plućne bolesti zbog plina sumpornog mustarda. Randomizacija je provedena individualno, pacijenti su dobili ili kurkuminoide (n=45, 39 u završnim analizama) ili placebo (n=44, 39 u završnim analizama). Studija je trajala 4 tjedna. Korišteni kurkuminoidi su C3 Complex® (500 mg kurkuminodida, 5 mg BioPerinea®). Dnevna doza kurkuminoida iznosila je 1,5 g. Placebo kapsule bile su istog izgleda, a sadržavale su 5 mg BioPerinea®. Pacijenti su kao standardu terapiju dobivali salmeterol, N-acetilcistein i pantoprazol. Mjere učinkovitosti su promjene u spirometrijskim parametrima (FVC, FEV1, FEV1/FVC) i serumske koncentracije upalnih medijatora (IL-6, Il-8, TNF-α, TGFß, hs-CRP, supstanca P, CGRP, MCP-1). FEV1 i FCV su ostali usporedivi između skupina, međutim, u kurkuminskoj skupini pokazao se veći učinak u poboljšanju FEV1/FCV (p=0,002). Kurkuminoidi su se također pokazali bolju učinkovitost u promjenama upalnih medijatora u odnosu na placebo: IL-6 (p<0,001), IL-8 (p=0,035), TNFα (p<0,001), TGFβ (p<0,001), supstanca P (p=0,016), hs-CRP (p<0,001), CGRP (p<0,001) i MCP-1 (p<0,001). Tijekom studije nije bilo prijava težih nuspojava. U kurkuminskoj skupini bilo je 10 pritužbi: abdominalna bol i konstipacija (4), glavobolja (2), neugodna aroma (3), velike kapsule (1). U placebo skupini bilo je 6 pritužbi na abdominalnu bol i konstipaciju. Smanjenje plućne upale smatra se glavnim mehanizmom djelovanja kurkumina na kronične respiratorne bolesti (supresija NF-κB putem blokate IκB). Pokazalo se da su kurkuminoidi sigurni te da se dobro podnose. Ustanovljeno je da se kratkotrajnom suplementacijom može smanjiti sustavna upala u pacijenta s S-mustardom induciranim plućnim poremećajima. No, potebne su daljne studije da se utvrdi je li učinak kurkuminoida ovisan o dozi i hoće li dugotrajnija suplementacija poboljšati kliničku sliku (Panahi i sur., 2015).

Isti su autori proveli i studiju o učinkovitosti kurkumina na poboljšanje kvalitete života (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL), kliničkih simptoma i sustavnog oksidacijskog stresa u pacijenta s plućnim bolestima zbog izloženosti plinu sumpornog mustarda. Kriteriji za uključivanje i isključivanje pacijenta iz studije su isti kao u prethodnoj studiji. Uglavnom iranski veterani (muškarci, n=89) su sudjelovali u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju. Nasumično im je prepisana terapija placebom (n=44) ili kurkuminoidima (C3 Complex® s piperinom, n=45) kroz 4 tjedna. Dnevna doza kurkuminoida iznosila je 1500 mg, i 15 mg piperina. Prema HRCT (*high resolution computed tomography*), obliterativni bronhiolitis je dijagnosticiran svim pacijentima. Pacijenti su nastavili uzimati svoju standardu terapiju (salmeterol, N-acetil citstein i

omeprazol). Mjere učinkovitosti terapije su promjene u serumskim koncentracijama GSH i MDA. Težina i frekvencija respiratornih simptoma i HRQoL su evaluirani respiratornim upitnikom St.Georga (*St. George respiratory questionnaire*, SGRQ) i upitnikom CAT (*COPD assesment test)*. Serumske razine GSH su porasle, dok su se razine MDA snizile do kraja studije u obje skupine. Značajna poboljšanja su vidljiva i u simptomima, SGRQ i CAT bodovima u obje skupine. No, promjene u kurkuminskoj skupini su veće u usporedbi s placebom, veći je učinak na povećanje GSH-a, smanjenje MDA-a, poboljšanju CAT i SGRQ ($p<0,001$). Istraživanje je ukazalo na mogućnost primjene kurkuminoida kao sigurne adjuvantne terapije u pacijenata s intoksikacijom plina sumpornog mustarda koji su na standardnoj terapiji za plućne komplikacije (Panahi i sur., 2014).

U Iranu je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija o protuupalnom učinku kurkumina u pacijenata s kroničnim kožnim komplikacijama (pruritis) induciranim plinom sumpornog mustarda. U istraživanju je sudjelovalo 96 muških veterana rata Iran-Irak, u dobi od 37 do 59 godina. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine, kurkuminsku (n=46) i placebo skupinu (n=50). Studiju od četiri tjedna završilo je 80 ispitanika, po četrdeset u svakoj skupini. Kurkumin korišten u ispitivanju bio je C3 Complex®, u dozi 1 g dnevno. Svaka kapsula C3 complexa® sadrži 500 mg kurkuminoida i 5 mg piperina. Kao placebo, korištene su kapsule iste veličine i oblika koje su sadržavale 5 mg piperina. Serumske koncentracije IL-6, IL-8, hs-CRP-a i CGRP-a (*calcitonin gene-related peptide)* su mjerene na početku i kraju studije. Određivanje stupnja pruritisa izvršeno je pomoću upitnika o pruritisu *(pruritus score*), a kvaliteta života pomoću DLQI upitnika (*dermatology life quality index*). Serumski IL-8 i hs-CRP bili su značajno smanjeni u obje skupine, no opseg redukcije bio je veći u kurkuminskoj skupini ($P<0,001$). Serumski CGRP je bio smanjen samo u ispitanika koji su uzimali kurkumin ($P<0,001$). Značajnije promjene u IL-6 nisu uočene. Primjećena je korelacija između CGRP i IL-6 promjena ($P=0,011$) i između DLQI i promjena IL-8 ($P=0,026$) u kurkuminskoj skupini. Također, u kurkuminskoj skupini promjene u serumskim koncentracijama IL-8, pokazale su povezanost s DLQI bodovima ($P=0,026$). Ni jedana od varijabla nije mogla predvidjeti rezultate upitnika o pruritisu. Ustanovljeno je da suplementacija kurkuminom utječe na smanjenje upale u pacijenata koji pate od kroničnih kožnih komplikacija uzrokovanim intoksikacijom sa sumpornim mustardom (Panahi i sur., 2012).

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija, provedena u dva centra u Iranu (Tehran i Ilam) istraživala je učinak kurkumina u olakšavanju simptoma kroničnog pruritisa induciranog sumporovim mustardom. U ispitivanju je sudjelovalo 96 muških veterana rata Iran-Irak , u dobi od 37 do 59 godina. Pacijenti su randomizirani u dvije skupine, u svakoj skupini je po 40 pacijenata završilo ispitivanje. Prva je skupina dobivala kurkuminoide u dozi od 1 g dnevno, a druga placebo kroz 4 tjedana. Kurkumin korišten u ispitivanju bio je C3 complex® koji sadrži 500 mg kurkimonoida i 5 mg BioPerina® po kapsuli. Kao placebo koristile su se kapsule iste veličine i oblika, koje su sadržavale 5 mg BioPerina®. Serumske koncentracije tvari P i aktivnost antioksidacijskih enzima su mjerene na početku i na kraju ispitivanja. Procjene težine pruritisa su izvšene pomoću upitnika o pruritusu, vizualne analogne skale (VAS) i upitnika o atopijskom dermatitisu (*Scoring atopic dermatitis*, SCORAD). Kvaliteta života (QoL) je procijenjena pomoću upitnika o dermatološkoj kvaliteti života (DLQI). Serumske koncentracije tvari P ($P<0,001$) te aktivnost superoksid dismutaze ($P=0,02$), glutation peroksidaze ($P=0,006$) i katalaze ($P<0,001$) su bile značajno reducirane u kurkuminskoj skupini, dok u placebo skupini nije bilo značajnijih promjena. Suplementacija kurkuminom je također dovela do značajnih redukcija u parametrima pruritisa, uključujući težinu pruritisa prema upitniku ($p>0,001$), VAS skali ($p<0,001$) i objektivnom rezultatu SCORAD upitnika ($P=0,009$). Ni jedna od ovih mjera nije se značajno promijenila u placebo skupini. Što se tiče kvalitete života, iako je DLQI bio smanjen u obje skupine ($P<0,001$ u kurkuminskoj i $P=0,003$ u placebo skupini), promjena je ipak bila veća u kurkuminskoj skupini. Zaključak ovog ispitivanja jest da kurkumin može biti prirodna, sigurna i široko dostupna terapija za kronični pruritis induciran sumporovim mustardima (Panahi i sur., 2012).

4.1.16.Učinak kurkuminoida na kožu

Vitiligo. U Tajlandu je provedena preliminarna randomizirana kontrolirana studija čiji je cilj bio usporediti učinkovitost UVB fototerapije (uskog raspona) uz dodatak topikalno primjenjenog tetrahidrokurkumina, s UVB fototerapijom (uskog raspona) u indukciji repigmentacije u vitiligu. Deset pacijenata (četiri muškarca, šest žena) sa žarišnim ili generaliziranim vitiligom je sudjelovalo u ispitivanju. Pacijenti su bili fototipovi III i IV. Kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su stabilno stanje bolesti, bez repigmentacije ili depigmentacije u protekla dva mjeseca te dob najmanje 18 godina. Za svakog su pacijenta

izabrane dvije lezije na istom anatomskom području i po mogućnosti na istoj strani tijela. Dvije slične lezije tertirane su UVB fototerapijom i topikalnim tetrahidrokurkuminom ili samo UVB fototerapijom. U studiji nije bilo placebo skupine. Terapija se provodila dva puta tjedno, kroz dvanaest tjedana (najviše 24 tretmana u 12 tjedana). Krema s tetrahidroksikurkuminom koji je u fosfatidilkolinskom kompleksu, primjenjivana je dva puta dnevno, ali ne prije fototerapije. Tetrahidroksikurkumin je derivat kurkumina koji ne ostavlja žuti trag na koži te je pokazao i bolja antiperoksidacijska svojstva. Stupanj repigmentacije, mjesečno dokumentiran digitalnom fotografijom, su procjenjivali dermatolozi. Nakon završetka ispitivanja, statistički značajna repigmentacija, u usporebi s početnim vrijednostima opažena je u obje skupine. Sveukupni stupanj repigmentacije bio je malo bolji u kombiniranoj skupini u 8. i 12. tjednu (p=0,078 i 0,158). Neželjeni učinci nisu bili ozbiljni te su bili dobro podnošljivi. Pokazalo se da je UVB fototerapija zajedno s tetrahidroksikurkuminoidnom kremom učinkovitija nego UVB fotomonoterapija u liječenju vitiliga, bez statističke značajnosti (Asawanonda i Klahan, 2010).

Radiodermatitis. U New Yorku je provedena randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija o učinku kurkumina na redukciju radiodermatitisa u tridesetero pacijentica s karcinomom dojke. U studiji su sudjelovale pacijentice koje su imale neupalni karcinom dojke ili karcinom *in situ* te im je prepisana radioterapija bez kemoterapije. Ispitanice su bile uglavnom bjelkinje (90%) srednje dobi 58,1 godina. Randomizirane pacijentice (u omjeru 1:1) su tijekom radioterapije uzimali 2 g kurkumina (C3 Complex®) ili placeba, tri puta dnevno (6 g dnevno). Ispitivana skupina uzimala je tri puta dnevno po četiri kapsule od 500 mg kurkumina odnosno dikalcij fosfata (placebo). Bilo im je dopušteno korištenje standardne topikalne terapije za radiodermatitis. Na tjednoj osnovi procjenjivao se stupanj radiodermatitisa prema skali (*Radiation Dermatitis Severity*, RDS), prisutnost vlažne deskvamacije, mjerenje crvenila, McGill upitik o boli (kratki oblik) i upitnik o simptomima. Kurkumin je smanjio radiodermatitis na kraju terapije u usporedbi s placebom (2,6 vs 3,4; P=0,008). Fisherov test je pokazao da je manje ispitanica na terapiji kurkuminom imalo vlažnu deskvamaciju (28,6% vs. 87,5%, P=0,002). Zaključak studije jest da *per os* primjena 6 g kurkumina dnevno tijekom radioterapije smanjuje jačinu radiodermatitisa u pacijentica s karcinomom dojke, no ne utječe na crvenilo. Ograničenja studije su mali broj ispitanika i velik broj primjenjivanih kapsula. Rezulate je potrebno potvrditi opsežnijom studijom (Ryan i sur., 2013).

U Indiji je provedena pilot studija, randomizirana i slijepa za istraživača s ciljem da se utvrdi učinkovitost kreme koja sadrži ekstrakt kurkume i ulje sandalovine (Vicco® turmeric cream, VTC) na radiodermatitis u pacijenata s karcinom glave i vrata koji su na radioterapiji. Pedeset pacijenata koji dobivaju radioterapiju >60 Gy sudjelovalo je u studiji. Ispitanici su nasumično raspoređeni u dvije skupine po 25. Od prvog dana radioterapije do dva tjedna nakon trajanja tretmana jedna je skupina topikalno koristila ulje Johnosn's® za djecu, a druga Vicco® kremu. Oba su se sredstva simetrično nanosila na radijacijsko područje pet puta dnevno. Akutne kožne reakcije procjenjivao je ispitivač, kojem nisu bili poznati detalji, dva puta tjedno pomoću upitnika (*radiation therapy oncology group score*). Učestalost radiodermatitisa je rasla s izloženošću radijaciji te je u obje skupine bila najveća u sedmom tjednu. U odnosu na placebo, u skupini koja je korsitila Vicco® kremu tijekom cijelog tretmana bilježeni su značajno manji stupnjevi dermatitisa ($p<0,015$ do $p<0,001$), ali i dva tjedna nakon tretmana ($p=0,015$). Uz statistički značajnu razliku, pojava dermatitisa stupnja 3 bila je niža u Vicco®skupini ($p<0,01$). Rezulati su pokazali da ispitivana krema može učinkovito prevenirati radiodermatitis, međutim, to je potrebno potvrditi u većim, dvostruko slijepim studijama (Palatty i sur., 2014).

Psorijaza. Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana (faza IV), pilot klinička studija provedena je s ciljem istraživanja sigurnosti i učinkovitosti oralno uzimanog kurkumina zajedno s lokalnom fototerapijom u pacijenta s plak psorijazom. U istraživanju je sudjelovao 21 pacijent s umjerenim do teškim stupnjem psorijaze. Pacijenti su oralno uzimali ekstrakt kurkume sa stvarnom terapijom vidljivom svjetlosti (*real visible light phototherapy,* VLRT) ili simuliranu terapiju vidljivom svjetlosti (*simulated visible light phototherapy,* VLST) u ekperimentalnom području, dok je ostatak tijela tretiran UVA zračenjem. Tablete su sadržavale 100 mg standardiziranog ekstrakta kurkume s 12 mg kurkumina po tableti, a ukupan dnevni unos iznosio je 6 tableta. Pacijenti VLRT skupine nisu pokazivali blage do teške plakove za razliku od pacijenta u VLST skupini. Na kraju istraživanja 76% svih pacijenata pokazalo je odgovor u zahvaćenosti površine tijela tretiranoj s UVA. Lezije u eksperimentalnom području pokazale su odgovor u 81% pacijenata u VLRT grupi i 30% pacijenata u VLST grupi. Temeljem dobivenih rezultata moglo se zaključiti da se kod umjereno do teške plak psorijaza može očekivati terapijski odgovor na kurkumu aktiviranu vidljivom svjetlosti. Ta bi nova metoda liječenja bila sigurnija za pacijente od postojećih metoda (Carrion-Gutierrez i sur., 2015).

Smatra se da urkumin može biti komplementarna terapija u liječenju psorijaze zbog svojih protuupalnih, antiangiogenskih, antioksidativnih i antiproliferativnih učinaka. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, utvrđivana je učinkovitost bioraspoloživog kurkumina u terapiji psorijaze. U istraživanje su bila uključena 63 pacijenta s blagom do umjerenom psorijazom (PASI<10, *psoriasis area severity index*). Pacijenti su randomizirani u dvije skupine. U ispitivanoj skupini topikalno su koristili medilprednizolon aceponat 0,1% jednom dnevno i oralni kurkumin Meriva® (n=31), dok je placebo skupina samo topikalno primjenjivala kortikosteroide (n=32). Dva puta dnevno uzimane su po dvije kapsule (2 g dnevno), s 20%-tnim udjelom kurkumina (100 mg) po kapsuli. Istraživanje je trajalo 12 tjedana. Na početku i na kraju tretmana izvršene su kliničke procjene i imunoenzimske analize serumskih koncentracija IL-17 i IL-22. U obje skupine je zabilježeno značajno smanjenje vrijednosti prema PASI upitniku, posebice u pacijenata koja su uzimali i kurkumin. U toj su se skupini koncentracije IL-22 značajno smanjile. Kurkumin se pokazao kao dobra i sigurna adjuvantna terapija za psorijazu, a pretpostavljeni mehanizam uključuje regulaciju Th22 stanica, podvrste pomoćničkih limfocita T koje izlučuju citokin IL-22 (Antiga i sur., 2015). Napomena: Istraživanje je finacirana *Indena*, proizvođač ispitivanog pripravka s kurkuminom.

Ekcem. Provedena je kontrolirana klinička studija o djelovanju prirodnog kombiniranog topikalnog pripravka na ekcem. Napravljene su tri topikalne formulacije (mikroemulzija, gel i mast) od ekstrakata kurkume, oraha i gotu kole (*Centella assiatica*) te im je ispitana stabilnost kroz tri mjeseca. Kliničko istraživanje provedeno je na 360 pacijenata s ekcemom. Klinički parametri koji su praćeni kroz istraživanje su eritemski stupanj, edem, svrbež, ljuštenje i lihenizacija. Učinak svake formulacije na navedene kliničke parametre uspoređivan je s placebo formulacijom. Mikroemulzija se pokazala učinkovitom u redukciji edema i eritema, svrbež je olakšan gelom, a ljuštenje i lihenizacija su smanjene primjenom masti, uz statistički značajnu razliku u odnosu na placebo. Zaključeno je da bi se sve ispitane formulacije mogle koristiti u liječenju ekcema (Khiljee i sur., 2015).

4.1.17. Ostali učinci kurkuminoida

***Humani papiloma virus*.** Provedena je randomizirana, kontrolirana (faza II) studija o učinku topikalno primjenjenog kurkumina na cervikalnu infekciju humanim papiloma virusom (HPV). Istraživanju je podvrgnuta biljna krema Basant® koja sadrži kurkumin te ekstrakte biljnih vrsta *Aloe vera, Sapindus mukorossi, Phyllanthus emblica* te vagitorij s kurkuminom. Ispitanice (30 do 60 godina) su testirane na Pap razmaz i HPV DNA test s lančanom reakcijom polimeraze. HPV pozitivne žene bez visoke cervikalne neoplazije (n=287) su randomizirane u četiri intervencijske skupine. Prva je skupina primjenjivala vaginalnu kremu Basant® (n=72, 59 završilo ispitivanje), druga placebo vaginalnu kremu (n=54, 44 završilo ispitivanje), treća vagitorije s kurkuminom (n=79, 73 završilo ispitivaje) i posljednja placebo vagitorije (n=82, 79 završilo ispitivanje). Kreme su korištene jednom dnevno u dozi od 5 mL, a vagitoriji s kurkuminom u dozi od 500 mg kroz 30 dana (osim tijekom mjesečnice). Ispitanice su pozvane sedam dana nakon zadnje primjene kada su ponovljeni nalazi HPV testa, citologije i kolposkopije. Postotak eliminacije HPV-a u ispitanica tretiranih Basant® kremom (87,7%) je bio značajno veći nego u odgovarajućoj placebo skupini (73,3%). Kurkumin je uzrokovao veću elimaciju HPV-a (81,3%) nego placebo, ali bez statistički značajne razlike. Vaginalne iritacije i svbež, većinom blagi do umjereni, bili su značajno veći u skupini s Basant® kremom, dok ozbiljnije nuspojave nisu uočene. Istraživanje pokazuje da su Basant® krema i vagitoriji s kurkuminom sigurni i dobro podnošljivi, iako su zbog nekih manjih nuspojava pri primjeni Basant® kremue neke ispitanice odlučile prekinuti terapiju (Basu i sur., 2013).

Monoklonska gamapatija neutvrđenog značenja i asimptomatski (šuljajući) multipli mijelom. U Sydneyu je provedeno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, križno ispitivanje o učinku 4 g kurkumina te nastavak tome otvorena (*open-label)* studija s dozom 8 g dnevno u pacijenata s monoklonalnom gamapatijom neutvrđenog značaja (MGUS) i asimptomatskim multiplim mijelomom (SMM). Trideset šest pacijenata (19 MGUS, 17 SMM) je randomizirano u dvije skupine: jedna skupina uzimala je kurkumin u dnevnoj dozi 4 g, a druga placebo kroz tri mjeseca nakon čega je sljedilo križanje. Ispitanici su uzimali dva puta dnevno kurkumin (*C3 stick-pack granule*), odnosno placebo (pomoćne tvari). Svi su bili stariji od 45 godina te nisu uzimali bisfosfonate niti primali kemoterapiju. Nakon faze ispitivanja s dozom od 4 g, pacijentima je dano na odabir žele li još sljedeća tri mjeseca sudjelovati u ispitivanju doze od 8 g. Uzorci krvi i urina su sakupljeni u određenim

intervalima za analizu specifičnih markera. Dvadeset pet pacijenata je završilo križno ispitivanje s 4 g i osamnaest dodatno s 8 g kurkumina. Suplementacija kurkuminom smanjila je omjer slobodnih-lakih lanaca (rFLC), reducirala razliku između klonalnih i neklonalnih lakih lanaca (dFLC) i iFLC (*involved FLC*). Urinarni deoksipiridinolin (uDPYD), marker resporpcije kostiju, se smanjio uzimanjem kurkumina, a povećao u skupini koja je primala placebo. Nadalje, tijekom suplementacije kurkuminom serumske koncentracije kreatinina imale su tendenciju smanjenja. Dobiveni rezultati su ukazali na potencijalnu terapijsku ulogu kurkumina u pacijenata s monoklonalnom gamapatijom i asimptomatskim multiplim mjelomom (Golombick i sur., 2012)

Jednostruko slijepa, križna pilot studija koja je utvrđivala učinak kurkumina na plazma stanice i osteoklaste u pacijenata s monoklonskom gamapatijom neutvrđenog značenja (MGUS) provedena je u Sydneyu. Dvadeset i šest pacijenata s MGUS je sudjelovalo u ispitivanju te su randomizirani u dvije skupine, u omjeru 2:1. Grupa A koristila je kurkumin prva tri mjeseca, a zatim je prebačena na placebo (do 6 mjeseci). Grupa B je prvo uzimala placebo, a zatim kurkumin. Pacijentima nije bilo dozvoljeno uzimanje lijekova koji utječu na metabolizam kostiju najmanje tri mjeseca prije ispitivanja. U ispitivanju su se koristili smjesu tri kurkuminoida (C3 kompleks). Svaka je tableta sadržavala 1000 mg kurkuminoida (900 mg kurkumina, 80 mg dimetoksikurkumna i 20 mg bisdimetoksikurkumina). Ispitanici su uzimali dva puta dnevno po dvije tablete (4 g dnevno). Režim doziranja bio je pola sata prije ili pola sata nakon obroka. Placebo tablete su sadržavale pomoćne tvari. Uzorci krvi i urina uzimani su u određenim vremenskim periodima tijekom terapije. Krvna slika, B_2 mikroglobulin, serumski paraprotein i elektroforeza imunoglobulina su određivane pri svakom posjetu. Serumski kalcij, 25-hidroksivitamin D_3 i alkalne fosfataze (specifične za kosti) su određivane na početku ispitivanja. Urin je sakupljen tijekom svakog posjeta zbog određivanja urinarnog N-telopeptida kolagena tipa I. Rezultati su pokazali da oralno uziman kurkumin može smanjiti opterećenje paraproteina u određenoj skupini u pacijenata s MGUS. Pedeset posto (5 od 10) ovih pacijenata imalo je 12% do 30% smanjenu koncentraciju paraproteina dok su uzimali kurkumin. Više od 25% smanjio se urinarni N-telopeptida kolagena tipa I za vrijeme suplementacije u 27% pacijenata. Zbog moguće progresije MGUS-a u multipli mijelom, potencijalna uloga kurkumina kao terapijske intervencije za MGUS pacijente zahtjeva daljnja istraživanja (Golombick i sur., 2009).

Svrab. U pilot studiji, provedenoj na 814 pacijenata, kombinacija kurkume i nima u pasti pokazala se učinkovitom u tretiranju svraba te je uočen značajan postotak izlječenja. Čak je 97% pacijenata izliječeno od 3. do 15. dana terapije (www.ema.europa.eu).

Kronični anteriorni uveitis. U otvorenom kliničkom ispitivanju, kurkumin je primjenjen *per os* u dozi 325 mg, tri puta dnevno kroz dvanaest tjedana. Sudjelovala su 53 pacijenata s kroničnim anteriornim uveitisom. Simptomi su se poboljšali nakon dvanaest tjedana terapije u otprilike 90% pacijenata koji su završili ispitivanje. Tijekom trogodišnjeg praćenja u 47% pacijenata zabilježene su ponavljajuće epizode anteriornog uveitisa (www.ema.europa.eu).

Mutageni. U kliničkom ispitivanju provedenom 1992. godine proučavan je učinak kurkume na urinarno izlučivanje mutagena. U ispitivanju su sudjelovala 22 pacijenta, od čega 16 kroničnih pušača i 6 nepušača. Kurkuma je primijenjena u dozi 1,5 g dnevno kroz 30 dana. Na početku studije koncentracije mutagena izlučenih urinom u nepušača bile su manje u usporedbi s pušačima. Suprotno tome, unos kurkume izazvao je značajno smanjenje urinarnog izlučivanja mutagena u pušača u usporedbi s vrijednostima prije suplementacije (www.ema.europa.eu).

Analgezijski učinak. Sustavni pregled i meta analiza osam randomiziranih kliničkih studija (n=734) objavljenih prije prosinca 2014. pokazali su da ekstrakti nekih biljnih vrsta iz porodice *Zingiberaceae* (kurkuma, đumbir, galanga) pokazuju umjeren ili jak učinak na kroničnu bol u usporedbi s placebom, uz razlike među uzorcima (P=0,004). Uočena je također značajna ovisnost terapijskog odgovora o primijenjenoj dozi (online.lexi.com).

5. ZAKLJUČCI

- Zbog slabe bioraspoloživosti kurkumina, osmišljene su razne formulacije s ciljem povećanja bioraspoloživosti. Neke od takvih formulacija jesu Theracurmin®, Meriva®, CurQfen® te kurkumin u kombinaciji s hidrofilnim nosačem, celuloznim vlaknima, prirodnim antioksidansima i dr. Mnoga provedena istraživanja formulacija pokazuju da je bioraspoloživost istih veća u odnosu na čisti kurkumin.
- Znanstvenim istraživanjima ispitan je učinak kurkumina na CYP enzime. Istraživanja su pokazala da kurkumin može inhibirati CYP2D6, čime može doći do interakcija ukoliko se koriste lijekovi kao što su atomoksetin, desipramin, dekstrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, tolterodin i venlafaksin. Posebice mogu biti ozbiljne interakcije s lijekovima uskog terapijskog indeksa (tioridazin, pimozid). Studije su pokazale da kurkukumin može inhibirati BCRP transporter (iz porodice ABC transportera). Provedena su istraživanja i o učinku kurkumina na CYP 3A4, CYP2C9, UGT i SULT, pri čemu nisu uočene klinički značajne interakcije.
- Promatranjem učinka kurkumina na zdrave ljude, ustanovljeno je da je najznačajniji učinak smanjenje triglicerida. Osim toga, opaženo je i poboljšanje memorije i pažnje, smanjenje ß-amiloidnog proteina i smanjenje koncentracija amilaze. Ustanovljeno je da kurkumin djeluje antioksidacijski te da povećava postprandijalnu koncentraciju inzulina, međutim, nije dokazan učinak glukozu u krvi i hem oksigenazu.
- Kliničkim ispitivanjima na ženama u postmenopauzi utvrđeno je da kurkumin u kombinaciji s tjelovježbom može poboljšati endotelnu funkciju i hemodinamiku. U žena koje pate od predmenstrualnog sindroma ustanovljeno je da tijekom uzimanja kurkumina može doći do porasta neurotrofnog moždanog faktora. Kurkumin stoga može reducirati simptome PMS-a zbog modulacije neurotransmitera i protuupalnog učinka.
- Istraživanja su pokazala da je kurkumin siguran za primjenu s kemoterapijom te da poboljšava kvalitetu života i može olakšati nuspojave. Uočen je protuupalni učinak i poboljšanje antioksidacijskog statusa. Kod specifičnih vrsta karcinoma uočeno je da može doći do smanjenja PSA (benigni karcinom prostate) i NO kod kronične mijeloidne leukemije uz kombinaciju s imatinibom. U jednom ispitivanju uočeno je i smanjenje kaheksije i porast apoptoze karcinogenih stanica. Potreba su daljnja ispitivanja da se potvrde učinci kukrumina u onkologiji.
- Znanstvenim istraživanja utvrđeno je da kurkumin može biti sigurna adjuvantna terapija antidepresivima u terapiji velikog depresivnog poremećaja. Kurkumin utječe na

simptome depresije i anksioznosti, bez pojave suicidalnih misli. Uočen je i potencijalni antianksiozni učinak u pretilih osoba te poboljšanje kvalitete života kod Dejerine-Sottasove bolesti.

- Mnoge su studije provedene s cljem utvđivanja učinka na kardiovaskularni sustav. U gotovo svim istraživanja uočen je protuupalni i antioksidacijski učinak te smanjenje triglicerida. Rezultati studija se razlikuju po učinku kurkumina na LDL, kolesterol i HDL. Kurkumin reducira aterogeni rizik zbog smanjenja adiponektina i leptina te pozitivno djeluje na metabolički status. Kod akutnog infarkta miokarda (operacija aortokoronarne premosnice) uočen je kardioprotektivni učinak zbog antioksidacijskog i protuupalnog učinka. Poboljšanje hematoloških parametra zabilježeno je u pacijenata s ß-talasemijom.
- Uz hipolipemički, kurkumin pokazuje i hipoglikemijski učinak u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Hipoglikemijski učinak kurkumina vidljiv je u smanjenju inzulinske rezistencije, poboljšanja funkcija ß-stanica gušterače, smanjenjenja glukoze u krvi i glikiranog hemoglobina. Kod dijabetičke mikroangiopatije i retinopatije uočen je utjecaj na venoarterioalni odgovor i smanjenje perifernog edema. Zabilježeno je i smanjenje proteinurije, IL-8 i TGFß kod dijabetičke nefropatije.
- Znanstvena ispitivanja o učinku kurkumina na gastrointestinalni sustav su različita. Kod sindroma iritabilnog crijeva uočeno je smanjenje boli i nelagode te poboljšanje kvalitete života. Ispitivanja kurkumina kao dodatne terapije kod ulceroznog kolitisa ukazala su na protuupalni i antioksidacijski učinak. Pokazalo se da kurkumin može biti sigurno i učinkovito dodatno sredstvo za pomoć u induciranju i održavanju remisije. Ustanovljeno je da kurkumin djeluje na *H. pylori*, no antibakterijski učinak je ograničen. Ne postiže se eradikacija, već dolazi samo do smanjenja dispepsije. Studije su pokazale da kurkumin ima potencijal hepatoprotektivnog djelovanja, ubrzavanja motiliteta crijeva, kontrakcija volumena žučnog mjehura te smanjenja postooperacijske boli i umora nakon laparoskopije.
- Kliničke studije o učinku kurkumina na simptome osteoartritisa govore o smanjenju boli, ukočenosti i upalnih parametara tijekom primjene, a nekim je istraživanjima dokazano da kurkumin na neke simptome djeluje kao nesteroidni protuupalni lijekovi. Uočena je potencijalna učinkovitost i kod reumatoidnog artritisa.
- Kod dijabetičke bolesti bubrega kurkumin može imati povoljan učinak zbog antioksidacijskih i protuupalnih svojstava te utjecaja na mikrobiotu i lipopolisaharid. Studije su pokazale da kod renalne bolesti kurkumin smanjuje malondialdehid te

povećava katalazu i albumine u plazmi hemodijaliziranih pacijenata. Uočeno je i smanjenje uremičkog pruritusa, međutim, potrebne su daljnje studije. Kod lupusa nefritisa, kurkumin može dovesti do smanjenje proteinurije, hematurije te sistoličkog tlaka.

- Klinička ispitivanja o djelovanju kurkumina na gingivitis ukazala su na njegov učinak usporediv s klorheksidinom, međutim, kod plaka je djelovanje bilo slabije. Grgljanje otopine ekstrakta kurkume pokazalo je značajne benefite u smanjenju i odgodi mukozitsa u pacijenta s karcinomom glave i vrata. Zbog svog protuupalnog učinka, kurkuminoidi u dnevnoj dozi od 6000 mg mogu utjecati na kontrolu oralnog lichena planusa. Kurkumin se pokazao učinkovitim i kod oralne dezinfekcije u kombinaciji s LED uređajima i surfaktantima.
- Kurkumin može utjecati na smanjenje upale i boli nakon tjelovježbe zbog olakšanog oporavka mišića, međutim, nove bi studije trebale razjasniti mehanizam djelovanja i njegove potencijalne učinke u sportu. Kurkumin smanjuje oksidacijski stres te ima protektivan učinak na molekulu DNA oštećenu arsenom. U ljudi intoksiciranim plinom sumpornim mustardom, korištenje kurkumina se pokazalo sigurnim. Dodatak kurkumina standardnoj terapiji takvih pacijenta može dovesti do smanjenja sustavne upale te olakšavanja plućnih i kožnih komplikacija.
- Dokazano je da kurkumin uziman *per os* tijekom radioterapije smanjuje jačinu radiodermatitisa, no ne utječe na crvenilo. Zbog protuupalnih, antiangiogenih, antoksidativnih i antiproliferativnih učinaka, kurkumin može biti komplementarna terapija pri liječenju psorijaze. Istraživanja su pokazala da se topikalno primjenjen kurkumin može koristiti i za liječenje ekcema.
- Uočena je potencijalna terapijska uloga kurkumina u pacijenta koji boluju od monoklonalne gamapatije i asimptomatskog multiplog mijeloma. Visok postotak izlječenja zabilježen je pri topikalnoj primjeni kurkumina u liječenju svraba. Unos kurkume izazvao je značajno smanjenje urinarnog izlučivanja mutagena u pušača te poboljšao simptome kroničnog anteriornog uveitisa. Mješoviti biljni pripravci koji sadrže ekstrakt kurkume pokazali su jak do umjeren učinak na kroničnu bol.
- Provedenim kliničkim studijama ustanovljeni su brojni potencijalni terapijski učinci kurkumina i ekstrakata podanka kurkume, međutim, da bi se oni potvrdili i razjasnili mehanizmi djelovanja potrebna su daljnja istraživanja.

6. LITERATURA

Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595, 1-75.

Agarwal KA, Tripathi CD, Agarwal BB, Saluja S. Efficacy of turmeric (curcumin) in pain and postoperative fatigue after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc*, 2011, 25, 3805-10.

Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutr Res*, 2012, 32, 795-9.

Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Alam MA, Abbas FA, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, Al-Suwayeh SA. Effect of Curcuma longa on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 40, 61-6.

Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of turmeric and black seeds (kalongi) in metabolic syndrome - a double blind randomized controlled trial, TAK-MetS trial. *Complement Ther Med*, 2015, 23, 165-74.

Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral curcumin (Meriva) is effective as an adjuvant treatment and is able to reduce IL-22 serum levels in patients with psoriasis vulgaris. *Biomed Res Int*, 2015, 283-634.

Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, Priya BM, Prabhu S, Shivakumar V. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res*, 2015, 26, 53-6.

Appendino G, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Feragalli B, Ippolito E, Errichi BM, Pellegrini L, Ledda A, Ricci A, Bavera P, Hosoi M, Stuard

S, Corsi M, Errichi S, Gizzi G. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med*, 2011, 53, 43-9.

Araújo NC, Fontana CR, Gerbi ME, Bagnato VS. Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin. *Photomed Laser Surg*, 2012, 30, 96-101.

Asawanonda P, Klahan SO. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: a preliminary randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*, 2010, 28, 679-84.

Basu P, Dutta S, Begum R, Mittal S, Dutta PD, Bharti AC, Panda CK, Biswas J, Dey B, Talwar GP, Das BC. Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14, 5753-9.

Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HF, Goggins WB, Zee BC, Cheng KF, Fong CY, Wong A, Mok H, Chow MS, Ho PC, Ip SP, Ho CS, Yu XW, Lai CY, Chan MH, Szeto S, Chan IH, Mok V. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28, 110-3.

Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, Pellegrini L, Cesarone MR, Hosoi M, Errichi M. Meriva®+glucosamine versus condroitin+glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18, 3959-63.

Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev*, 2010, 15, 337-44.

Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L, Appendino G, Ippolito E, Ricci A, Ledda A, Dugall M, Cesarone MR, Maione C, Ciammaichella G, Genovesi D, Togni S. A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (Meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. *Phytother Res*, 2014, 28, 444-50.

Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med*, 2010, 52, 55-62.

Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, Sokolik S, Lerner PP, Kreinin A, Polakiewicz J, Lerner V. Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. *Clin Neuropharmacol*, 2013, 36, 73-7.

Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of west Bengal. *Hum Exp Toxicol,* 2010, 29, 513-24.

Burns J, Joseph PD, Rose KJ, Ryan MM, Ouvrier RA. Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol*, 2009, 41, 305-8.

Carrion-Gutierrez M, Ramirez-Bosca A, Navarro-Lopez V, Martinez-Andres A, Asin-Llorca M, Bernd A, Horga de la Parte JF. Effects od Curcuma extract and visible light on adults with plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2015, 25, 240-6.

Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, Kakarala M, Carpenter PM, McLaren C, Meyskens FL Jr, Brenner DE. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Res (Phila)*, 2012, 5, 1407.

Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res*, 2012, 26, 1719-25.

Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A, Bostrom A, Mc Culloch C, Lozada-Nur F, Weintraub J. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phy Med*, 2007, 14, 437-46.

Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66, 752-60.

Chainani-Wu N, Collins K, Silverman S Jr. Use of curcuminoids in a cohort of patients with oral lichen planus, an autoimmune disease. *Phy Med*, 2012, 19, 418-23.

Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem*, 2014, 25, 144-50.

Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabet Care*, 2012, 35, 2121-7.

Cox KH, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol*, 2015, 29, 642-5.

Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, Togni S, Dixon BM. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod*, 2011, 74, 664-9.

Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. 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*, 2015, 19, 4195-202.

DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*, 2012, 11, 79.

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines). European Pharmacopoeia 7th Edition. Strasbourg, Council of Europe, 2014, str 1410.

Elad S, Meidan I, Sellam G, Simaan S, Zeevi I, Waldman E, Weintraub M, Revel-Vilk S. Topical curcumin for the prevention of oral mucositis in pediatric patients: case series. *Altern Ther Health Med*, 2013, 19, 21-4.

EMEA 2016, Assessment report on curucma longa L. rhizoma, 2009, www.ema.europa.eu, pristupljeno 15.10.2016.

Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: a randomized controlled trial. *Chin J Integr Med*, 2015, 21, 332-8.

European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs: The Scientific foundation for herbal medicinal products, 2nd ed. Exeter Stuttgart New York ESCOP Thieme, 2003, str 107–117.

Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer*, 2010, 62, 1137-41.

Fanaei H, Khayat S, Kasaeian A, Javadimehr M. Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropept*, 2016, 56, 25-31.

Franco-Robles E, Campos-Cervantes A, Murillo-Ortiz BO, Segovia J, López-Briones S, Vergara P, Pérez-Vázquez V, Solís-Ortiz MS, Ramírez-Emiliano J. Effects of curcumin on brain-derived neurotrophic factor levels and oxidative damage in obesity and diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, 39, 211-8.

Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, Ferns G, Parizadeh SM, Ghayour-Mobarhan M. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Scien World J*, 2014, 2014, 1-6.

Garg SK, Ahuja V, Sankar MJeeva, Kumar A, Moss AC. Kurkumin za održavanje remisije kod ulceroznog kolitisa, 2013., http://www.cochrane.org/hr/CD008424/kurkumin-za-odrzavanje-remisije-kod-ulceroznog-kolitisa, pristupljeno 15.10.2017**.**

Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Ghalaut PS, Dhankhar R, Saharan R. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm*, 2012, 18, 186-90.

Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75, 787-809.

Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: a randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol*, 2012, 87, 455-60.

Golombick T, Diamond TH, Badmaev V, Manoharan A, Ramakrishna R. The potential role of curcumin in patients with monoclonal gammopathy of undefined significance--its effect on paraproteinemia and the urinary N-telopeptide of type I collagen bone turnover marker. *Clin Cancer Res*, 2009, 15, 5917-22.

He X, Mo L, Li ZY, Tan ZR, Chen Y, Ouyang DS. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in human with ABCB1 polymorphism. *Xenobio,* 2012, 42, 1248-54.

He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest*, 2011, 29, 208-13.

Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Hejazi E, Ehtejab G, Hara N. Effect of curcumin supplementation during radiotherapy on oxidative status of patients with prostate cancer: a double blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr Cancer*, 2016, 68, 77-85.

Henrotin Y, Gharbi M, Dierckxsens Y, Priem F, Marty M, Seidel L, Albert A, Heuse E, Bonnet V, Castermans C. Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14, 159.

Higndon J, Curcumin, 2016, http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/curcumin, pristupljeno 12.7.2017.

Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, Britton RG, Jones DJ, Scott EN, Berry DP, Hemingway D, Miller AS, Brown K, Gescher AJ, Steward WP. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral

administration - a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res*, 2013, 6, 119-28.

Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J*, 2014, 13, 1.

Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, Charoensakdi R, Panichkul N, Hatairaktham S, Srichairatanakool S, Phisalaphong C, Rachmilewitz E, Fucharoen S. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. *Clin Biochem*, 2010, 43, 424-9.

Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71, 1521-30.

Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69, 65-70.

Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, Kawaguchi Y, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68, 157-64.

Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cycloxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones*, 2012, 44, 105-13.

Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, Azad F, Malekmakan L, Nasab MH, Dehghanzadeh G. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor-β and

interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol*, 2011, 45, 365-70.

Khajehdehi P, Zanjaninejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, Dehghanzadeh GR. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study. *J Ren Nutr*, 2012, 22, 50-7.

Khayat S, Fanaei H, Kheirkhah M, Moghadam ZB, Kasaeian A, Javadimehr M. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*, 2015, 23, 318-24.

Khiljee S, Rehman N, Khiljee T, Loebenberg R, Ahmad RS. Formulation and clinical evaluation of topical dosage forms of Indian pennywort, walnut and turmeric in eczema. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28, 2001-7.

Khonche A, Biglarian O, Panahi Y, Valizadegan G, Soflaei SS, Ghamarchehreh ME, Majeed M, Sahebkar A. Adjunctive therapy with curcumin for peptic ulcer: a randomized controlled trial. *Drug Res*, 2016, 66, 444-8.

Kim SW, Ha KC, Choi EK, Jung SY, Kim MG, Kwon DY, Yang HJ, Kim MJ, Kang HJ, Back HI, Kim SY, Park SH, Baek HY, Kim YJ, Lee JY, Chae SW. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13, 58.

Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing Curcuma longa and Boswellia serrata extracts in the management of knee osteoarthritis. *Mol Med Rep*, 2013, 8, 1542-8.

Klickovic U, Doberer D, Gouya G, Aschauer S, Weisshaar S, Storka A, Bilban M, Wolzt M. Human pharmacokinetics of high dose oral curcumin and its effect on heme oxygenase-1 expression in healthy male subjects. *Biomed Res Int*, 2014, 2014, 458-592.

Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of Curcuma longa in Helicobacter pylori-infected patients. Int *Immunopharmaco*l, 2010, 10, 815-8.

Kuštrak D. Farmakognozija-Fitofarmacija. Zagreb, Golden Marketing-Tehnička knjiga, 2005, str 353 .

Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*, 2009, 15, 891-7.

Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*, 2014, 9, 451-8.

Kurian GA, Manjusha V, Nair SS, Varghese T, Padikkala J. Short-term effect of G-400, polyherbal formulation in the management of hyperglycemia and hyperlipidemia conditions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nut*, 2014, 30, 1158-64.

Kusuhara H, Furuie H, Inano A, Sunagawa A, Yamada S, Wu C, Fukizawa S, Morimoto N, Ieiri I, Morishita M, Sumita K, Mayahara H, Fujita T, Maeda K, Sugiyama Y. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol*, 2012, 166, 1793-803.

Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, Ching JY, Cheong PK, Avidan B, Gamus D, Kaimakliotis I, Eliakim R, Ng SC, Ben-Horin S. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13, 1444-9.

Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Scoccianti M, Togni S, Appendino G, Ciammaichella G. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in the control of benign prostatic hyperplasia: a pilot, product evaluation registry study. *Panminerva Med*, 2012, 54, 17-22.

Lee MS, Wahlqvist ML, Chou YC, Fang WH, Lee JT, Kuan JC, Liu HY, Lu TM, Xiu L, Hsu CC, Andrews ZB, Pan WH. Turmeric improves post-prandial working memory in pre-diabetes independent of insulin. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2014, 23, 581-91.

Leite DP, Paolillo FR, Parmesano TN, Fontana CR, Bagnato VS. Effects of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection: a randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg*, 2014, 32, 627-32.

LexicompOnline, Natural products database, curcumin, 2017. www.online.lexi.com, pristupljeno 15.10.2017.

Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord*, 2014, 167, 368-75.

Lopresti AL, Maes M, Meddens MJ, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD. Curcumin and major depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25, 38-50.

Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacol*, 2013, 21, 129-36.

Mahammedi H, Planchat E, Pouget M, Durando X, Curé H, Guy L, Van-Praagh I, Savareux L, Atger M, Bayet-Robert M, Gadea E, Abrial C, Thivat E, Chollet P, Eymard JC. The new combination docetaxel, prednisone and curcumin in patients with castration-resistant prostate cancer: a pilot phase II study. *Oncol*, 2016, 90, 69-78.

Marković S. Fitoaromaterapija. Zagreb, Centar Cedrus, 2005, str 250.

Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, Zheng X, Espinosa-Jeffrey A, Mahanian M, Liu PT, Hewison M, Mizwickie M, Cashman J, Fiala M. 1alpha,25-

dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17, 703-17.

Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytother Res*, 2013, 27, 374-9.

Moreillon JJ, Bowden RG, Deike E, Griggs J, Wilson R, Shelmadine B, Cooke M, Beaujean A. The use of an anti-inflammatory supplement in patients with chronic kidney disease. *J Complement Integr Med*, 2013, 10.

Morimoto T, Sunagawa Y, Katanasaka Y, Hirano S, Namiki M, Watanabe Y, Suzuki H, Doi O, Suzuki K, Yamauchi M, Yokoji T, Miyoshi-Morimoto E, Otsuka Y, Hamada T, Imaizumi A, Nonaka Y, Fuwa T, Teramoto T, Kakeya H, Wada H, Hasegawa K. Drinkable preparation of Theracurmin exhibits high absorption efficiency--a single-dose, double-blind, 4-way crossover study. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36, 1708-14.

Muglikar S, Patil KC, Shivswami S, Hegde R. Efficacy of curcumin in the treatment of chronic gingivitis: a pilot study. *Oral Health Prev Dent*, 2013, 11, 81-6.

Na LX, Yan BL, Jiang S, Cui HL, Li Y, Sun CH. Curcuminoids target decreasing serum adipocyte-fatty acid binding protein levels in their glucose-lowering effect in patients with type 2 diabetes. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27, 902-6.

Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, Li XX, Sun CH. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57, 1569-77.

Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*, 2014, 19, 933-9.

Neerati P, Devde R, Gangi AK. Evaluation of the effect of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phytother Res*, 2014, 28, 1796-800.

Nieman DC, Shanely RA, Luo B, Dew D, Meaney MP, Sha W. A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: a double-blind, placebo-controlled community trial. *Nutr J*, 2013, 12, 154.

Nieman DC, Cialdella-Kam L, Knab AM, Shanely RA. Influence of red pepper spice and turmeric on inflammation and oxidative stress biomarkers in overweight females: a metabolomics approach. *Plant Foods Hum Nutr*, 2012, 67, 415-21.

Nicol LM, Rowlands DS, Fazakerly R, Kellett J. Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS). *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115, 1769-77.

Pakfetrat M, Akmali M, Malekmakan L, Dabaghimanesh M, Khorsand M. Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*, 2015, 19, 124-31.

Pakfetrat M, Basiri F, Malekmakan L, Roozbeh J. Effects of turmeric on uremic pruritus in end stage renal disease patients: a double-blind randomized clinical trial. *J Nephrol*, 2014, 27, 203-7.

Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, Haniadka R, Simon P, Ravi R, Jimmy R, D'souza PF, Fayad R, Baliga MS. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol*, 2014 , 87.

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 Suppl*, 2016, 13, 209-20.

Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Sahebkar A. Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 2014, 28, 1461-7.

Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. 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.

Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M, Sahebkar A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82, 578-82.

Panahi Y, Khalili N, Hosseini MS, Abbasinazari M, Sahebkar A. 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.

Panahi Y, Ghanei M, Bashiri S, Hajihashemi A, Sahebkar A. Short-term curcuminoid supplementation for chronic pulmonary complications due to sulfur mustard intoxication: positive results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res*, 2015, 65, 567-73.

Panahi Y, Ghanei M, Hajhashemi A, Sahebkar A. Effects of curcuminoids-piperine combination on systemic oxidative stress, clinical symptoms and quality of life in subjects with chronic pulmonary complications due to sulfur mustard: a randomized controlled trial. *J Diet Suppl*, 2014, 13, 93-105.

Panahi Y, Sahebkar A, Parvin S, Saadat A. A randomized controlled trial on the anti-inflammatory effects of curcumin in patients with chronic sulphur mustard-induced cutaneous complications. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49, 580-8.

Panahi Y, Sahebkar A, Amiri M, Davoudi SM, Beiraghdar F, Hoseininejad SL, Kolivand M. Improvement of sulphur mustard-induced chronic pruritus, quality of life and antioxidant status by curcumin: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*, 2012, 108, 1272-9.

Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Soflaei SS, Majeed M, Sahebkar A. Effects of supplementation with curcumin on serum adipokine concentrations: a randomized controlled trial. *Nutr*, 2016, 32, 1116-22.

Panahi Y, Badeli R, Karami GR, Sahebkar A. Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability – booste curcuminoids in major depresive disorder. *Phytother Res*, 2015, 29, 17-27.

Panhóca VH, Esteban Florez FL, Corrêa TQ, Paolillo FR, de Souza CW, Bagnato VS. Oral decontamination of orthodontic patients using photodynamic therapy mediated by blue-light irradiation and curcumin associated with sodium dodecyl sulfate. *Photomed Laser Surg*, 2016, 34, 411-7.

Pandaran Sudheeran S, Jacob D, Natinga Mulakal J, Gopinathan Nair G, Maliakel A, Maliakel B, Kuttan R, Im K. Safety, Tolerance, and enhanced efficacy of a bioavailable formulation of curcumin with fenugreek dietary fiber on occupational stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36, 236-43.

Patti AM, Al-Rasadi K, Katsiki N, Banerjee Y, Nikolic D, Vanella L, Giglio RV, Giannone VA, Montalto G, Rizzo M. Effect of a natural supplement containing Curcuma longa, guggul, and chlorogenic acid in patients with metabolic syndrome. *Ang,* 2015, 66, 856-61.

Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of Curcuma longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95, 51-8.

Pulikkotil SJ, Nath S. Effects of curcumin on crevicular levels of IL-1ß and CCL28 in experimental gingivitis. *Aust Dent J*, 2015, 60, 317-327.

Pungcharoenkul K, Thongnopnua P. Effect of different curcuminoid supplement dosages on total in vivo antioxidant capacity and cholesterol levels of healthy human subjects. *Phytother Res*, 2011, 25, 1721-6.

Rahimnia AR, Panahi Y, Alishiri G, Sharafi M, Sahebkar A. Impact of supplementation with curcuminoids on systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis: findings from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res*, 2015, 65, 521-5.

Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, Baliga MS. The Indian spice turmeric delays and mitigates radiation-induced oral mucositis in patients undergoing treatment for head and neck cancer: an investigational study. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13, 201-10.

Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, Morrow GR. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res*, 2013, 180, 34-43.

Sahebkar A, Mohammadi A, Atabati A, Rahiman S, Tavallaie S, Iranshahi M, Akhlaghi S, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. 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.

Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, Patel T, Tiwari D, Panchal B, Goel A, Tripathi CB. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Phytother Res*, 2014, 28, 579-85.

Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Kakeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34, 660-5.

Schafner W, Häfelfinger B, Ernst B. Ljekovito bilje: kompendij. Rijeka, Leo Commerce, 1999, str 92 -93.

Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58, 516-27.

Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Dig Dis Sci*, 2009, 54, 1725-9.

Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis*, 2014, 8, 208-14.

Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciammaichella G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Ippolito E, Errichi BM, Ledda A, Hosoi M, Corsi M. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Med*, 2012, 54, 11-6.

Storka A, Vcelar B, Klickovic U, Gouya G, Weisshaar S, Aschauer S, Bolger G, Helson L, Wolzt M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of liposomal curcumin in healthy humans. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53, 54-65.

Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, Maeda S. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens*, 2012, 25, 651-6.

Sukardi R, Sastroasmoro S, Siregar NC, Djer MM, Suyatna FD, Sadikin M, Ibrahim N, Rahayuningsih SE, Witarto AB. The role of curcumin as an inhibitor of oxidative stress caused by ischaemia re-perfusion injury in tetralogy of Fallot patients undergoing corrective surgery. *Cardiol Young*, 2016, 26, 431-8.

Sunagawa Y, Hirano S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Funamoto M, Okamura N, Hojo Y, Suzuki H, Doi O, Yokoji T, Morimoto E, Takashi T, Ozawa H, Imaizumi A, Ueno M, Kakeya H, Shimatsu A, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T. Colloidal submicron-particle curcumin exhibits high absorption efficiency-a double-blind, 3-way crossover study. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015, 61, 37-44.

Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56, 277-9.

Takahashi M, Suzuki K, Kim HK, Otsuka Y, Imaizumi A, Miyashita M, Sakamoto S. Effects of curcumin supplementation on exercise-induced oxidative stress in humans. *Int J Sports Med*, 2014, 35, 469-75.

Tanabe Y, Maeda S, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Choi Y, Ra SG, Imaizumi A, Otsuka Y, Nosaka K. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115, 1949-57.

Ten proven health benefits od turmeric and curcumin, 2017., https://authoritynutrition.com/top-10-evidence-based-health-benefits-of-turmeric/, pristupljeno 12.7.2017.

Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A, Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer--the U.K. NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014, 17, 180-6.

Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, Majeed M, Greenblatt DJ, Court MH. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75, 450-62.

Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 2014, 28, 1770-7.

Yang H, Xu W, Zhou Z, Liu J, Li X, Chen L, Weng J, Yu Z. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123, 360-7.

Yu JJ, Pei LB, Zhang Y, Wen ZY, Yang JL. Chronic supplementation of curcumin enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35, 406-10.

Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J*, 2010, 9, 43.

Waghmare PF, Chaudhari AU, Karhadkar VM, Jamkhande AS. Comparative evaluation of turmeric and chlorhexidine gluconate mouthwash in prevention of plaque formation and gingivitis: a clinical and microbiological study. *J Contemp Dent Pract*, 2011, 12, 221-4.

Wongcharoen W, Jai-Aue S, Phrommintikul A, Nawarawong W, Woragidpoonpol S, Tepsuwan T, Sukonthasarn A, Apaijai N, Chattipakorn N. Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2012, 110, 40-4.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Kurkuma (*Curcuma longa* L.) se od davnina upotrebljava u Ajurvedi i tradicionalnoj kineskoj medicini, a zbog širokog spektra djelovanja danas se sve više istražuje. Od podanka kurkume dobiva se oficinalna droga, čija monografija postoji u Europskoj farmakopeji. Djelatne sastavnice podanka ove biljke jesu kurkuminoidi (kurkumin, bisdemetoksikurkumin i demetoksikurkumin), a upravo se oni predmet istraživanja u najvećem broju kliničkih studija. Zbog protuupalnog i antioksidacijskog djelovanja, istraživan je učinak kurkumina na osteoartiritis, upalu, oksidacijski stres, psorijazu, bolesti bubrega, gingivitis i dr., te je u gotovo svim ispitivanjima uočen pozitivni učinak. Dokazano je da u onkoloških pacijenata kurkumin može poboljšati kvalitetu života. Ispitano je djelovanje kurkumina i na gastrointestinalni, živčani i kardiovaskularni sustav. Otkriven je njegov terapijski potencijal u liječenju upalnih bolesti crijeva, šećerne bolesti tipa 2, povišenih lipida, anskioznosti i depresije. Zbog slabe bioraspoloživosti razvijene su nove formulacije kurkumina. U kliničkim ispitivanjima uočene su potencijalne interakcije kurkumina s metabolitima CYP2D6. Potrebno je provesti daljnja ispitivanja da se potvrde terapijski učinci kurkumina i njegovih analoga.

Turmeric (*Curcuma longa* L.) is used since ancient times in Ayurvedic and Traditional Chinese Medicine. Because of its wide uses it is frequent subject of research. Official herbal drug is produced from the turmeric rhizome and its monograph exists in European Pharmacopoeia. Active ingredients of this plant are curcuminoids (curcumin, bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin). Actually, curcuminoids are the subjects of ongoing clinical trials. The efficacy of curcumin on osteoarthritis, inflammation, oxidative stress, psoriasis, kidney disease and gingivitis is being investigated because of their antiinflammatory and antioxidant properties. In almost all trials there has been positive effect of curcumin. Curcumin can ameliorate quality of life in oncological patients. Efficacy of curcumin on nervous, cardiovascular and gastrointestinal system has been investigated in clinical trials. Curcumin has found to be effective in treatment of inflammatory bowel disease, in improving glucose status in patients with diabetes, lipid status, anxiety and depression. Because of curucmin's low bioavailability, new formulations are developed. Interactions with metabolites of CYP2D6 are found in clinical trials. There is need for further trials to confirm therapeutic effects of curcumin and its analogues.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakognoziju
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Kurkumin u kliničkim istraživanjima

Nikolina Vivoda

SAŽETAK

Kurkuma (Curcuma longa L.) se od davnina upotrebljava u Ajurvedi i tradicionalnoj kineskoj medicini, a zbog širokog spektra djelovanja danas se sve više istražuje. Od podanka kurkume dobiva se oficinalna droga, čija monografija postoji u Europskoj farmakopeji. Djelatne sastavnice podanka ove biljke jesu kurkuminoidi (kurkumin, bisdemetoksikurkumin i demetoksikurkumin), a upravo se oni predmet istraživanja u najvećem broju kliničkih studija. Zbog protuupalnog i antioksidacijskog djelovanja, istraživan je učinak kurkumina na osteoartiritis, upalu, oksidacijski stres, psorijazu, bolesti bubrega, gingivitis i dr., te je u gotovo svim ispitivanjima uočen pozitivni učinak. Dokazano je da u onkoloških pacijenata kurkumin može poboljšati kvalitetu života. Ispitano je djelovanje kurkumina i na gastrointestinalni, živčani i kardiovaskularni sustav. Otkriven je njegov terapijski potencijal u liječenju upalnih bolesti crijeva, šećerne bolesti tipa 2, povišenih lipida, anskioznosti i depresije. Zbog slabe bioraspoloživosti razvijene su nove formulacije kurkumina. U kliničkim ispitivanjima uočene su potencijalne interakcije kurkumina s metabolitima CYP2D6. Potrebno je provesti daljnja ispitivanja da se potvrde terapijski učinci kurkumina i njegovih analoga.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 112 stranica, 4 slike i 140 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Curcuma longa*, kurkumin, kliničke studije

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta.*
Dr.sc. Biljana Blaženković, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta*
Dr. sc. Kroata Hazler Pilepić, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of pharmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Clinical studies with curcumin

Nikolina Vivoda

SUMMARY

Turmeric (Curcuma longa L.) is used since ancient times in Ayurvedic and Traditional Chinese Medicine. Because of its wide uses it is frequent subject of research. Official herbal drug is produced from the turmeric rhizome and its monograph exists in European Pharmacopoeia. Active ingredients of this plant are curcuminoids (curcumin, bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin). Actually, curcuminoids are the subjects of ongoing clinical trials. The efficacy of curcumin on osteoarthritis, inflammation, oxidative stress, psoriasis, kidney disease and gingivitis is being investigated because of their antiinflammatory and antioxidant properties. In almost all trials there has been positive effect of curcumin. Curcumin can ameliorate quality of life in oncological patients. Efficacy of curcumin on nervous, cardiovascular and gastrointestinal system has been investigated in clinical trials. Curcumin has found to be effective in treatment of inflammatory bowel disease, in improving glucose status in patients with diabetes, lipid status, anxiety and depression. Because of curucmin's low bioavailability, new formulations are developed. Interactions with metabolites of CYP2D6 are found in clinical trials. There is need for further trials to confirm therapeutic effects of curcumin and its analogues.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 112 pages, 4 figures and 140 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Curcuma longa*, curcumin, clinical trials

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Biljana Blažeković, Ph.D. *Assistant Professor*, University od Zagreb Faculty od Pharmacy and Biochemistry
Kroata Hazler Pilepić, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty od Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2017