

Utjecaj kurkumina na zdravlje

Maglica, Marin

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:044655>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Marin Maglica
0058215082

UTJECAJ KURKUMINA NA ZDRAVLJE

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Utjecaj kurkumina na zdravlje Marin Maglica, 0058215082

Sažetak: Biljka kurkuma (*Curcuma longa* L.) je stoljećima korištena u tradicionalnoj medicini zbog svojih pozitivnih učinaka na ljudsko zdravlje, a u kulinarstvu kao začin specifičnog okusa i boje koju daje jelima. U korijenu biljke su sadržani aktivni spojevi kurkuminoidi, polifenoli odgovorni za njena ljekovita svojstva. Većina pozitivnih učinaka na zdravlje pripisuje se antioksidativnom i protuupalnom djelovanju kurkumina. Može pomoći u poboljšanju kvalitete života i smanjenju progresije kod bolesti poput raka, dijabetesa, artritisa, neurodegenerativnih bolesti, metaboličkog sindroma, bolesti jetre i bubrega i dr., što ga čini popularim predmetom istraživanja u različitim područjima biomedicine. Najveći problem suplementacije kurkuminom jest loša bioraspoloživost zbog čega su patentirane i korištene formulacije i nanoformulacije kurkumina. One sadrže različite spojeve koji djeluju kao poboljšivači bioraspoloživosti, a najčešće korišten spoj u tu svrhu jest piperin. Kurkumin se smatra sigurnim, iako u prekomjernim dozama može izazvati blage gastrointestinalne smetnje i glavobolju.

Ključne riječi: Kurkumin, *Curcuma longa*, zdravlje

Rad sadrži: 25 stranica, 5 slika, 43 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Datum obrane: 11. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Curcumin effects on health

Marin Maglica, 0058215082

Abstract: For centuries, turmeric plant (*Curcuma longa* L.) is used in traditional medicine due to its positive effects on human health, in culinary arts as a spice which gives food specific flavor and colour. Turmeric root contains active ingredients called curcuminoids, polyphenols responsible for its medicinal properties. Most health benefits come from antioxidant and anti-inflammatory activity of curcumin. It can aid in improving life quality but also decrease progression in diseases such as cancer, diabetes, arthritis, neurodegenerative diseases, metabolic syndrome, liver and kidney diseases etc., which makes it a popular subject of research in different areas of biomedicine. The biggest issue with curcumin supplementation is its poor bioavailability which is why formulations and bioformulations of curcumin are being patented and used. They contain added compounds which act as bioavailability enhancers, piperine is the most commonly used in that purpose. Curcumin is considered safe, although in large doses can cause minor gastrointestinal issues and headaches.

Keywords: Curcumin, *Curcuma longa*, health

Thesis contains: 25 pages, 5 figures, 43 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Irena Landeka Jurčević, PhD, Full Professor

Thesis defended: September 11, 2023.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. KURKUMA.....	2
2.1.1. POVIJEST I UPOTREBA U TRADICIONALNOJ MEDICINI	3
2.1.3. KEMIJSKI SASTAV	4
2.1.4. BIORASPOLOŽIVOST I FORMULACIJE.....	8
2.2. .UTJECAJ KURKUMINA NA ZDRAVLJE.....	10
2.2.1. ANTIOKSIDATIVNI UČINAK	10
2.2.1.1. ANTIKANCEROGENI UČINAK	11
2.2.1.2. DIJABETES I RENOPROTEKTIVNI UČINAK	12
2.2.2. PROTUUPALNI UČINAK	12
2.2.2.1. NEUROPROTEKTIVNI UČINAK	14
2.2.2.2. ARTRITIS	14
2.2.3. METABOLIČKI SINDROM I KARDIOVASKULARNE BOLESTI	15
2.2.4. GASTROINTESTINALNI POREMEĆAJI	16
2.2.4.1. HEPATOPROTEKTIVNI UČINAK	17
2.2.4.2. UPALNE BOLESTI CRIJEVA.....	17
2.2.5. NUSPOJAVE I INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA	18
3. ZAKLUČCI	19
4. POPIS LITERATURE	20

1. UVOD

Biljka *Curcuma longa* L. (kurkuma), roda *Curcuma*, porodice đumbirovki (lat. *Zingiberaceae*) upotrebljavana je tisućljećima u tradicionalnoj indijskoj i kineskoj medicini zbog svojih ljekovitih svojstava. Bioaktivni polifenolni spojevi kurkuminoide zaslužni su za većinu pozitivnih djelovanja ove biljke. Sadržani su u korijenu, a najveći udio čini kurkumin, dok su manje prisutni bisdemetoksikurkumin i demetoksikurkumin. Osnovni problem suplementacije kurkuminom je loša bioraspoloživost pa su patentirane mnoge nanonformulacije i formulacije koje kombiniraju kurkuminoide s drugim spojevima poput piperina radi poboljšanja bioraspoloživosti što je omogućilo bolju apsorpciju kurkumina i dovoljno visoke koncentracije u krvnoj plazmi za postizanje pozitivnih učinaka ovog bioaktivnog spoja.

Zbog svog dokazanog antioksidativnog i protuupalnog učinka, kurkumin djeluje na razne bolesti koje zahvaćaju sve veći dio svjetske populacije te znatno smanjuju kvalitetu života i smrtnost oboljelih pojedinaca. Kurkumin smanjuje prekomjernu upalu i oksidacijski stres koji su usko povezani s razvojem kardiovaskularnih, neurodegenerativnih i gastrointestinalnih bolesti, ali i kroničnih bolesti poput artritisa i dijabetesa, bolesti jetre i bubrega. Kod onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju, kurkumin je pokazao pozitivan učinak na poboljšanje kvalitete života, ali i mogućnost održavanja stanja remisije kod određenih vrsta tumora. Zdravi ljudi također mogu imati pozitivne učinke na zdravlje unošenjem kurkumina jer pozitivno utječe na biomarkere raznih kroničnih bolesti, a najučinkovitiji jest u prevenciji ateroskleroze kao i smanjenja akutnih upala. U kliničkim istraživanjima se pokazao kao dobra nadopuna standardnim farmakološkim terapijama raznih bolesti zbog svog sinergističkog djelovanja s nekim lijekovima. Siguran je za korištenje i nije prijavljen velik broj nuspojava, osim u slučajevima prekomjerne konzumacije visokih doza nativnog praha korijena kurkume gdje dolazi do blagih gastrointestinalnih tegoba i glavobolje.

Proveden je velik broj istraživanja utjecaja kurkumina na ljudsko zdravlje, ali je potrebno još mnogo kvalitetnih kliničkih istraživanja kako bi se utvrdila i razjasnila njegova djelotvornost u većini bolesti jer postoji velik broj istraživanja na životinjskim modelima koja nisu kompetentna za donošenje jasnih i sigurnih zaključaka u područjima poput onkologije ili neurologije.

Cilj ovog završnog rada bio je proučiti biljku *Curcuma longa* kroz njen kemijski sastav, bioraspoloživost i formulacije kurkumina te njen utjecaj na ljudsko zdravlje.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KURKUMA

Najpoznatija biljka roda *Curcuma* koja sadrži više od 120 vrsta (Slika 1), porodice đumbirovki (lat. *Zingiberaceae*) jest *Curcuma longa* L. na koju se najčešće referira pod komercionalnim pojmom riječi „Kurkuma”. Mnoge druge vrste ovog roda su korištene u medicinske svrhe, a najviše su istražene one na području Indije i Kine. *Curcuma aromatica* Salisb., *Curcuma zanthorrhiza* Roxb., *Curcuma amada* Roxb., *Curcuma zedoaria* Ros., *Curcuma angustifolia* Roxb., neke su od poznatijih vrsta ovog roda koje se i danas aktivno kultiviraju (Fuloria i sur., 2022; Sharifi-Rad i sur., 2020).



Slika 1. Različite vrste roda *Curcuma* i njihov različit izgled presjeka korijena (prema Burapan i sur., 2020)

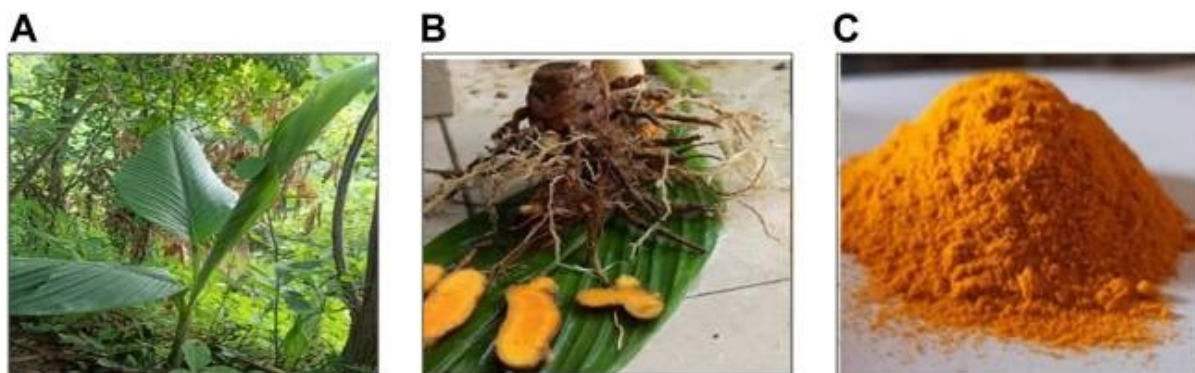
Kurkuma je od davnina korištena u kulinarstvu i tradicionalnoj medicini zbog svojih povoljnih učinaka na ljudsko zdravlje. Podrijetlo ove biljke nije sasvim jasno, ali se smatra da je izvorno donijeta migracijama s teritorija Vijetnama, odnosno tadašnje Kine. Unatoč tome, najveći proizvođač, izvoznik i konzument kurkume je Indija, ali se uzgaja i u drugim azijskim zemljama poput Kine, Japana, Nepala, Kambodže, Indonezije, Tajlanda, Malezije, Filipina itd. (Fuloria i sur., 2022).

Zbog kratkog vremena i specifičnog cvata, vrlo je teško taksonomski identificirati biljke roda *Curcuma* (Jadhao i Bhuktar, 2018).

Uzgaja se u toplim klimama, primjerice tropskoj koja prevladava na jugu Indije na nadmorskim visinama većim od 1000 metara, a vrlo se često uzgaja na istim mjestima s ostalim biljkama poput pamuka ili šećerne trske. (Ravindran, 2007).

Najkorišteniji dio biljke – korijen (Slika 2), sadrži i najveći udio fenolnih bioaktivnih spojeva kurkuminoida: kurkumina, dimetoksikurkumina i bisdimetoksikurkumina, koji su ujedno i zaslužni za blagotvorno djelovanje biljki roda *Curcuma* (Itokawa i sur., 2008).

Positivni učinci na ljudsko zdravlje kroz djelovanje biokativnih spojeva kurkuminoida, pokrivaju širok spektar prevencije i liječenja akutnih i kroničnih bolesti. Posjeduju antiknacerogene, protuupalne, antireumatske, antioksidativne, antimikrobne, antivirusne, hipotenzivne, hipokolesterolemične, antihepatotoksične i ostale učinke (Angel i sur., 2014).



Slika 2. *Curcuma longa* L. kroz stupnjeve prerade: (A) biljka u svom prirodnom okruženju, (B) korijen biljke – medicinski važan dio, (C) sušeni i mljeveni prah korijena biljke (prema Fuloria i sur., 2022).

2.1.1. Povijest i upotreba u tradicionalnoj medicini

Kurkuma je biljka čija upotreba seže daleko u prošlost. Prvi zapisi o korištenju datiraju prije 5000 godina u indijskoj Ayurvedskoj medicini čije su metode liječenja raznih bolesti i kliničkih stanja temeljeni na upotrebi ljekovitog bilja. Od tuda dolazi naziv ove biljke na drevnom, indijskom sanskritu – *Haridra*. Indijci su vjerovali kako pomaže u liječenju respiratornih bolesti poput kašlja, problema sa sinusima, astme i raznih alergija. Zbog svojeg protuupalnog i antioksidativnog djelovanja se smatralo da pomaže u oboljenjima jetre i pomaže ublažiti sintome reumatoidnog artritisa kao i osteoartritisa. Također, korištena je kao lijek u

mehaničkim ozljedama vezivnih tkiva poput uganuća i nateknuća zglobova, tetiva i ligamenata. Poznat je i pripravak paste od kurkume koja se nanosi topikalno kao sredstvo protiv urtikarija i kožnih bolesti, ali i kao sredstvo za brže zacjeljivanje rana. Najčešći načini aplikacije praha korijena kurkume u medicinske svrhe bili su oralno i topikalno, pomiješanog s vodom ili nekim drugim otapalom (Fuloria i sur., 2022).

Treba napomenuti kako je kurkuma korištena i u kineskoj i japanskoj medicini gdje se nazivala imenima *Jiannghuang* na kineskom i *Ukon* na japanskom. Kinezi su je smatrali izvrsnim lijekom za tretiranje izostanka mjesečnice, bolesti abdominalnog predjela (gastritis, zatvor, problemi s bubrežima, proljev). Bila je uvrštena kao službeni lijek u japanskoj medicini, a u medicinske svrhe je široko korištena i u Koreji. Različite tradicije navedenih naroda diktiraju specifičan način konzumacije kurkume, tako je kulturološki u Indiji glavni način konzumacije putem *curry* praha koji je jedan od najpoznatijih svjetskih začina. U Japanu se konzumira u čaju, na Tajlandu se čak stavlja u kozmetiku, a u Kini se prvenstveno koristi kao bojilo (Hewlings i Kalman, 2017).

Marko Polo je spominjao kurkumu u svojim putopisnim esejima pisanim u 13. stoljeću kada je putovao Indijom i Kinom. U tom stoljeću je biljka prvi puta dospjela u Europu, a kasnije za vrijeme britanske kolonizacije Indije proizveden je popularan začin *curry* koji se dobiva miješanjem kurkume i raznih drugih začina (Aggarwal i sur., 2007).

Popularniji europski naziv za ovu biljku jest „indijski šafran“ jer je bila dobra i jeftinija alternativa šafranu bez obzira što ne može zamijeniti njegovu aromu (Scartezzini i Speroni, 2000). U Europi je prvenstveno korištena kao začin zbog svog specifičnog okusa, ali i boje kojom obogaćuje jela. Neki drevni narodi su otkrili korištenje kurkume kao konzervansa što se može prepisati njenim antioksidativnim učincima, ali i za dobivanje žute boje odnosno pigmenta, koji se primjenjivao i u kozmetici (Aggarwal i sur., 2007).

2.1.2. Kemijski sastav

Curcuma longa je kemijskim sastavom vrlo bogata biljka koja sadrži razne nutrijente važne za pravilno funkcioniranje ljudskog organizma. Sadrži sve makronutrijente: vlakna, ugljikohidrate, proteine i masti kao i važne vitamine i minerale: vitamin C, piridoksin, kalij, magnezij, fosfor i kalcij (Fuloria i sur., 2022).

U biljci je pronađeno više od 700 različitih kemijskih spojeva izoliranih ih 32 različite

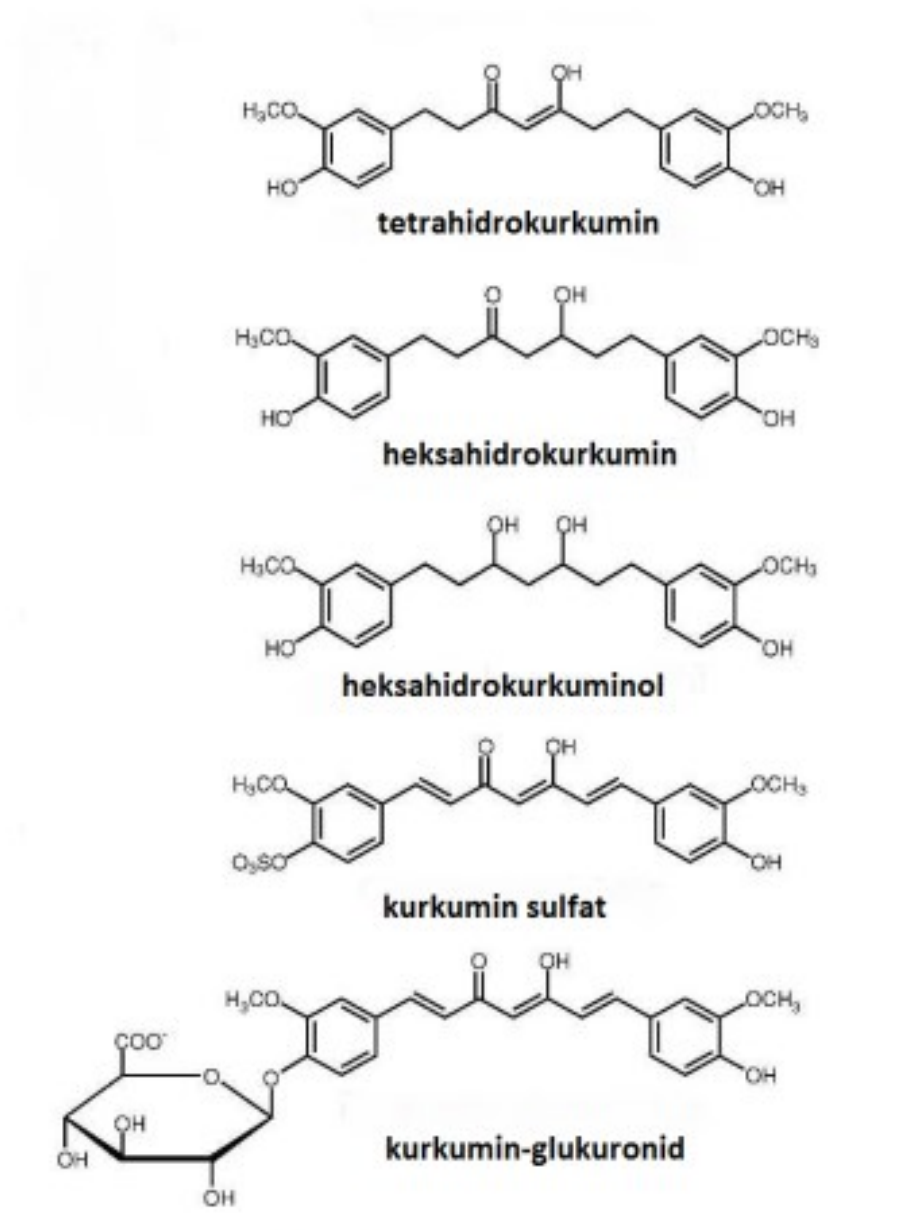
vrste roda *Curcuma*. Neki od konstituenata su alkaloidi, terpenoidi, flavonoidi, derivati fenilpropena i steroidi (Sun i sur., 2017).

Najvažniji dio biljke je korijen u kojem je pronađeno više od 200 fitokonstituenata, od kojih prevladavaju polifenoli i terpenoidi. Najvažniji spojevi ove biljke i najzastupljeniji polifenoli su kurkuminoidi od kojih 80 % otpada na kurkumin. Biljka također sadrži i eterična ulja koja su većinom sačinjena od monoterpena, dok u ulju podzemnog djela biljke odnosno korijenu i rizomima prevladavaju seskviterpeni (Nisar i sur., 2015).

Curcuma longa izrazito je bogata polifenolnim spojevima kurkuminoidima koji daju specifičnu žuto-narančastu boju korijenu, a sastoje se od mješavine tri derivata odnosno analoga kurkumina (Goel i sur., 2009):

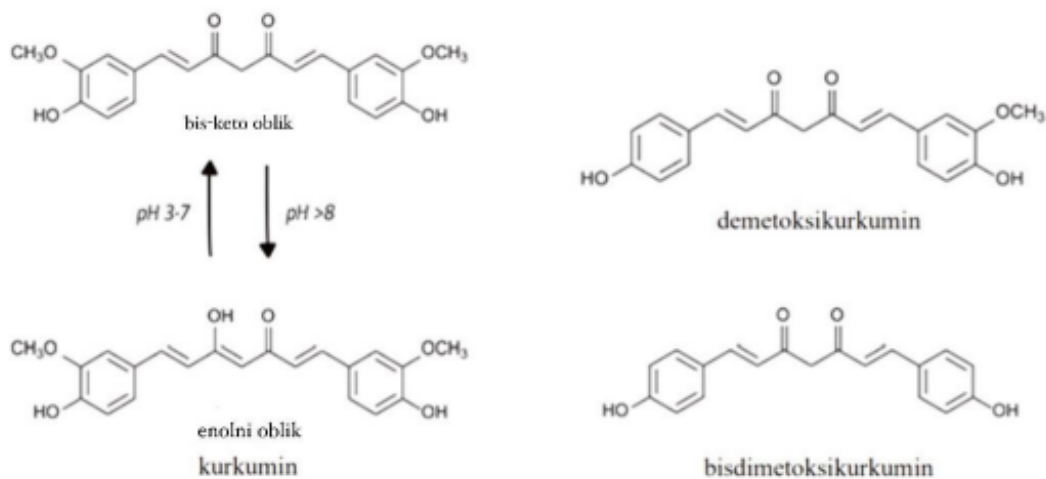
1. Kurkumina I: Kurkumina (1,6-hepta-dien-3,5-dion-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E) ili diferuloilmetan koji sačinjava oko 77 % ukupnog udjela kurkuminoida.
2. Kurkumina II: Demetokiskurkumina (p-kumaroilferuloilmetan) koji sačinjava oko 17 % ukupnog udjela kurkuminoida.
3. Kurkumina III: Bisdemetoksikurkumina (di-p-kumaroilmetan) koji sačinjava oko 3 % ukupnog udjela kurkuminoida.

Metaboliti kurkumina nastali oralnom primjenom su kurkumin sulfonat i glukoronid, dok nakon interperiotnealne ili sistemske primjene nastaju tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin i heksahidrokurkuminol (Slika 3).



Slika 3. Glavni spojevi nastali metablizmom kurkumina (prema Aggarwal i sur., 2007).

Najvažniji i najzastupljeniji kurkuminoid je kurkumin koji dolazi u dva strukturna izomera. Enolni tautomer je zastupljen pri uvjetima više pH vrijednosti odnosno lužnatim, dok je keto tautomer zastupljeniji pri uvjetima niže pH vrijednosti odnosno kiselijim uvjetima. Ovi strukturni izomeri prikazani su na Slici 4 (Goel i sur., 2009).



Slika 4. Strukturalne formule polifenola kurkuminoida (prema Ravindran, 2007).

Kurkumin je hidrofobna molekula netopljiva u vodi, pri čijoj se ekstrakciji koriste otapala poput različitih ulja, etanola, acetona i dimetilsufoksida. Točka tališta mu je 183 °C, a valna duljina maksimalne asporpcije (λ_{\max}) 430 nm u metanolu, dok je u acetonu ova vrijednost malo manja. U kiselim uvjetima pri pH vrijednosti između 2,5-7 kurkumin je žute boje dok pri lužantom pH većem od 7, boja postaje tamnija, narančasto-crvena. Molekulska formula kurkumina je C₂₁H₂₀O₆, a molarna masa 368,37 g/mol. Ovaj polifenol su prvi puta iz korijena biljke *Curcuma longa* izolirali znanstvenici 1815. godine, dok je 1870. identificiran kao (1,6-hepta-dien-3,5-dion-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E,6E) ili diferuloilmetan (Goel i sur., 2009).

Za antioksidativno svojstva kurkumina je izrazito bitna enolna forma, u kojoj se nalazi u otapalima što mu omogućava hvatanje slobodnih radikala. Popularna teza jest da je Kurkumin I učinkovitiji od svojih analoga, ali to nije znanstveno dokazano. Istraživanja su pokazala da je smjesa sva tri kurkuminoida najučinkovitija u pozitivnom djelovanju na ljudsko zdravlje (Sharifi-Rad i sur., 2020).

2.1.3. Bioraspoloživost i formulacije

Glavni problem na koji nailazimo kod suplementacije kurkuminom odnosno ekstraktima kurkume je vrlo slaba biorasploživost koja je rezultat brzog metabolizma, kratkog eliminacijskog vremena te vrlo loše apsorpcije u gastrointestinalnom traktu (Anand i sur., 2007).

Smatra se kako je bioraspoloživost nakon oralne primjene oko 60% pa zbog svojih farmakokinetičkih svojstava, koncentracije kurkumina u krvi često ne budu optimalne za postizanje svih pozitivnih učinaka ovog bioaktivnog spoja (Sungawa i sur., 2021).

Klinička istraživanja su pokazala kako je u ljudskoj upotrebi siguran pri dozama većim od 12 g dnevno, ali takva primjena rezultira vrlo niskom bioraspoloživošću. Zato je glavni cilj mnogih kliničkih istraživanja bio pronalazak postupaka proizvodnje i supstanci koje će poboljšati njegovu bioraspoloživost (Anand i sur., 2007). Otkrivene su mnoge formulacije koje uključuju i druge spojeve koji su se u znanstvenim istraživanjima pokazali uspješnim u poboljšanju bioraspoloživosti kurkumina, primarno blokiranjem nekih metaboličkih puteva.

Prvi način povećanja bioraspoloživosti jest korištenje spojeva koji će poboljšati njegovu apsorpciju. Najpoznatiji spoj korišten u ovu svrhu je piperin, poznat kao „pojačivač bioraspoloživosti“, koji se nalazi u crnom papru i njegov je glavni aktivan spoj, a povećava bioraspoloživost kurkumina za 2000% (Han, 2011).

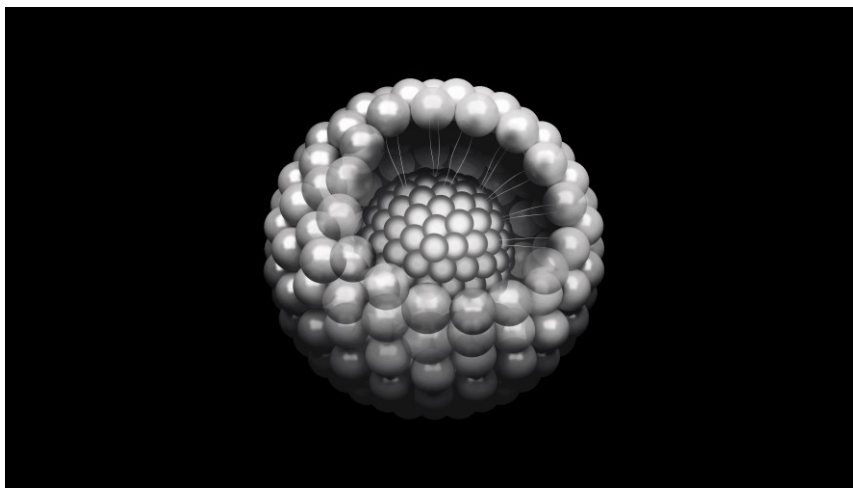
Formulacije različitih kurkumina s piperinom i sličnim spojevima tvore kurkuminske komplekse koji su trenutno najrašireniji zbog pristupačne cijene u odnosu na druge kurkuminske formulacije na svjetskom tržištu. Ostali načini obuhvaćaju proizvodnju nanoformulacija kurkumina, od kojih su poznatije liposomalne i micelarne te su dokazano efikasnije od samog kombiniranja nativnih ekstrakata kurkumina sa spojevima koji poboljšavaju njegovu bioraspoloživost (Hewlings i Kalman, 2017).

Najnovije istraživanje provedeno je 2021., čiji je cilj bio usporediti bioraspoloživost amorfne formulacije kurkumina curcuRouge™ s ostalim najpopularnijim komercijalnim kurkuminskim formulacijama poput Theracurmin®, Meriva®, Longvida®, BCM-95®, CurcuWin® i NovaSol®. Navedene formulacije koje su komercijalno široko dostupne u većini zemalja svijeta imaju znatno bolju bioraspoloživost od samog nativnog kurkumina (Sungawa i sur., 2021).

Theracurmin® je kolidalna submikronska disperzija kurkumina. Meriva® je mješavina kurkumina i fosfatidilkolina sintetiziranog iz sojinog lecitina te sadrži 20 % kuruminoida, pokazala je 29 puta veću apsorbciju od nativnog kurkumina (Cuomo i sur., 2011). Longvida® je lipidna formulacija kurkumina u čvrstom stanju koja također sadrži pročišćeni fosfatidilkolin dobiven iz sojinog lecitina (Gota i sur., 2010). BCM-95® je mješavina kurkumina i eteričnih ulja kurkume s 6,9 puta boljom bioraspoloživošću od nativnog kurkumina (Antony i sur., 2008). CurcuWin® je formulacija topljiva u vodi koja se sastoji od polivinilpirolidona, hidrofobnog prenosioca kurkumina, prirodnih antioksidansa i derivata celuloze te je relativna apsorbcija CurcuWin® ekstrakta 136 puta veća u odnosu na nativni kurkumin (Jäger i sur., 2014). NovaSol® je micelarna formulacija kurkumina s neionskim surfaktantom polisorbitom 80 koja ima čak 185 puta bolju bioraspoloživost u odnosu na nativni kurkumin (Kocher i sur., 2015).

Ovi rezultati su dobar indikator bioraspoloživosti različitih kurkuminskih formulacija, ali zbog različitih parametara korištenih pri dobivanju navedenih rezultata, teško je usporediti dobivene rezultate. Ovi parametri uključuju različite doze kurkumina primjenjivane u istraživanjima, različita vremena uzimanja krvnih uzoraka, kao i različite karakteristike subjekata na kojima su provedena istraživanja poput tjelesne mase, dobi, spola te zdravstvenog statusa pojedinaca. Zato su u studiji provedenoj 2021. godine, uspoređivali koncentracije kurkumina ili kurkuminoida u krvi pri jednakim doziranjima te utvrdili kako je curcuRouge™ pokazao najvišu vrijednost krvne koncentracije u odnosu na sve ostale formulacije i dokazali da ova formulacija ima vrlo visoku bioraspoloživost u ljudskom organizmu (Sunagawa i sur., 2021).

Struktura micele NovaSol® kurkumina prikaza je na slici 5.



Slika 5. Prikaz micelarne strukture NovaSol® kurkuminske formulacije

2.2. UTJECAJ KURKUMINA NA ZDRAVLJE

Polifenol kurkumin pokazao je utjecaj na više različitih signalnih molekula, ali i svoju aktivnost na staničnom nivou što je bilo od velike važnosti u dokazivanju njegovih mnogobrojnih pozitivnih učinaka na ljudsko zdravlje. Većina pozitivnih učinaka na ljudsko zdravlje rezultat je njegovog protuupalnog i antioksidativnog djelovanja (Gupta i sur., 2013).

Njegova izražena antioksidativna svojstva štite stanice od nastanka raka, pogotovo one debelog crijeva (Wee i sur., 2011).

Dokazano je da pomaže pri upalnim stanjima i bolestima što ga čini izrazito kardioprotektivnim i neuroprotektivnim. Na taj način pozitivno utječe na metabolički sindrom (Fuloria i sur., 2022).

Istraživanja su dokazala pozitivan učinak i na kožne bolesti poput akni i ekcema, respiratornih bolesti poput astme i alergija (Reddy i Rao, 2002).

Velik značaj ima i u liječenju bolesti jetre kao i bolesti gastrointestinalnog trakta poput čireva, ulceroznog kolitisa i trovanja hranom (Hanai i Sugimoto, 2009).

Antiparazitsko i antispazmodično djelovanje kurkumina dokazano je istraživanjem provedenim na životinjskim modelima, kao i njegova antibakterijska, antivirusna i antifugalna svojstva, ali je potrebno provesti još kliničkih istraživanja na ljudima (Fuloria i sur., 2022).

2.2.1. Antioksidativni učinak

Kurkumin se pokazao kao vrlo djelotvoran u poboljšanju biomarkera koji ukazuju na

oksidativni stres. Znanstvena istraživanja su dokazala kako kurkumin povećava koncentraciju važnih antioksidansa u krvnoj plazmi poput superoksid dismutaze (SOD) koja je enzim odgovoran za dismutaciju superoksidnog radikala u vodikov peroksid i molekularni kisik. Superoksidni anion je najčešći reaktivni spoj kisika nastao u mitochondrijima koji sadrži jedan nesparen elektron dobiven od molekulskog kisika što ga čini vrlo nestabilnim i reaktivnim. Prevelika proizvodnja slobodnih radikala dovodi do oštećenja tkiva i nastanka kancerogenih stanica (Menon i Sudheer, 2007).

Znanstveno istraživanje i meta-analiza provedena 2015. proučavala je utjecaj pročišćenih kurkuminoida na parametre oksidativnog stresa. Važno je napomenuti kako su u istraživanju korištene napredne formulacije kurkumina poput nanorformulacija kurkumina ili mješavina kurkumina s piperinom radi bolje biorasploživosti i postizanja optimalne koncentracije u krvi. Kurkumin je na slobodne radikale utjecao preko različitih mehanizama (Sahebkar i sur., 2015).

2.2.1.1. Antikancerogeni učinak

Kurkumin prevenira karcinogenezu kroz dva glavna mehanizma. Prvi je blokiranje angiogeneze na način da inhibira faktore stimulacije angiogeneze, koja je proizvodnja novih krvnih žila koje omogućavaju rast stanica raka. Drugi je mogućnost kurkumina da suprimira metastaziranje stanica raka i potiče apoptozu koja je programirano odumiranje stanica raka. Kod pacijenata koji su dobivali kemoterapiju, uočeno je poboljšanje života i simptoma te se smatra sigurnim za korištenje tijekom kemoterapije. Kod karcinoma prostate, došlo je do smanjenja vrijednosti prostate specifičnog antigena (PSA), glikoproteina koji izlučuju stanice raka prostate, ali i epitela prostate. On može biti znak raka prostate, ali i stanja poput benigne hiperplazije prostate (BPH), kao i upalnih stanja poput infekcija uzrokovanih nekim bakterijama (Sharifi-Rad i sur., 2020).

Kurkumin je pokazao mogućnost hvatanja slobodnih radikala poput reaktivnih spojeva kisika i reaktivnih spojeva dušika (Menon i Sudheer, 2007), pozitivno je modulirao aktivnost glutation peroksidaze (GSH), katalaze i superoksid dismutaze (SOD) u neutralizaciji slobodnih radikala (Marchiani i sur., 2014). Također je inhibirao enzime koji stvaraju reaktivne spojeve kisika poput lipoksigenaze (Lin i sur., 2007). Zbog svoje lipofilnosti, kurkumin je učinkovit u hvatanju nekih slobodnih radikala na sličan način poput antioksidansa vitamina E na način da

razbija njihov lanac (Priyadarsini i sur., 2003). Zbog različitih mehanizama djelovanja, kurkumin je vrlo učinkovit antioksidans i antikancerogeni spoj koji suzbija nastanak i rast kancerogenih stanica (Hewlings i Kalman, 2017).

Kurkumin također ima utjecaj na različite receptore faktora rasta koji su odgovorni i povezani s rastom tumora, angiogenezom, metastazama i ispoljava svoju antitumorsku aktivnost u stanicama raka suprimirajući NF- κ B i transduktor signala i aktivator transkripcije 3 (STAT3) (Fuloria i sur., 2022).

2.2.1.2. Dijabetes i renoprotektivni učinak

Kurkuminoidi reduciraju peroksidaciju lipida povećavajući aktivnost enzima odgovornih za suzbijanje prekomjerne oksidacije: glutation peroksidaze, katalaze i superoksid dismutaze. Pokazali su se efikasnim u smanjenju simptoma i prevenciji daljnje progresije *diabetes mellitus*a tipa 2 tako što su smanjili koncentraciju glukoze u krvi kao i koncentraciju inzulina, poboljšali su inzulinsku osjetljivost, kao i rad β -Langerhansovih stanica gušterače odgovornih za lučenje inzulina, smanjili su koncentracije hormona leptina, rezistina i interleukina. Važno je napomenuti da kod zdravih ljudi, nije dokazano da kurkumin može smanjiti koncentraciju glukoze u krvi (Hajavi i sur., 2017).

Česta komplikacija kod bolesnika oboljelih od dijabetesa je oštećenje i smanjen rad bubrega zbog povećane koncentracije glukoze u krvi. Kod dijabetičke nefropatije, komplikacije povezane s dijabetesom, dokazano je smanjenje proteinurije i edema. Njegovu učinkovitost je potvrdilo i kliničko istraživanje provedeno na 43 pacijenta s transplantiranim bubrezima. Učesnicima kojima je davan ekstrakt kurkumina su imali znatno manje razine kreatinina te im je transplantirani bubreg brže počeo normalno raditi u odnosu na one koji nisu dobivali ekstrakt kurkumina. Biomarkeri su pokazali da je ovakav rezultat povezan s protuupalnim i antioksidativnim učincima kurkumina (Shokes i sur., 2006).

2.2.2. Protuupalni učinak

Visoka sistematska inflamacija povezana je s raznim kroničnim bolestima od kojih su najpoznatije neurodegenerativne bolesti i artritis. Patološki procesi uzrokovani inflamacijom u direktnoj su korelaciji s oksidativnim stresom. Poznato je i dokazano da upalne stanice

oslobađaju određene reaktivne spojeve na mjestu upale što dovodi do oksidativnog stresa, zato je u prevenciji raznih bolesti cilj smanjiti inflamaciju kako bi smanjili oksidativni stres te spriječili potencijalne zdravstvene probleme povezane ovom kombinacijom (Biswas, 2016).

Određene reaktivne vrste kisika i dušika mogu inicirati unutarstanične proinflamatorne kaskade koje potiču ekspresiju gena odgovornih za povećani upalni odgovor. Smatra se da je pretjerana upala jedan od glavnih čimbenika nastanka neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove bolesti, multiple skleroze, Parkinsonove bolesti, epilepsije, ali i raznih drugih stanja koja zahvaćaju ostale organske sustave poput kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma, alergija, kožnih bolesti, autoimunih bolesti poput dijabetesa tipa I, ali i onog tipa II te psihičkih bolesti poput kliničke depresije. Njegovo protuupalno djelovanje utječe i na smanjenje simptoma boli u mišićima uzrokovane tjelesnom aktivnošću zbog potencijalno boljeg i bržeg mišićnog oporavka, ali je mehanizam djelovanja još nejasan pa su potrebna daljnja istraživanja kako bi se proučilo njegovo pozitivno djelovanje na sportsku izvedbu (Panahi i sur., 2016).

Tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α) je glavni medijator odnosno posrednik upale koji ima ključnu ulogu u lokalnom imunološkom odgovoru stanice jer uglavnom djeluje proupalno te potiče transkripciju i aktivaciju nuklearnog faktora (NF)- κ B. TNF- α je citokin, mali protein koji se u imunološkom odgovoru koristi za signalizaciju. Makrofazi ga otpuštaju kao dio protuupalnog imunološkog odgovora (Fuloria i sur., 2022; Jamborvić, 2016).

Iako je TNF- α najpotentniji (NF)- κ B aktivator, ekspresija tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- α) regulirana je proinflamacijskim transkripcijskim faktorom- κ B koji se aktivira upalnim citokinima izazvanim glavnim uzročnicima upale poput gram-negativnih bakterija, ali i fizičkim, kemijskim i psihološkim stresom, zagađivačima okoliša, ultraljubičastim zračenjem, dimom cigarete, visokom koncentracijom glukoze i masnih kiselina te ostalim rizičnim čimbenicima. Tako, povećane koncentracije faktora- κ B potiču razine tumor nekrotizirajućeg faktor alfa (TNF- α) i obrnuto. Cilj u prevenciji upale je inhibirati aktivaciju (NF)- κ B uzrokovanu citokinima kao i otpuštanje i ekspresiju TNF- α (Hewlings i Kalman, 2017).

Kurkumin ima blokirajući efekt na nuklearni faktor- κ B onemogućavajući njegovu fosforilaciju. U istraživanjima je pokazao različite druge mehanizme kojima smanjuje akutnu inflamaciju što dodatno potvrđuje njegovo protuupalno djelovanje. Jedan od mehanizama je sposobnost supresije derivata arahidonske kiseline i neutrofilne aktivnosti. Oralna aplikacija

kurkumina se pokazala jednako učinkovitim u liječenju akutne inflamacije kao kortizon i slični kortikosteroidi (Fuloria i sur., 2022).

2.2.2.1. Neuroprotektivni učinak

Kurkumin je svojom snažnom protuupalnom i antioksidativnom aktivnošću pokazao učinkovitost u prevenciji i usporavanju progresije neurodegenerativnih bolesti: Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, multipla skleroze, amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i velikog depresivnog poremećaja. Zbog smanjenja anksioznosti ublažava simptome i progresiju depresije pa se smatra kao dobra nadopuna klasičnoj terapiji antidepresivima i ostalim lijekovima korištenim u svrhu liječenja depresivnog poremećaja, ali i anksioznosti. Njegov modulirajući učinak na neurotransmitere, u kombinaciji s tjelesnom aktivnošću, pokazao se učinkovit u smanjenju predmenstrualnog simptoma žena (PMS-a) (Sharifi-Rad i sur., 2020).

Neuroinflamacija je tip kronične inflamacije koja dovodi do promjene metabolizma neurona i na kraju do njihove degeneracije. Glavni uzrok Alzheimerove bolesti je višak beta-amiloidnog plaka koji nastaje kao posljedica pretjerane inflamaciju u mozgu. Kurkumin ima mogućnost inhibicije nastanka beta-amiloida kroz biokemijske reakcije povezane s enzimima odgovornim za njegovu sintezu te putem regulacije neurohormonalnog okruženja u mozgu (Sharifi-Rad i sur., 2020).

Kod zdravih ljudi, uočene su bolje kognitivne funkcije, bolja memorija i pažnja te smanjenje ekspresivne količine beta-amiloida. Provedeno je mnogo istraživanja na životinjskim modelima koja su potvrdila njegovu efikasnost, ali nema velik broj kvalitetnih kliničkih studija provedenih na ljudima koji boluju od neurodegenerativnih bolesti. Bez obzira na ovu činjenicu, kurkumin se smatra potencijalno vrlo učinkovitim te će daljnja istraživanja biti usmjerena u otkrivanje njegove učinkovitosti i načina primjene u ovu svrhu (Fuloria i sur., 2022).

2.2.2.2. Artritis

Artritis je bolest koja zahvaća preko 250 milijuna ljudi godišnje te znatno narušava kvalitetu života oboljelih. Uzrokuje velike troškove liječenja, a usko je povezana s prekomjernom akutnom i kroničnom upalom u tijelu (Hewlings i Kalman, 2017).

Osteoarthritis se prije smatrao primarno degenerativnom neupalnom bolešću uzrokovanom mehaničkim oštećenjima tkiva, ali je otkrivena uska povezanost biomarkera upale s progresijom i razvojem bolesti poput povećane koncentracije citokina koje ukazuju na visoku sistematsku inflamaciju. Za ovu bolest ne postoji određeni lijek, a farmakološke intervencije kojima se ublažavaju simptomi i daljnja progresija bolesti su vrlo skupi i imaju širok spektar neželjenih nuspojava (Goldring, 2000).

Zbog toga se sve veći značaj počeo pridavati alternativnim načinima liječenja koristeći biljne ekstrakte od kojih je najpoznatiji ekstrakt korijena kurkume odnosno kurkuminoidi. Nekoliko kliničkih istraživanja pokazalo je anti-artritično djelovanje kurkumina kod oboljelih od osteoartritisa, ali i reumatoidnog artritisa (Henrotin i sur., 2013).

Smanjenjem upale u tijelu i oksidativnog stresa, kurkumin se pokazao djelotvoran u liječenju artritisa što je potvrđeno u meta-analizi koja je provela kliničko istraživanje gdje su subjektima davane standardizirane doze od najčešće 1000 mg ekstrakta kurkume u periodu od 8-12 tjedana. Rezultat je bio znatno smanjenje simptoma artritisa odnosno boli u zglobovima. Terapija kurkuminom je dala slične rezultate u olakšanju simptoma i poboljšanju tijeka bolesti poput lijekova ibuprofena i diklofenaknatrija. Ekstrakti kurkume i kurkumin mogu biti korišteni u olakšavanju simptoma artritisa, pogotovo osteoartritisa jer su se tu pokazali učinkovitiji nego u liječenju reumatoidnog artritisa. Kao takvi, mogu biti potencijalna alternativa nesteroidnim protuupalnim lijekovima poput ibuprofena u smanjenju upale uzrokovane artritismom (Daily i sur., 2016).

2.2.3. Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti

Metabolički sindrom je stanje usko povezano s visokom razinom upale u ljudskom organizmu, a simptomi uključuju hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju, sniženu koncentraciju HDL kolesterola (lipoproteina velike gustoće), povećanu koncentraciju LDL kolesterola (lipoproteina niske gustoće), povećanu koncentraciju triglicerida i prekomjernu tjelesnu masu odnosno pretilost, pogotovo onu visceralnu koju karakterizira velik obujam struka uzrokovan nakupljanjem masnog tkiva u području trupa odnosno oko organa što je zdravstveno puno više zabrinjavajući oblik masnog tkiva nego onaj potkožni. Kurkumin se u kliničkim istraživanjima pokazao kao efikasan u poboljšanju određenih parametara koji karakteriziraju metabolički sindrom. Pozitivno je utjecao na inzulinsku osjetljivost, smanjio je

krvni tlak, inflamaciju i oksidativni stres koji su izrazito opasni kada su prisutne visoke razine LDL kolesterola te povišen krvni tlak jer su ovo dva glavna uvjeta za nastanak ateroskleroze koja je jedna od najraširenijih kardiovaskularnih bolesti na svijetu (Hewlings i Kalman, 2022).

Kurkumin je pokazao i mogućnost smanjenja adipogeneze kao i modulirajući učinak na ekspresiju gena i aktivnost enzima ključnih u metabolizmu lipoproteina što rezultira smanjenom koncentracijom triglicerida i kolesterola u krvnoj plazmi kao i pozitivan učinak na koncentraciju HDL kolesterola čija je uloga vezanje kolesterola iz krvne plazme i ostalih tkiva te prijenos istog u jetru pa na taj način djeluje protektivno na krvne žile. Kurkumin također pokazuje antikoagulirajuća svojstva i smanjuje sklonost peroksidacije LDL kolesterola što potvrđuje njegova anti-aterosklerotična svojstva (Li i sur., 2020).

Iako mehanizmi još nisu sasvim jasni, poznato je da pretilost uzrokuje povećanu sistematsku inflamaciju u tijelu. Povećana inflamacija okarakterizirana je biomarkerima inflamacije koje pretili ljudi imaju povišene, a to su povećane razine pro-upalnih citokina koji se smatraju odgovornima za nastanak komplikacija povezanih s kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom (Hewlings i Kalman, 2022).

Kurkumin je kroz poboljšanje lipidnog sastava pokazao potencijal u liječenju kardiovaskularnih bolesti. U predkliničkim i kliničkim istraživanjima su dokazana njegova anti-hiperkolesterolemična, anti-sklerotična i protektivna svojstva protiv srčane ishemije te se smatra sigurnim za samostalno korištenje ili suplementaciju u sklopu tradicionalne terapije za kardiovaskularne bolesti. Kod zdravih pojedinaca, osnovni pozitivan učinak suplementacije kurkuminom jest utjecaj na koncentraciju ukupne razine triglicerida kao i smanjenje upale i povećanje antioksidativne aktivnosti što ga čini korisnim u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (Qin i sur., 2017).

2.2.4. Gastrointestinalni poremećaji

Kurkumin se od davnina koristi u svrhu liječenja probavnih smetnji. Njegova protuupalna aktivnost pozitivno utječe na poboljšanje simptoma gastrointestinalnih bolesti i stanja poput sindroma nemirnog crijeva, dispepsije, ulceroznog kolitisa, Kronove bolesti i peptičkog ulkus. Sigurnost i efektivnost je dokazao i kod pacijenata u remisiji raka debelog crijeva gdje se pokazao učinkovitim u održavanju i poticanju stanja remisije. Kurkumin potiče izlučivanje sekretina, gastrina, enzima gušterače i mukusa te blokira H₂ histaminske receptore,

smanjuje pretjerano lučenje želučane kiseline što blokira rast, razvoj i iritaciju peptičkog ulkusa. Njegovo antibakterijsko djelovanje nije sasvim jasno, ali je dokazan pozitivan učinak prilikom infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (Fuloria i sur., 2022).

2.2.4.1. Hepatoprotektivni učinak

Hepatoprotektivnost kurkumina je pomno istraživana u zadnjem desetljeću gdje je dokazan njegov učinak na akutne i kronične ozljede i bolesti jetre poput ciroze, nealkoholne masne bolesti jetre i jetrene fibroze (Sharifi-Rad i sur., 2020).

U istraživanju provedenom 2019. godine, pokazao se efikasnim u smanjenju stresa na jetru tijekom korištenja lijeka bleomicina. Bleomicin je lijek koji se koristi u liječenju raznih malignih oboljenja poput Hodgkinovog limfoma, raka testisa, raka jajnika i raka grlića maternice te je vrlo hepatotoksičan što dovodi do povećane koncentracije jetrenih enzima, pogotovo aminotransferaze čija povećana koncentracija u krvnoj plazmi ukazuje na velik stres kojem je jetra podvrgnuta kako bi metabolizirala ovu supstancu. Smanjuje se i koncentracija gama-glutamilttransferaze (GGT) enzima koji je sadržan u stanicama jetre i žučnim kanalima te katalizira reakciju prenošenja ostatka glutaminske kiseline dobivenog hidrolizom na neki peptid. Povećane vrijednosti oba enzima kao i bilirubina ukazuju na potencijalnu štetu i stres kojem je jetra podvrgnuta. Hepatoprotektivna svojstva kurkumina se pripisuju svim antioksidativnim mehanizmima koji potiče i aktivira, a pogotovo povećanju koncentracije glutaciona u jetri i krvnoj plazmi koji je vrlo važan antioksidans u detoksikaciji jetre i sprječavanju nastanka fibrogeneze jetre i akutnih i kroničnih ozljeda jetre (Karamalakaova i sur., 2019).

Drugo istraživanje provedeno 2001. godine dokazalo je pozitivan učinak kurkumina kod smanjenja stresa na jetru tijekom korištenja lijeka takrina. Takrin je inhibitor kolinesteraze koji se koristi u liječenju Alzheimerove bolesti i vrlo je hepatotoksičan. U ovu se svrhu kurkumin pokazao 10 puta efektivnijim nego protokol standardnog liječenja askorbinskom kiselinom (Song i sur., 2001).

2.2.4.2. Upalne bolesti crijeva

Sindrom nemirnog crijeva okarakteriziran je prekomjernim brojem upalnih stanica u

mukusu ileuma i debelog crijeva. U kliničkim istraživanjima provedenim na pacijentima s Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom kao i onima sa sindromom nemirnog crijeva čije su najčešće manifestacije bol u abdomenu, povećan broj stolica i napuhnutost, kurkumin je pokazao smanjenje simptoma i znatno poboljšao kvalitetu života pacijenata u kombinaciji s klasičnom farmakološkom terapijom za ove upalne bolesti crijeva u odnosu na one koji su primali samo klasičnu terapiju (Ng i sur., 2018).

2.2.5. Nuspojave i interakcije s lijekovima

Unatoč širokoj upotrebi i generalnoj sigurnosti kurkumina te velikom broju kliničkih istraživanja koja su potvrdila njegovu sigurnost, postoje i moguće nuspojave. ADI (prihvatljiv dnevni unos), prema EFSA (Europska agencija za sigurnost hrane) i JECFA (Zajednički FAO/WHO stručni odbor za prehrambene aditive) iznosi 1-3 mg/kg tjelesne mase. Tipične nuspojave korištenja znatno većih doza kurkumina nego onih preporučenih od strane ADI su probavne smetnje poput dijareje i žute boje stolice, osipa i glavobolje kao i povećanja mučnine te povišene koncentracije enzima alkalne fosfataze (ALP) i laktat dehidrogenaze (Hewlings i Kalman, 2017).

Kurkumin je pokazao sinergistički efekt s antibioticima i protuupalnim lijekovima, a negativno može utjecati i na farmakokinetiku određenih poznato korištenih lijekova poput atomoksetina koji je popularan lijek u tretiranju ADHD-a ili nebivolola koji spada u skupinu selektivnih modulatora beta receptora te je vrlo često korišten lijek u terapiji hipertenzije i tahikardije (Bahramsoltani i sur., 2017).

U liječenju raka dojke, najpopularniji lijek je tamoksifen koji spada u selektivne modulatore estrogenskih receptora i djeluje izravno na estrogenske receptore gdje se na njih veže većim afinitetom nego spolni hormon estrogen te na taj način sprječava njegovo vezanje. Kombinirana terapija kurkuminom i tamoksifenom pokazala je snažnije djelovanje tamoksifena na stanice raka tkiva dojke koje su bile otporne na sam lijek tamoksifen, ali i mogućnost prevencije rezistencije na sam tamoksifen i resintetiziranje refraktornog perioda bolesti kada terapija tamoksifenom smanjuje svoju učinkovitost (Mimeault i Batra, 2011).

3. ZAKLUČCI

1. Biljka *Curcuma longa* svoje mjesto u tradicionalnoj medicini drevnih naroda osigurala je zbog učinkovitosti u poboljšanju ljudskog zdravlja čak i kad nisu postojali znanstveni dokazi.
2. Bioaktivni polifenolni spoj kurkumin koji čini najveći udio kurkuminoida u korijenu biljke kurkume zaslužan je za većinu pozitivnih zdravstvenih učinaka ove biljke, primarno kroz svoje antioksidativne i protuupalne mehanizme djelovanja.
3. Kurkumin u nativnom obliku, odnosno kao prah dobiven mljevenjem korijena biljke *Curcuma longa* ima vrlo slabu bioraspoloživost. Formulacije i nanoformulacije koje kombiniraju mješavine kurkumina s različitim drugim bioaktivnim spojevima koje poboljšavaju njegovu bioraspoloživost, znatno su efektivnije u postizanju optimalne koncentracije kurkumina u krvnoj plazmi i imaju izražen pozitivan učinak na ljudsko zdravlje.
4. Istraživanja indiciraju da kurkumin može pomoći u kontroliranju stanja uzrokovanih prekomjernom upalom i oksidativnim stresom, artritisa, neurodegenerativnih bolesti, gastrointestinalnih poremećaja, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti.
5. Kurkumin ima različite interakcije s drugim lijekovima. Može prevenirati rezistenciju na tamoksifen što ga čini korisnim u liječenju i prevenciji raka dojke. Poboljšava djelovanje

nekih antibiotika, ali umanjuje djelovanje nekih lijekova pa treba obratiti pozornost na interakcije između njega i drugih supstanci.

6. U preporučenim dozama je vrlo siguran i nema prijavljen velik broj nuspojava niti kontraindikacija. Klasične nuspojave predoziranja kurkuminom su blage probavne smetnje i glavobolja.

4. POPIS LITERATURE

Angel GR, Menon N, Vimala B, Nambisan B (2014) Essential oil composition of eight starchy Curcuma species. *Ind Crops Prod* **60**, 233-238. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.06.028>

Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N i Ichikawa H (2007) Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* **595**, 1–75. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_1

Anand A, Patience AA, Sharma N i Khurana N (2017) The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol* **815**, 364–375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.043>

Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K i Joyal S (2008) A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95CG (Biocurcimax), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci* **70**, 445–449. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.44591>

Bahramsoltani R, Rahimi R i Farzaei MH (2017) Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol* **209**, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>

Biswas SK (2016) Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox?. *Oxid Med Cell Longev* 5698931.

<https://doi.org/10.1155/2016/5698931>

Burapan S, Kim M, Paisooksantivatana Y, Eser BE i Han J (2020) Thai *Curcuma* Species: Antioxidant and Bioactive Compounds. *Foods* **9**, 1219. <https://doi.org/10.3390/foods9091219>

Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ i sur. (2011) Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod* **74**, 664–669. <https://doi.org/10.1021/np1007262>

Daily JW, Yang M i Park S (2016) Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food* **19**, 717–729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>

Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY i sur. (2022) A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol* **13**, 820806. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820806>

Goel A, Kunnumakkara AB i Aggarwal BB (2008) Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* **75**, 787–809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>

Goldring MB (2000) Osteoarthritis and cartilage: The role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* **2**, 459–465. <https://doi.org/10.1007/s11926-000-0021-y>

Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N i Agarwal MG (2010) Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem* **58**, 2095–2099. <https://doi.org/10.1021/jf9024807>

Gupta SC, Patchva S i Aggarwal BB (2013) Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* **15**, 195–218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>

Hajavi J, Momtazi AA, Johnston TP, Banach M, Majeed M i Sahebkar A (2017) Curcumin: A Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *J Cell Biochem* **118**, 4170–4182.

<https://doi.org/10.1002/jcb.26121>

Hanai H i Sugimoto, K (2009) Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* **15**, 2087–2094. <https://doi.org/10.2174/138161209788489177>

Henrotin Y, Priem F i Mobasher A (2013) Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *SpringerPlus*, **2**, 56. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-56>

Hewlings SJ i Kalman DS (2017) Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* **6**, 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>

Itokawa H, Shi Q, Akiyama T, Morris-Natschke SL i Lee KH (2008) Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chin Med* **3**, 11. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-3-11>

Jadhao AS i Bhuktar AS (2018) Genus *Curcuma* L. (Zingiberaceae) from Maharashtra State – India. *IJCRBPB* **5**, 39-48. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcrbp.2018.510.006>

Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M i Wilson JM (2014) Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* **13**, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-11>

Karamalakova YD, Nikolova GD, Georgiev TK, Gadjeva VG i Tolekova AN (2019) Hepatoprotective properties of *Curcuma longa* L. extract in bleomycin-induced chronic hepatotoxicity. *Drug Discov Ther* **13**, 9–16. <https://doi.org/10.5582/ddt.2018.01081>

Kocher A, Schiborr C, Dariush B i Frank J (2015) The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol. *J Funct Foods* **14**, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.045>

Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, Tewari D, Xu S i Nabavi SM

(2020) Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv* **38**, 107343. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.010>

Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN i sur. (2007) Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Cancer Res* **13**, 3423–3430. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3072>

Han HK (2011) The effects of black pepper on the intestinal absorption and hepatic metabolism of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **7**, 721–729. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.570332>

Marchiani A, Rozzo C, Fadda A, Delogu G i Ruzza P (2014) Curcumin and curcumin-like molecules: from spice to drugs. *Curr Med Chem* **21**, 204–222. <https://doi.org/10.2174/092986732102131206115810>

Menon VP i Sudheer AR (2007) Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol* **595**, 105–125. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_3

Mimeault M i Batra SK (2011) Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. *Chin Med* **6**, 31. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-6-31>

Nisar N, Li L, Lu S, Khin NC i Pogson BJ (2015) Carotenoid metabolism in plants. *Mol Plant* **8**, 68–82. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2014.12.007>

Ng AK, Yahalom J, Goda JS, Constine LS, Pinnix CC, Kelsey CR i sur. (2018) Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *IJROBP* **100**, 652–669. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.005>

NovaSol® (2023) Prikaz micelarne strukture NovaSol® kurkuminske formulacije, <https://aquanova.de/technology-and-science/micelle>. Pristupljeno 14. lipnja 2023.

Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M i sur. (2016) Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother* **82**, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>

Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, Kumar MS, Unnikrishnan MK, Satav JG i sur. (2003) Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radic Biol Med* **35**, 475–484. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00325-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00325-3)

Ravindran P (2007) Turmeric, 1.izd., Boca Raton. FL: CRC/Taylor & Francis.

Reddy BS i Rao CV (2002) Novel approaches for colon cancer prevention by cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* **21**, 155–164. <https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v21.i2.90>

Sahebkar A, Serban MC, Ursoniu S, Banach M (2015) Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Funct Foods* **18**, 898-909. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.005>

Scartezzini P i Speroni E (2000) Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J Ethnopharmacol* **71**, 23–43. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00213-0)

Shoskes D, Lapierre C, Cruz-Correa M, Muruve N, Rosario R, Fromkin B i sur. (2005) Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial. *Transplantation* **80**, 1556–1559. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000183290.64309.21>

Song S, Nie Q, Li Z i Du G (2016) Curcumin improves neurofunctions of 6-OHDA-induced parkinsonian rats. *Pathol Res Pract* **212**, 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.11.012>

Sun W, Wang S, Zhao W, Wu C, Guo S, Gao H i sur. (2017) Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*. *Crit Rev Food Sci Nutr* **57**, 1451–1523. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1176554>

Sungawa Y, Miyazaki Y, Funamoto M, Shimizu K, Shimizu S, Nurmila S i sur. (2021) A novel amorphous preparation improved curcumin bioavailability in healthy volunteers: A single-dose, double-blind, two-way crossover study. *J Funct Foods* **81**, 104443. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104443>

Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H i sur. (2017) Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J* **16**, 68. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0293-y>

Izjava o izvornosti

Ja _____Marin Maglica_____izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Vlastoručni potpis