

Kurkumin i upalne bolesti crijeva

Prof.dr.sc. Darija Vranešić Bender

Kurkuma (*Curcuma longa*) je začín jarko žute boje koji se dobiva iz podzemnog stabla (rizoma) istoimene biljke karakteristične za područje Indije i jugoistočne Azije. Aromatičnog je gorkasto-slatkog okusa i blagog mirisa koji podsjeća na đumbir (s kojim je u srodstvu), a koristi se kao samostalan začín u pripremi jela, ali i kao jedan od sastojaka curry praha. Karakterističnu žutu boju kurkuma duguje **polifenolu kurkuminu**, biološki aktivnom polifenolu iz skupine kurkuminoida kojem se pripisuje snažno **protuupalno i antioksidativno djelovanje**.

Kurkumin posjeduje široki spektar bioloških učinaka, poglavito protuupalno, antioksidativno, imunomodulatorno, pro-apoptotsko, antiproliferatorno, antimutageno, antikoagulantno, antibakterijsko, antimikotičko, antivirusno, hipotenzivno i hipokolesterolemičko djelovanje.

Budući da je kurkumin bezopasan prirodni aktivni biološki spoj koji posjeduje snažno protuupalno djelovanje, ima **potencijal primjene u prevenciji i suportivnoj terapiji upalnih bolesti crijeva**. Tome svjedoče brojna znanstvena istraživanja, od onih provedenih u laboratoriju i na životinjama, do kliničkih studija provedenih na ljudima. Djelovanje kurkumina usmjereno je na brojne stanične mete povezane sa smanjenjem progresije bolesti (npr. NF-κB, JAK/STAT, MAPK, TNF-α, IFN-γ, IL-6, PPARγ, i TRPV1).

Tijekom posljednjih petnaestak godina značajno je porastao znanstveni interes o ulozi kurkumina kao pomoćne ljekovite tvari u upalnim bolestima crijeva. Brojne placebo – kontrolirane randomizirane kliničke studije ukazale su na sigurnost i učinkovitost kurkumina u terapiji upalnih bolesti crijeva.

Kliničke studije s kurkuminom u bolesnika s ulceroznim kolitisom (UC)

Prva multicentrična studija koja je imala obećavajuće rezultate kod primjene kurkumina u oboljelih od ulceroznog kolitisa objavljena je 2006. godine. U različitim kliničkim centrima prikupljeno je 89 bolesnika s ulceroznim kolitisom od kojih je polovica primala **1 g kurkumina dva puta dnevno uz terapiju sulfasalazinom ili mesalaminom**. Druga polovica ispitanika uz osnovnu terapiju je uzimala placebo. Studija je trajala 6 mjeseci, a od inicijalnog broja ispitanika do kraja je ostalo 82 ispitanika.

REZULTATI SU POKAZALI KAKO JE STOPA RELAPSA BILA ZNATNO VEĆA U SKUPINI KOJA JE PRIMALA PLACEBO (20.5% (8/39)) U USPOREDBI SA SKUPINOM KOJA JE PRIMALA KURKUMIN (4.7% (2/43)).

Ta opažanja bila su praćena i objektivnim smanjenjem kliničke aktivnosti bolesti i endoskopskih indeksa.

Drugo dvostruko slijepo kontrolirano kliničko istraživanje pokazalo je kako je primjena kurkumina korisna u indukciji remisije za bolesnike oboljele od UC na terapiji aminosalicilatima. U studiji je sudjelovalo 50 bolesnika s blagim do umjerenim UC na terapiji 5-ASA koji su podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina primala je **3 g kurkumina**, a druga placebo tijekom četiri tjedna.

NAKON TE INTERVENCIJE, U SKUPINI KOJA JE PRIMALA KURKUMIN:

- 54 % (14/26) BOLESNIKA JE UVEDENO U KLINIČKU REMISIJU, DOK U PLACEBO SKUPINI NITI JEDAN BOLESNIK NIJE UŠAO U REMISIJU (0/24)**

- ☑ **KLINIČKI ODGOVOR U SKUPINI KOJA JE PRIMALA KURKUMIN IZNOSIO JE 65,3 %, DOK JE U PLACEBO SKUPINI IZNOSIO 12,5 %**
- ☑ **ENDOSKOPSKA REMISIJA POSTIGNUTA JE U 38 % ISPITANIKA KOJI SU PRIMALI KURKUMIN, NASPRAM 0 % BOLESNIKA NA PLACEBU.**

Ovi znakoviti rezultati ukazuju na **potencijal primjene kurkumina bez štetnih nuspojava u bolesnika s blagim do umjerenim ulceroznim kolitisom.**

U još jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji sudjelovalo je 70 bolesnika s blagim do umjerenim UC koji su svakodnevno uzimali **1500 mg kurkumina ili placebo tijekom osam tjedana.** Rezultati su pokazali kako je indeks kliničke aktivnosti (eng. *Clinical Activity Index, CAI*) bio značajno veći u skupini koja je uzimala kurkumin, u odnosu na placebo skupinu. Osim toga, uspoređujući s kontrolnom skupinom, uzimanje kurkumina utjecalo je na **značajno smanjenje koncentracije C – reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hsCRP)** te **stopu sedimentacije eritrocita**, ali i općenito na **poboljšanje kvalitete života bolesnika s ulceroznim kolitisom.**

Banerjee i suradnici ispitivali su sigurnost upotrebe i učinak biološki dostupnije formulacije kurkumina na smanjenje kliničke i endoskopske slike ulceroznog kolitisa. U istraživanju je sudjelovalo 69 bolesnika s blagim ili umjerenim simptomima bolesti koji su dobivali biološki dostupniji kurkumin (n=34) ili placebo (n=35).

Nakon šest tjedana uzimanja kurkumina u skupini koja je dobivala kurkumin kod **44,1 % (15/34) ispitanika zabilježena je klinička remisija dok je u 35,3 % (14/34) ispitanika zabilježena endoskopska remisija.** Za usporedbu, u placebo skupini nije zabilježen niti jedan slučaj remisije bolesti. Isto tako, **klinički odgovor ispitanika iz skupine na kurkuminu bio je značajno veći (18/34, 52,9 %) nego li u placebo skupini (5/35, 14,3 %).**

Tri mjeseca nakon početka studije, **stope endoskopske remisije, kliničkog odgovora i kliničke remisije iznosile su 55,9 % (19/34), 58,8 % (20/34) i 44 % (16/34)** u skupini koja je dobivala biološki dostupniji kurkumin, dok su u placebo skupini stope redom iznosile 5,7 % (2/35), 28,6 % (10/35), 5,7 % (2/35).

Nadalje, **95 %, odnosno 84 % ispitanika koji su uzimali bioaktivniji kurkumin održali su stanje kliničke remisije i nakon šest, odnosno 12 mjeseci.** Autori studije došli su do zaključka kako je biološki dostupnija formulacija kurkumina sigurna opcija koja ne izaziva neželjene nuspojave.

Kurkumin u bolesnika s Crohnovom bolesti (CD)

Kurkumin je istraživani i u oboljelih od Crohnove bolesti, u kombinaciji s anti TNF-alfa terapijom (infliksimab) te je pokazano kako je **u bolesnika na kombiniranoj terapiji kurkuminom i biološkom terapijom zabilježen niži indeks aktivnosti bolesti** (eng. *Crohn's Disease Activity Index, CDAI*).

U maloj pilot studiji koju su osmislili Holt i suradnici ispitivana je učinkovitost kurkumina kod pet bolesnika oboljelih od CD. Ispitanici su dobivali **360 mg kurkumina tri puta dnevno tijekom prvog mjeseca, a zatim četiri puta dnevno tijekom drugog mjeseca ispitivanja.** Od petero ispitanika, kod četvero njih došlo je do poboljšanja stanja, a pozitivni učinak kurkumina očitovao se u opadanju razine indeksa aktivnosti CD, sa srednjom vrijednošću od 55 %, kao i stope sedimentacije eritrocita, sa srednjom vrijednošću smanjenja od 10 mm/h.

Zašto su vitamin D i kurkumin dobar par?

Uloga vitamina D u smanjenju upale dobro je istražena. Stoga se *vitamin D često istražuje i primjenjuje u oboljelih od upalnih bolesti crijeva* jer se *niska koncentracija vitamina D u krvi povezuje se s povišenim upalnim markerima i kliničkom aktivnosti bolesti*. Niska koncentracija vitamina D u krvi korelira s povišenim vrijednostima **kalprotektina** u oboljelih od UC i CD te s višim vrijednostima **CRP-a** u oboljelih od UC.

Nadalje, *nedostatak vitamina D povezan je s većom aktivnosti bolesti*, većom šansom za **relaps** i **hospitalizaciju** te potrebom uvođenja terapije glukokortikoidima. Stoga je uputno **provjeravati koncentraciju vitamina D** u krvi oboljelih od upalnih bolesti crijeva te primjenjivati odgovarajuće doze vitamina D₃ kako bi se postigla i održala optimalna koncentracija vitamina D u krvi.

Smatra se kako kurkumin i vitamin D imaju sinergijski učinak u zaštiti probavnog sustava. Naime, još 2010. godine uočeno je kako **se kurkumin može vezati na receptore vitamina D na modelu stanica karcinoma kolona i tako imati kemopreventivno djelovanje**. Kombinacija kurkumina i vitamina D₃ korisna je pomoć uz osnovnu terapiju upalne bolesti crijeva ili kao dodatak prehrani u razdobljima remisije.

Literatura:

- Banerjee, R.; Pal, P.; Penmetsa, A.; Kathi, P.; Girish, G.; Goren, I.; Reddy, D.N. Novel Bioenhanced Curcumin With Mesalamine for Induction of Clinical and Endoscopic Remission in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-controlled Pilot Study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020.
- Bartik L, Whitfield GK, Kaczmarska M, Lowmiller CL, Moffet EW, Furmick JK, Hernandez Z, Haussler CA, Haussler MR, Jurutka PW. Curcumin: a novel nutritionally derived ligand of the vitamin D receptor with implications for colon cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem.* 2010;21(12):1153-61.
- Bommelaer, G.; Laharie, D.; Nancey, S.; Hebuterne, X.; Roblin, X.; Nachury, M.; Peyrin-Biroulet, L.; Fumery, M.; Richard, D.; Pereira, B. Oral curcumin no more effective than placebo in preventing recurrence of Crohn's disease after surgery in a randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 18, 1553–1560.e1.
- Hanai, H.; Iida, T.; Takeuchi, K.; Watanabe, F.; Maruyama, Y.; Andoh, A.; Tsujikawa, T.; Fujiyama, Y.; Mitsuyama, K.; Sata, M. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 4, 1502–1506
- Holt, P.R.; Katz, S.; Kirshoff, R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2005, 50, 2191–2193.
- Jadhav P, Jiang Y, Jarr K, Layton C, Ashouri JF, Sinha SR. Efficacy of Dietary Supplements in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2020;12(7):2156.
- Lang, A.; Salomon, N.; Wu, J.C.; Kopylov, U.; Lahat, A.; Har-Noy, O.; Ching, J.Y.; Cheong, P.K.; Avidan, B.; Gamus, D. 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, 1444–1449.e1.

- Peterson, C.T.; Vaughn, A.R.; Sharma, V.; Chopra, D.; Mills, P.J.; Peterson, S.N.; Sivamani, R.K. Effects of Turmeric and Curcumin Dietary Supplementation on Human Gut Microbiota: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2018, 23.
- Sadeghi, N.; Mansoori, A.; Shayesteh, A.; Hashemi, S.J. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. *Phytother. Res.* 2020, 34, 1123–1133.
- Sugimoto, K.; Ikeya, K.; Bamba, S.; Andoh, A.; Yamasaki, H.; Mitsuyama, K.; Nasuno, M.; Tanaka, H.; Matsuura, A.; Kato, M. Highly bioavailable curcumin derivative ameliorates Crohn's disease symptoms: A randomized, double-blind, multicenter study. *J. Crohn's Colitis* 2020, 14, 1693–1701.