

Kurkumiini: Katsaus sen vaikutuksista ihmisten terveyteen

Tiivistelmä

Kurkuma, mauste, jonka lääketieteelliset ominaisuudet on jo pitkään tunnustettu, on herättänyt kiinnostusta sekä lääketieteellisessä/tieteellisessä maailmassa että kulinaristien keskuudessa, sillä se on tärkein polyfenoli kurkumiinin lähde. Se auttaa hapettumis- ja tulehdustilojen, metabolisen oireyhtymän, niveltulehduksen, ahdistuksen ja hyperlipidemian hoidossa. Se voi myös auttaa liikunnan aiheuttaman tulehduksen ja lihaskivun hallinnassa, mikä parantaa aktiivisten ihmisten palautumista ja suorituskkyä. Lisäksi suhteellisen pieni annos kompleksia voi tarjota terveyshyötyjä ihmisille, joilla ei ole diagnosoituja terveysongelmia. Suurin osa näistä hyödyistä johtuu sen antioksidantisista ja anti-inflammatorisista vaikutuksista. Kurkumiinin nauttiminen yksinään ei johda siihen liittyviin terveyshyötyihin, koska sen biologinen hyötyosuus on heikko, mikä näyttää johtuvan pääasiassa huonosta imeytymisestä, nopeasta aineenvaihdunnasta ja nopeasta poistumisesta. On olemassa useita komponentteja, jotka voivat lisätä hyötyosuutta. Esimerkiksi piperiini on mustapippurin tärkein aktiivinen komponentti, ja kun se yhdistetään kompleksiksi kurkumiinin kanssa, sen on osoitettu lisäävän hyötyosuutta 2000 prosenttia. Kurkumiini yhdistettynä tehostaviin aineisiin tarjoaa useita terveyshyötyjä. Tämän katsauksen tarkoituksena on antaa lyhyt yleiskatsaus kurkumiinin terveyshyötyjä koskevaan lukuiseen tutkimukseen.

1. Johdanto

Kurkuma on mauste, joka on herättänyt paljon kiinnostusta sekä lääketieteellisessä/tieteellisessä maailmassa että ruokamaailmassa. Kurkuma on inkivääriin kuuluvaan inkivääriheimoon kuuluva monivuotinen ruohokasvi (*Curcuma longa*) [1]. Kurkuman, kurkumiinin lähteen, lääkinnälliset ominaisuudet on tunnettu jo tuhansia vuosia, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia tai -mekanismeja ja bioaktiivisia komponentteja on kuitenkin tutkittu vasta äskettäin [2]. Kurkumiini (1,7-bis(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-1,6-heptadieeni-3,5-dioni), jota kutsutaan myös diferuloyylimetaaniksi, on tärkein luonnollinen polyfenoli, jota esiintyy *Curcuma longan* (kurkuma) juurakossa ja muissa *Curcuma* spp. lajeissa [3]. *Curcuma longa* on perinteisesti käytetty Aasian maissa lääkekasvina sen antioksidanttisten, anti-inflammatoristen [4], antimutageenisten, antimikrobisten [5,6] ja syöpää ehkäisevien ominaisuuksien vuoksi [7,8].

Kurkumiinin, polyfenolin, on osoitettu kohdistuvan useisiin signaalintimolekyyleihin ja osoittavan samalla aktiivisuutta solutasolla, mikä on auttanut tukemaan sen moninaisia terveyshyötyjä [2]. Sen on osoitettu hyödyttävän tulehdustiloja [9], metabolista oireyhtymää [10], kipua [11] ja auttavan tulehduksellisten ja rappeuttavien silmäsairauksien hoidossa [12,13]. Lisäksi sen on osoitettu hyödyttävän munuaisia [14]. Vaikka kurkumiinilisällä näyttää olevan lukemattomia terapeuttisia hyötyjä, suurin osa näistä hyödyistä johtuu sen antioksidanttisista ja anti-inflammatorisista vaikutuksista [2,9]. Huolimatta sen raportoiduista hyödyistä tulehdusmekanismien ja antioksidanttimekanismien kautta, yksi suurimmista ongelmista kurkumiinin nauttimisessa sellaisenaan on sen heikko biologinen hyötyosuus [15], joka näyttää johtuvan pääasiassa huonosta imeytymisestä, nopeasta aineenvaihdunnasta ja nopeasta poistumisesta. Useita aineita on testattu kurkumiinin biologisen hyötyosuuden parantamiseksi puuttamalla näihin eri mekanismeihin. Useimmat niistä on kehitetty estämään kurkumiinin metaboliareittiä sen biologisen hyötyosuuden lisäämiseksi. Esimerkiksi piperiini, joka on tunnettu biologista hyötyosuutta parantava aine, on mustapippurin tärkein aktiivinen komponentti [16], ja siihen liittyy kurkumiinin biologisen hyötyosuuden 2000 prosentin kasvu [17]. Näin ollen heikon biologisen hyötyosuuden ongelma

näyttäisi ratkeavan lisäämällä piperiinin kaltaisia aineita, jotka parantavat biologista hyötyosuutta, jolloin syntyy kurkumiinikompleksi.

Kurkumiini on tunnustettu ja sitä käytetään maailmanlaajuisesti monissa eri muodoissa monien mahdollisten terveyshyötyjen vuoksi. Esimerkiksi Intiassa kurkumaa, joka sisältää kurkumiinia, on käytetty curryissä, Japanissa sitä tarjotaan teessä, Thaimaassa sitä käytetään kosmetiikassa, Kiinassa sitä käytetään väriaineena, Koreassa sitä tarjotaan juomissa, Malesiassa sitä käytetään antiseptisenä aineena, Pakistanissa sitä käytetään tulehduskipulääkkeenä ja Yhdysvalloissa sitä käytetään kapselien ja jauheiden lisäksi sinappikastikkeessa, juustossa, voissa ja ranskalaisissa sipseissä säilöntäaineena ja väriaineena. Kurkumiinia on saatavilla useissa eri muodoissa, kuten kapselina, tabletteina, voiteina, energijuomina, saippuoina ja kosmetiikassa [2]. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) on hyväksynyt kurkuminoidit "yleisesti turvallisiksi tunnustetuiksi" (GRAS) [2], ja kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet hyvää siedettävyyttä ja turvallisuusprofiilia jopa 4000-8000 mg/vrk:n annoksilla [18] ja jopa 12 000 mg/vrk:n annoksilla, joissa on 95-prosenttinen pitoisuus kolmea kurkuminoidia: kurkumiinia, bisdemetoksikurkumiinia ja demetoksikurkumiinia [19].

Tämän katsauksen tarkoituksena on antaa lyhyt yleiskatsaus kurkumiinin mahdollisia terveyshyötyjä koskevaan tutkimukseen. Kirjallisuuden laajuuden vuoksi olemme päättäneet keskittyä eräisiin yleisiin terveystiloihin liittyviin hyötyihin ja terveisiin ihmisiin kohdistuviin hyötyihin sen sijaan, että tarkastelisimme syöpään ja muihin sairaustiloihin liittyvää laajaa kirjallisuutta. Kattava katsaus kurkumiinin vaikutuksista syöpään on Kunnumakkarin ym. 2017 julkaisussa [20].

2. Toimintamekanismit

2.1. Antioksidantti

Antioksidanttiset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet ovat kaksi ensisijaista mekanismia, jotka selittävät suurimman osan kurkumiinin vaikutuksista tässä katsauksessa käsiteltyihin eri tiloihin [21,22]. Kurkumiinin on osoitettu parantavan oksidatiivisen stressin systeemisiä merkkiaineita [23]. On näyttöä siitä, että se voi lisätä antioksidanttien, kuten superoksididismutaasin (SOD), seerumin aktiivisuutta [24,25,26]. Tuore systemaattinen katsaus ja meta-analyysi satunnaistetuista kontrolliaineistoista, jotka liittyvät puhdistettujen kurkuminoidien lisäämisen tehokkuuteen hapetusstressiparametreihin, osoitti kurkuminoidien lisäämisen merkittävän vaikutuksen kaikkiin tutkittuihin hapetusstressin parametreihin, mukaan lukien SOD:n ja katalaasin aktiivisuudet plasmassa sekä glutationiperoksidaasin (GSH) ja lipidiperoksidien pitoisuudet seerumissa [23]. On huomattava, että kaikissa meta-analyysiin sisältyneissä tutkimuksissa käytettiin jonkinlaista formulaatiota biologisen hyötyosuuden haasteiden voittamiseksi, ja neljässä kuudesta tutkimuksesta käytettiin piperiiniä. Kurkumiinin vaikutus vapaisiin radikaaleihin tapahtuu useilla eri mekanismeilla. Se voi haudata vapaiden radikaalien eri muotoja, kuten reaktiivisia happi- ja tyypilajeja (ROS ja RNS) [25]; se voi muokata vapaiden radikaalien neutraloinnissa aktiivisten GSH-, katalaasi- ja SOD-entsyymien aktiivisuutta [21,22]; se voi myös estää ROS:ia tuottavia entsyymejä, kuten lipoksigenaasi/syklooksigenaasia ja ksantiinihydrogenaasi/oksidiaasia [21]. Lisäksi kurkumiini on lipofiilinen yhdiste, mikä tekee siitä tehokkaan peroksyyliradikaalien kerääjän, joten E-vitamiinin tavoin kurkumiinia pidetään myös ketjua katkaisevana antioksidanttina [27].

2.2. Anti-inflammatoriset

Oksidatiivisen stressin on todettu olevan osallisena monissa kroonisissa sairauksissa, ja sen patologiset prosessit liittyvät läheisesti tulehduksen prosesseihin, sillä toinen voi helposti aiheuttaa toisen. Itse asiassa tiedetään, että tulehdussolut vapauttavat useita reaktiivisia lajeja tulehduspaikalla, mikä johtaa oksidatiiviseen stressiin, mikä osoittaa oksidatiivisen stressin ja tulehduksen välisen yhteyden [28]. Lisäksi useat reaktiiviset happi-/typpilajit voivat käynnistää solunsisäisen signaalikaskadin, joka tehostaa tulehdusta edistävän geenin ilmentymistä. Tulehduksen on todettu olevan osallisena monien kroonisten sairauksien ja tilojen kehittymisessä [10,19,29,30]. Näihin sairauksiin kuuluvat Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, multippeliskleroosi, epilepsia, aivovammat, sydän- ja verisuonisairaudet, metabolinen oireyhtymä, syöpä, allergia, astma, keuhkoputkentulehdus, paksusuolen tulehdus, niveltulehdus, munuaisiskemia, psoriaasi, diabetes, liikalihavuus, masennus, väsymys ja hankitun immuunipuutoksen oireyhtymä AIDS [10]. Tuumorinekroositekijä α (TNF- α) on merkittävä tulehduksen välittäjä useimmissa sairauksissa, ja tätä vaikutusta säädelään transkriptiotekijän, ydintekijä (NF)- κ B:n, aktivoinnilla. Vaikka TNF- α :n sanotaan olevan voimakkain NF- κ B:n aktivaattori, myös TNF- α :n ilmentymistä säätelee NF- κ B. TNF- α :n lisäksi NF- κ B:tä aktivoivat useimmat tulehdussytokiinit, gramnegatiiviset bakteerit, erilaiset tauteja aiheuttavat virukset, ympäristön epäpuhtaudet, kemiallinen, fyysinen, mekaaninen ja psykologinen stressi, korkea glukoosipitoisuus, rasvahapot, ultraviolettisäteily, tupakansavu ja muut tauteja aiheuttavat tekijät. Siksi NF- κ B:tä ja NF- κ B:n säätelemiä geenituotteita alentavilla aineilla on potentiaalista tehoa useita näistä sairauksista vastaan. Kurkumiinin on osoitettu estävän NF- κ B:n aktivoitumista, jota useat erilaiset tulehdusärsykkeet lisäävät [10]. Kurkumiinin on myös osoitettu hillitsevän tulehdusta monilla eri mekanismeilla, jotka eivät kuulu tämän katsauksen piiriin, mikä tukee sen vaikutusmekanismia potentiaalisena tulehdusta ehkäisevänä aineena [10].

3. Niveltulehdus

Yksi tällainen sairaus, johon liittyy sekä krooninen että akuutti tulehdus, on nivelrikko (OA), joka on krooninen nivelsairaus. Siihen sairastuu maailmanlaajuisesti yli 250 miljoonaa ihmistä, mikä lisää terveydenhuoltokustannuksia, heikentää päivittäisiä toimintoja ja heikentää lopulta elämänlaatua [31,32]. Vaikka OA:ta pidettiin aikoinaan ensisijaisesti degeneratiivisena ja ei-tulehduksellisenä tilana, nykyään tunnustetaan, että sillä on tulehduksellisia piirteitä, kuten kohonnut sytokiinitaso, ja että se saattaa liittyä systeemiseen tulehdukseen [33,34]. Vaikka parannuskeinoa ei olekaan, on olemassa useita lääkkeellisiä hoitovaihtoehtoja; monet niistä ovat kuitenkin kalliita ja niillä on ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Siksi kiinnostus vaihtoehtoisia hoitomuotoja, kuten ravintolisiä ja rohdosvalmisteita, kohtaan on lisääntynyt [35]. Useat tutkimukset ovat osoittaneet kurkumiinin niveltulehdusta vähentäviä vaikutuksia ihmisillä, joilla on OA ja nivelreuma (RA) [36,37,38,39]. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 40 koehenkilöä, joilla oli lievää tai keskivaikeaa polven OA:ta, satunnaistettiin saamaan joko kurkuminoidia (500 mg/vrk kolmessa jaetussa annoksessa; n = 19), johon oli lisätty 5 mg piperiiniä kuhunkin 500 mg:n annokseen, tai vastaavaa lumelääkettä (n = 21) kuuden viikon ajan. Visuaalisen analogisen asteikon (VAS) (p < 0,001), Western Ontarion ja McMasterin yliopistojen nivelrikkoindeksi (WOMAC) (p = 0,001) ja Lequesnen kiputoimintaindeksi (LPFI) (p = 0,013) pistemäärät pienenevät merkittävästi enemmän hoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Kun WOMAC-ala-asteikkoja verrattiin, kipu- ja fyysisen toimintakyvyn pistemäärät paranivat merkittävästi (p < 0,001), mutta jäykkyyspisteet eivät [40]. Myös systeeminen oksidatiivinen stressi, mitattuna seerumin SOD-aktiivisuudella sekä pelkistyneen GSH:n ja malonedialdehydin (MDA) pitoisuuksilla, väheni hoitoa saaneilla henkilöillä lumelääkkeeseen verrattuna [11]. Näihin parannuksiin ei liittynyt muutoksia kiertävissä sytokiineissä. Kirjoittajat arvelevat, että se, että kiertävien sytokiiniinien muutoksia ei tapahtunut kivun paranemisesta huolimatta, voi johtua siitä, että OA:ssa nivelnesteen tulehdusmerkkiaineet voivat olla

todennäköisemmin koholla kuin systeemiset merkkiaineet, kun taas RA:ssa systeemiset merkkiaineet voivat olla todennäköisemmin koholla. Siksi he esittävät, että on uskottavampaa, että kurkuminoidien suotuisat vaikutukset OA:ssa johtuvat pikemminkin paikallisista tulehdusta ehkäisevistä vaikutuksista kuin systeemisistä vaikutuksista. Lisäksi lisäravinteiden antamisen kesto ei ehkä ollut riittävän pitkä. Pidemmässä (kahdeksan kuukautta) satunnaistetussa kontrollitutkimuksessa 50 OA-diagnoosin saaneelle koehenkilölle annettiin joko lääkärin määräämää tavanomaista hoitoa tai tavanomaista hoitoa ja lisäksi päivittäin kaksi 500 mg:n tablettia, jotka koostuivat luonnollisesta kurkuminoidiseoksesta (20 %), joka sisälsi fosfatidyylikoliinia (40 %) ja mikrokiteistä selluloosaa (40 %). WOMAC-, fyysisen toimintakyvyn ja jäykkyyden pistemäärät laskivat merkittävästi ($p < 0,05$) hoitoryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Lisäksi hoitoryhmässä kaikki tulehduksen merkkiaineet (liukoinen CD40-ligandi (sCD40L), interleukiini 1 beeta (IL-1 β), interleukiini 6 (IL-6), liukoinen verisuonisolujen adheesiomolekyyli 1 (sVCAM-1) ja erytrosyyttien laskeutumisnopeus (ESR) vähenivät merkittävästi lähtötilanteen ja seurantatutkimuksen välillä, kun taas kontrolliryhmässä ei [37]. Tässä tutkimuksessa molemmat ryhmät pitivät yllä tavanomaista hoitoa, mikä ei ratkaise kysymystä siitä, voidaanko kurkumiinilisää käyttää tavanomaisen hoidon, kuten ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDs), sijasta. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi 367 primaarista polven nivelrikkoa sairastavaa potilasta, joiden kipupisteet olivat vähintään 5, satunnaistettiin saamaan ibuprofeenia 1200 mg/vrk tai C. domestica -uutetta 1500 mg/vrk neljän viikon ajan. Kaikkien WOMAC-pisteiden keskiarvo viikoilla 0, 2 ja 4 osoitti merkittävää parannusta lähtötilanteeseen verrattuna molemmissa ryhmissä. Kun käytettiin noninferioriteettitestä, WOMAC-kokonaispisteiden, WOMAC-kipupisteiden ja WOMAC-toimintapisteiden keskiarvoero (95 prosentin luottamusväli) viikolla 4, joka oli oikaistu C. domestica -uutteiden viikon 0 arvoilla, ei ollut huonompi kuin ibuprofeeniryhmässä ($p = 0,010$, $p = 0,018$ ja $p = 0,010$), mikä osoitti, että kurkumiinia ja ibuprofeenia käyttäneet saivat samat hyödyt. NSAIDeja käyttävässä ryhmässä esiintyi enemmän ruoansulatuskanavan ongelmia. Tämä viittaa siihen, että kurkumiini voi tarjota vaihtoehdon NSAIDeille OA-potilaille, jotka hakevat hoitoa mutta joilla on kielteisiä sivuvaikutuksia [12]. Tätä tukivat pilottitutkimuksen tulokset, jotka osoittivat, että 2 g:n kurkumiiniannoksella oli kipua lievittävä vaikutus koehenkilöillä, joilla oli akuuttia kipua mutta joilla ei ollut OA-diagnoosia. Tällä annoksella vaikutus oli suurempi kuin 500 mg:n parasetamoliannoksella, kun taas pienempi annos (1,5 g, 300 mg kurkumiinia) lievitti kipua vain ohimenevästi ja usein riittämättömästi, mikä viittaa suboptimaalisiin terapeuttisiin pitoisuuksiin plasmassa. Annoksen analgeettinen vaikutus saavutti merkityksen vasta 2 tunnin kuluttua annostelusta, kuten parasetamolin kohdalla havaittiin. Sen sijaan tulehduskipulääke vaikutti nopeammin, ja voimakkainta kivunlievitystä raportoitiin tunnin kuluttua annostelusta, mutta siihen liittyi merkittäviä gastrointestinaalisia oireita. Tämä tukee 2 g:n (tulehdukseen tarvittavaa määrää suuremman) kurkumiinin käyttöä kivun lievittämiseen mahdollisena vaihtoehtona NSAID:ille [41].

Riippumatta siitä, millä mekanismilla kurkumiini saa aikaan vaikutuksensa, se näyttää olevan hyödyllinen useiden OA:n näkökohtien kannalta, kuten hiljattain tehdyssä järjestelmällisessä katsauksessa ja meta-analyysissä todettiin: "Tässä järjestelmällisessä katsauksessa ja meta-analyysissä saatiin tieteellistä näyttöä siitä, että 8-12 viikkoa kestävä standardoitujen kurkumauutteiden (tyypillisesti 1000 mg kurkumiinia päivässä) hoito voi vähentää niveltulehdusoireita (pääasiassa kipua ja tulehdukseen liittyviä oireita) ja johtaa samanlaisiin parannuksiin oireissa kuin ibuprofeeni ja diklofenaakin natrium. Siksi kurkumauutteita ja kurkumiinia voidaan suositella niveltulehduksen, erityisesti nivelrikon, oireiden lievittämiseen" [42].

4. Metabolinen oireyhtymä

Ajatus siitä, että kurkumiini voi lieventää systeemistä tulehdusta, vaikuttaa niveltulehdusta laajemminkin, sillä systeeminen tulehdus on yhdistetty hyvin moniin järjestelmiin vaikuttaviin sairauksiin. Yksi tällainen tila on metabolinen oireyhtymä (MetS), johon kuuluu insuliiniresistenssi, hyperglykemia, verenpainetauti, matala suuren tiheyden lipoproteiinikolesteroli (HDL-C), kohonnut matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli (LDL-C), kohonnut triglyseridipitoisuus ja lihavuus, erityisesti viskeraalinen lihavuus. Kurkumiinin on osoitettu lieventävän useita MetS:n näkökohtia parantamalla insuliiniherkkyyttä [43,44], tukahduttamalla adipogeneesiä [45] ja vähentämällä kohonnutta verenpainetta [46], tulehdusta [47] ja oksidatiivista stressiä [48,49]. Lisäksi on näyttöä siitä, että kurkuminoidit muokkaavat geenien ilmentymistä ja lipoproteiinien aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien aktiivisuutta, mikä johtaa plasman triglyseridien ja kolesterolin vähenemiseen [50,51,52] ja HDL-C-pitoisuuksien kohoamiseen [53]. Sekä ylipaino että lihavuus liittyvät krooniseen matala-asteiseen tulehdukseen; vaikka tarkat mekanismit eivät olekaan selvillä, tiedetään, että pro-inflammatorisia sytokiineja vapautuu. Näiden sytokiinien uskotaan olevan diabetekseen ja sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien komplikaatioiden ytimessä. Siksi tulehdukseen puuttuminen on tärkeää. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli rinnakkaisryhmärakenne, 117 MetS-oireyhtymästä kärsivää koehenkilöä sai kahdeksan viikon ajan joko 1 g kurkumiinia ja 10 mg piperiiniä imeytymisen lisäämiseksi tai lumelääkettä ja 10 mg piperiiniä. Ryhmän sisäinen analyysi osoitti, että seerumin TNF- α -, IL-6-, transformoivan kasvutekijän beeta- (TGF- β) ja monosyyttien kemoattraktiivisen proteiini-1:n (MCP-1) pitoisuudet laskivat merkittävästi kurkumiinilisän jälkeen ($p < 0,001$). Lumelääkeryhmässä seerumin TGF- β -pitoisuudet laskivat ($p = 0,003$), mutta IL-6:n ($p = 0,735$), TNF- α :n ($p = 0,138$) ja MCP-1:n ($p = 0,832$) pitoisuudet eivät laskeneet. Ryhmien välinen vertailu osoitti, että seerumin TNF- α -, IL-6-, TGF- β - ja MCP-1-pitoisuudet vähenivät merkittävästi enemmän kurkumiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ($p < 0,001$). IL-6:ta lukuun ottamatta muutokset muissa parametreissa pysyivät tilastollisesti merkitsevinä sen jälkeen, kun mahdolliset sekoittavat tekijät, mukaan lukien muutokset seerumin rasva- ja glukoosipitoisuuksissa sekä sytokiinien seerumin lähtötason pitoisuudet, oli korjattu. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että kurkumiinilisä vähentää merkittävästi pro-inflammatoristen sytokiinien seerumipitoisuuksia MetS:ää sairastavilla henkilöillä [11]. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin kolesterolia alentavia ominaisuuksia ja todettiin, että kurkuminoidit olivat lumelääkettä tehokkaampia seerumin LDL-C:n, ei-HDL-C:n, kokonaiskolesterolin, triglyseridien ja lipoproteiini a:n (Lp(a)) vähentämisessä sekä HDL-C:n pitoisuuksien nostamisessa. Seerumin LDL-C-pitoisuuksien muutosten todettiin kuitenkin olevan vertailukelpoisia tutkimusryhmien välillä. Kurkuminoidien vaikutukset triglyserideihin, muuhun kuin HDL-C:hen, kokonaiskolesteroliin ja Lp(a)-pitoisuuteen pysyivät merkittävinä, kun lipidien ja painoindexin lähtöarvot oli korjattu [54]. Samasta tutkimuksesta kirjoittajat raportoivat myös oksidatiivisen stressin merkkiaineita. Seerumin SOD-aktiivisuus parani merkittävästi ($p < 0,001$) ja MDA- ($p < 0,001$) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ($p < 0,001$) pitoisuudet pienenevät ($p < 0,001$) ryhmässä, joka sai kurkumiinia ja piperiiniä, verrattuna lumelääkeryhmään. Heidän toissijaisena tarkoituksenaan oli tehdä meta-analyysi kaikista satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista saaduista tiedoista kurkuminoidien vaikutuksen suuruuden arvioimiseksi plasman CRP-pitoisuuksiin. Kvantitatiivinen tietojen synteesi paljasti kurkuminoidien merkittävän vaikutuksen verrattuna lumelääkkeeseen verenkierron CRP-pitoisuuksien vähentämisessä. Kirjoittajat päättelivät, että lyhytaikainen lisäravinteiden antaminen kurkuminoidi-piperiiniyhdistelmällä parantaa merkittävästi oksidatiivista ja tulehduksellista tilaa MetS-potilailla. Kurkuminoideja voidaan näin ollen pitää luonnollisina, turvallisina ja tehokkaina CRP:tä alentavina aineina [55].

Edellä mainitussa tutkimuksessa mitattiin myös tulehdussytokiineja. Kurkumiinihoidon havaittiin vähentävän merkitsevästi seerumin keskimääräistä IL-1 β :tä ($p = 0,042$), IL-4:ää ($p = 0,008$) ja verisuonten endoteelin kasvutekijää (VEGF) ($p = 0,01$). Sen sijaan IL-2:n, IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n, interferonigamma(IFN γ), epidermisen kasvutekijän (EGF) ja MCP-1:n pitoisuuksissa ei havaittu

merkittävää eroa. Kirjoittajien mukaan havainnot viittaavat siihen, että kurkumiini saattaa vaikuttaa immunomoduloivasti muuttamalla verenkierrassa olevia IL-1 β -, IL-4- ja VEGF-pitoisuuksia [56].

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa ristikkäistutkimuksessa Seerumin triglyseridipitoisuuksien havaittiin pienenevän merkittävästi, mutta hoidolla ei ollut merkittävää vaikutusta seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-C-, HDL-C- ja korkean herkkyuden C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) pitoisuuksiin eikä painoindeksiin (BMI) ja kehon rasvapitoisuuksiin.

Kirjoittajat arvelevat, että lyhyt lisäravinteen ottamisaika, ruokavalion valvonnan puute ja pieni lisäravinneannos voivat selittää, miksi nämä tulokset ovat ristiriidassa aiempien raporttien kanssa [50].

5. Terveet ihmiset

Tähän mennessä suurin osa ihmisillä tehdyistä kurkumiinitutkimuksista on tehty väestöissä, joilla on jo olemassa olevia terveysongelmia. Ehkä tämä johtuu siitä, että terveillä ihmisillä tehdyt tutkimukset voivat olla haastavia, koska hyödyt eivät välttämättä ole yhtä välittömiä ja mitattavissa, jos biomarkerit ovat lähtötilanteessa normaalit. Siksi koehenkilöiden seuranta ajan mittaan voi antaa parhaan käsityksen mahdollisista terveyshyödyistä terveillä ihmisillä, vaikka tällaiset tutkimukset voivat olla aikaa vieviä ja kalliita. Ristiinvertailujen tekeminen niiden harvojen tutkimusten välillä, joita on tehty, voi olla vaikeaa, koska tutkimuksissa on käytetty erilaisia annoksia, usein jopa 1 g [57,58]. On huomattava, että tätä pidetään suurena annoksena vain siksi, että se on suurempi kuin mitä useimmat ihmiset voisivat saada itse mausteen nauttimisesta [49]. Eräässä 40-60-vuotiailla terveillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa käytettiin 80 mg/vrk:n annosta kurkumiinin lipidoitua muotoa. Koehenkilöille annettiin joko kurkumiinia (N = 19) tai lumelääkettä (N = 19) neljän viikon ajan. Hoito oli 400 mg jauhetta päivässä, joka sisälsi 80 mg kurkumiinia. Verta ja sylkeä otettiin ennen ja jälkeen neljän viikon. Kurkumiini alensi merkittävästi triglyseridipitoisuuksia mutta ei kokonaiskolesteroli-, LDL- tai HDL-pitoisuuksia. Typpioksidin (NO) ja liukoisen solujen välisen adheesiomolekyylin 1 (sICAM), joka on ateroskleroosiin liittyvä molekyyli, pitoisuudet kasvoivat merkittävästi. Tulehdukseen liittyvä neutrofiilien toiminta lisääntyi myeloperoksidaasipitoisuudella mitattuna, mutta c-reaktiivinen proteiini ja seruloplasmiini eivät lisääntyneet. Syljen amylaasiaktiivisuus, joka voi olla stressin merkkiaine, väheni, ja syljen radikaalipelastuskyky ja plasman antioksidanttientsyymi katalaasi lisääntyivät, mutta superoksididismutaasi tai glutationiperoksidaasi eivät. Lisäksi aivojen ikääntymisen merkkiaineena käytettävän beeta-amyloidiplakin ja maksavaurion merkkiaineena käytettävän plasman alaniiniaminotransferaasiaktiivisuuden määrä väheni. Tämä osoittaa, että suhteellisen pieni kurkumiiniannos voi tarjota terveyshyötyjä ihmisille, joilla ei ole diagnosoituja terveystiloja [51].

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin kiinteän lipidikurkumiinivalmisteen akuuttia (1 ja 3 tuntia kerta-annoksen jälkeen), kroonista (neljä viikkoa) ja akuuttia-kroonista (1 ja 3 tuntia kerta-annoksen jälkeen kroonisen hoidon jälkeen) vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin, mielialaan ja veressä oleviin biomarkkereihin 60 terveellä 60-85-vuotiaalla aikuisella. Kurkumiinivalmiste oli 400 mg, noin 80 mg kurkumiinia kiinteässä lipidivalmisteessa, ja loppupaino koostui yleisesti käytetyistä farmaseuttisista apuaineista ja pienistä määristä muita kurkumauutteessa olevia kurkuminoideja. Tunnin kuluttua annostelusta kurkumiini paransi merkittävästi suorituskykyä jatkuvan tarkkaavaisuuden ja työmuistin tehtävissä lumelääkkeeseen verrattuna. Työmuisti ja mieliala (yleinen väsymys ja psykologisen stressin aiheuttama muutos tilan rauhallisuudessa, tyytyväisyydessä ja väsymyksessä) olivat merkittävästi parempia kroonisen hoidon jälkeen. Akuutin ja kroonisen hoidon välillä havaittiin myös merkittävä vaikutus tarkkaavaisuuteen ja tyytyväisyyteen. Kurkumiiniin liittyi merkittävästi alentunut kokonais- ja LDL-kolesteroli [59].

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin, voisiko kurkumiinin ja Boswellia serrata (BSE) -kumihartsin lisäys kolmen kuukauden ajan vaikuttaa plasman oksidatiivisen stressin, tulehduksen ja glykaation merkkiaineiden tasoihin 47:llä terveellä miespuolisella mestariapyöräilijällä. Kaikkia koehenkilöitä ohjeistettiin noudattamaan välimerellistä ruokavaliota. 22 koehenkilöä sai lumelääkettä ja 25 sai 50 mg kurkumaa, joka vastaa 10 mg kurkumiinia, sekä 140 mg boswelliauutetta, joka vastaa 105 mg boswelliahappoa, 12 viikon ajan. Terveillä miespuolisilla mestariurheilijoilla havaittiin positiivinen vaikutus glykoksidaatioon ja lipidiperoksidaatioon [60]. Tämä tutkimus osoittaa, että kurkumiinia voidaan yhdistää muiden aineiden kanssa terveyshyötyjen saavuttamiseksi.

Terveistä ihmisistä tehtyjen tutkimusten tuloksin on ehkä myös terveen määritelmän määrittely, erityisesti kun otetaan huomioon, että ihmiset, joilla ei ole virallista diagnoosia, voivat silti osallistua toimintaan tai kokea tilanteita, joissa he haastavat päivittäisen fysiologisen homeostaasinsa. Esimerkiksi liikuntarutiini, johon ihminen ei ole tottunut, voi aiheuttaa tulehdusta, oksidatiivisia haasteita ja siitä johtuvaa arkuutta. Tuoreessa tutkimuksessa 28 terveelle koehenkilölle, jotka eivät osallistuneet kestävyysurheiluun, annettiin satunnaisesti joko kurkumiinia (400 mg/vrk) kahden päivän ajan ennen ja neljän päivän ajan sen jälkeen, kun he olivat osallistuneet eksentriseen harjoitukseen, joka oli suunniteltu aiheuttamaan lihaskipua. Kurkumiinilisäys johti huomattavasti pienempiin kreatiiniin (CK) (-48 %), TNF- α :n (-25 %) ja IL-8:n (-21 %) nousuihin harjoituksen jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen. IL-6:ssa, IL-10:ssä tai nelipäisen lihaksen arkuudessa ei havaittu merkittäviä eroja olosuhteiden välillä. Tulokset osoittivat, että kurkumiinin nauttiminen vähensi biologista tulehdusta, mutta ei subjektiivista nelipäisen lihaksen arkuutta harjoituksesta palautumisen aikana. Tämä voi auttaa lyhentämään palautumisaikaa ja siten parantamaan suorituskykyä seuraavien harjoituskertojen aikana [61].

Samankaltaisessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa yksisokkopilotitutkimuksessa 20 terveelle, kohtuullisen aktiiviselle vapaaehtoiselle miehelle satunnaistettiin joko 1 g kurkumiinia kahdesti päivässä (200 mg kurkumiinia kahdesti päivässä) tai plaseboa 48 tuntia ennen alamäkijuoksutestiä ja 24 tuntia sen jälkeen. Kurkumiiniryhmään kuuluvat koehenkilöt raportoivat huomattavasti vähemmän kipua oikeassa ja vasemmassa reiden etuosassa. Merkittävästi harvemmillä kurkumiiniryhmän koehenkilöillä oli magneettikuvausnäyttöä lihasvauriosta molempien reisien takimmaisessa tai mediaalisessa osastossa. Lihasvaurion ja tulehduksen merkkiaineiden lisääntyminen oli yleensä vähäisempää kurkumiiniryhmässä, mutta merkittäviä eroja havaittiin vain interleukiini-8:n osalta 2 tunnin kuluttua harjoituksesta. Hapetusstressin merkkiaineissa ja lihasten histologiassa ei havaittu eroja. Nämä tulokset tukevat entisestään sitä, että kurkumiinista voi olla hyötyä harjoituksen aiheuttaman lihaskivun (DOMS) lievittämisessä [62].

Delecroixin ja muiden tekemä tutkimus tarjoaa lisätukea. He raportoivat, että 2 g kurkumiinia ja 20 g piperiinisäätä voi auttaa tasoittamaan joitakin lihaskipujen fysiologisia merkkejä intensiivisen harjoittelun jälkeen huippurugbypelaajilla [63].

Akuuttien fyysisten rasitusten lisäksi ihmiset voivat kärsiä myös ahdistuneisuus- tai masennusjaksoista, jotka eivät ole kliinisiä, mutta voivat silti hyötyä hoidoista, jotka voivat vähentää oireita. Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 30 lihavaa aikuista sai kurkuminoideja (1 g/vrk) tai lumelääkettä 30 päivän ajan, minkä jälkeen kahden viikon huuhtelujakson jälkeen siirryttiin vaihtoehtoiseen hoitoon. Kurkumiini oli 500 mg C3 Complex® (Alleppey-sormikurkumasta saatu standardoitu jauheute, joka sisältää vähintään 95 prosentin pitoisuuden kolmea kurkuminoidia: kurkumiinia, bisdemetoksikurkumiinia ja demetoksikurkumiinia) sekä 5 mg bioperiinia® annosta kohti imeytymisen tehostamiseksi. Beck Anxiety Inventory (BAI) ja Beck Depression Inventory (BDI) -asteikot täytettiin jokaiselle osallistujalle lähtötilanteessa sekä neljän, kuuden ja 10 viikon lisäravinteen jälkeen. Keskimääräisen BAI-pistemäärän todettiin vähentyneen merkittävästi kurkumiinihoidon jälkeen ($p = 0,03$). Kurkumiinilisällä ei kuitenkaan ollut merkittävää vaikutusta BDI-pisteisiin. Tämä tutkimus viittaa

siihen, että kurkumiinilla on mahdollinen ahdistusta vähentävä vaikutus muuten terveillä lihavilla ihmisillä [64].

6. Sivuvaikutukset

Kurkumiinilla on pitkä näyttö turvallisuudesta. Esimerkiksi JECFA:n (Yhdistyneiden Kansakuntien ja Maailman terveysjärjestön yhteinen elintarvikelisiä aineita käsittelevä asiantuntijakomitea) ja EFSA:n (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomainen) raporttien mukaan kurkumiinin sallittu päiväsaanti (ADI) on 0-3 mg/kg ruumiinpainoa [65]. Useat terveillä koehenkilöillä tehdyt tutkimukset ovat tukeneet kurkumiinin turvallisuutta ja tehoa. Tästä vakiintuneesta turvallisuudesta huolimatta on raportoitu joitakin kielteisiä sivuvaikutuksia. Seitsemällä koehenkilöllä, jotka saivat annosvastaustutkimuksessa 500-12 000 mg ja joita seurattiin 72 tunnin ajan, esiintyi ripulia, päänsärkyä, ihottumaa ja keltaista ulostetta [19]. Toisessa tutkimuksessa jotkut henkilöt, jotka saivat 0,45-3,6 g kurkumiinia päivässä yhdestä neljään kuukauteen, raportoivat pahoinvointia ja ripulia sekä seerumin alkalisen fosfataasin ja laktaattidehydrogenaasin pitoisuuksien nousua [66].

7. Päätelmät

Kurkumiini on saanut maailmanlaajuisia huomiota monien terveyshyötyjensä vuoksi, jotka näyttävät vaikuttavan ensisijaisesti sen antioksidanttisten ja anti-inflammatoristen mekanismien kautta. Nämä hyödyt saavutetaan parhaiten, kun kurkumiini yhdistetään piperiinin kaltaisiin aineisiin, jotka lisäävät sen biologista hyötyosuutta merkittävästi. Tutkimusten mukaan kurkumiini voi auttaa hapettumis- ja tulehdustilojen, metabolisen oireyhtymän, niveltulehduksen, ahdistuneisuuden ja hyperlipidemian hallinnassa. Se voi myös auttaa liikunnan aiheuttaman tulehduksen ja lihaskivun hallinnassa, mikä parantaa aktiivisten ihmisten palautumista ja sen jälkeistä suorituskykyä. Lisäksi suhteellisen pieni annos voi tarjota terveyshyötyjä ihmisille, joilla ei ole diagnosoituja terveystiloja.

Tekijät

Susan J. Hewlings ja Douglas S. Kalman osallistuivat yhtä paljon tämän käsikirjoituksen taustatutkimukseen, kirjoittamiseen ja tarkistamiseen.

Eturistiriidat

Tekijät eivät ilmoita eturistiriitoja.

Lähteet

1. Priyadarsini K.I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19:20091–20112. doi: 10.3390/molecules191220091. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J.* 2013;15:195–218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Aggarwal B.B., Kumar A., Bharti A.C. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23:363–398. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Lestari M.L., Indrayanto G. Curcumin. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2014;39:113–204. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Mahady G.B., Pendland S.L., Yun G., Lu Z.Z. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res.* 2002;22:4179–4181. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Reddy R.C., Vatsala P.G., Keshamouni V.G., Padmanaban G., Rangarajan P.N. Curcumin for malaria therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;326:472–474. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.051. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Vera-Ramirez L., Perez-Lopez P., Varela-Lopez A., Ramirez-Tortosa M., Battino M., Quiles J.L. Curcumin and liver disease. *Biofactors.* 2013;39:88–100. doi: 10.1002/biof.1057. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Wright L.E., Frye J.B., Gorti B., Timmermann B.N., Funk J.L. Bioactivity of turmeric-derived curcuminoids and related metabolites in breast cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2013;19:6218–6225. doi: 10.2174/1381612811319340013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Aggarwal B.B., Harikumar K.B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009;41:40–59. doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Panahi Y., Hosseini M.S., Khalili N., Naimi E., Simental-Mendia L.E., 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;82:578–582. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. 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;9:451–458. doi: 10.2147/CIA.S58535. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Mazzolani F., Togni S. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: A 12-month follow-up study. *Clin. Ophthalmol.* 2013;7:939–945. doi: 10.2147/OPTH.S45820. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Allegri P., Mastromarino A., Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: Efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin. Ophthalmol.* 2010;4:1201–1206. doi: 10.2147/OPTH.S13271. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Trujillo J., Chirino Y.I., Molina-Jijón E., Andérica-Romero A.C., Tapia E., Pedraza-Chaverri J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biol.* 2013;1:448–456. doi: 10.1016/j.redox.2013.09.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol. Pharm.* 2007;4:807–818. doi: 10.1021/mp700113r. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Han H.K. The effects of black pepper on the intestinal absorption and hepatic metabolism of drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011;7:721–729. doi: 10.1517/17425255.2011.570332. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P.S. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998;64:353–356. doi: 10.1055/s-2006-957450. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Basnet P., Skalko-Basnet N. Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules.* 2011;16:4567–4598. doi: 10.3390/molecules16064567. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lao C.D., Ruffin M.T., Normolle D., Heath D.D., Murray S.I., Bailey J.M., Boggs M.E., Crowell J., Rock C.L., Brenner D.E. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement. Altern. Med.* 2006;6:10. doi: 10.1186/1472-6882-6-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Kunnumakkara A.B., Bordoloi D., Harsha C., Banik K., Gupta S.C., Aggarwal B.B. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin. Sci.* 2017;131:1781–1799. doi: 10.1042/CS20160935. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Lin Y.G., Kunnumakkara A.B., Nair A., Merritt W.M., Han L.Y., Armaiz-Pena G.N., Kamat A.A., Spannuth W.A., Gershenson D.M., Lutgendorf S.K., et al. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- κ B pathway. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:3423–3430. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3072. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Marchiani A., Rozzo C., Fadda A., Delogu G., Ruzza P. Curcumin and curcumin-like molecules: From spice to drugs. *Curr. Med. Chem.* 2014;21:204–222. doi: 10.2174/092986732102131206115810. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Sahebkar A., Serbanc M.C., Ursoniuc S., Banach M. Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Funct. Foods.* 2015;18:898–909. doi: 10.1016/j.jff.2015.01.005. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Banach M., Serban C., Aronow W.S., Rysz J., Dragan S., Lerma E.V., Apetrii M., Covic A. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46:947–961. doi: 10.1007/s11255-014-0657-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Menon V.P., Sudheer A.R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007;595:105–125. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Panahi Y., Alishiri G.H., Parvin S., Sahebkar A. Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial. *J. Diet. Suppl.* 2016;13:209–220. doi: 10.3109/19390211.2015.1008611. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Priyadarsini K.I., Maity D.K., Naik G.H., Kumar M.S., Unnikrishnan M.K., Satav J.G., Mohan H. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radic. Biol. Med.* 2003;35:475–484. doi: 10.1016/S0891-5849(03)00325-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Biswas S.K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016;2016:5698931. doi: 10.1155/2016/5698931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Jurenka J.S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 2009;14:141–153. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Recio M.C., Andujar I., Rios J.L. Anti-inflammatory agents from plants: Progress and potential. *Curr. Med. Chem.* 2012;19:2088–2103. doi: 10.2174/092986712800229069. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Hunter D.J., Schofield D., Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Lancet Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10:437–441. doi: 10.1038/nrrheum.2014.44. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Vos T., Barber R.M., Bell B., Bertozzi-Villa A., Biryukov S., Bolliger I., Charlson F., Davis A., Degenhardt L., Dicker D., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2013;386:743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Goldring M.B. Osteoarthritis and cartilage: The role of cytokines. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2000;2:459–465. doi: 10.1007/s11926-000-0021-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Rahimnia A.R., Panahi Y., Alishiri A., 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;65:521–525. doi: 10.1055/s-0034-1384536. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Sahebkar A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. *Fertil. Steril.* 2010;94:e75–e76. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1071. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Henrotin Y., Priem F., Mobasheri A. Curcumin: A new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: Curcumin for osteoarthritis management. *SpringerPlus*. 2013;2:56. doi: 10.1186/2193-1801-2-56. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M., Pellegrini L., Ledda A., Grossi M.G., 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. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Belcaro G., Hosoi M., Pellegrini L., Appendino G., Ippolito E., Ricci A., Ledda A., Dugall M., Cesarone M.R., Maione C., et al. A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. *Phytother. Res*. 2014;28:444–450. doi: 10.1002/ptr.5014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. 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;26:1719–1725. doi: 10.1002/ptr.4639. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Panahi Y., Rahimnia A.R., Sharafi M., Alishiri G., Saburi A., Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother. Res*. 2014;28:1625–1631. doi: 10.1002/ptr.5174. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Francesco D.P., Giuliana R., Eleonora A.D.M., Giovanni A., Federico F., Stefano T. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. *J. Pain Res*. 2013;6:201–205. doi: 10.2147/JPR.S42184. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Daily J.W., Yang M., Park S. 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*. 2016;19:717–729. doi: 10.1089/jmf.2016.3705. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Na L.X., Li Y., Pan H.Z., Zhou X.L., Sun D.J., Meng M., Li X.X., Sun C.H. 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;57:1569–1577. doi: 10.1002/mnfr.201200131. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Chuengsamarn S., Rattanamongkolgul S., Luechapudiporn R., Phisalaphong C., Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:2121–2127. doi: 10.2337/dc12-0116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Bradford P.G. Curcumin and obesity. *Biofactors*. 2013;39:78–87. doi: 10.1002/biof.1074. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Hlavackova L., Janegova A., Ulicna O., Janega P., Cerna A., Babal P. Spice up the hypertension diet—Curcumin and piperine prevent remodeling of aorta in experimental L-NAME induced hypertension. *Nutr. Metab*. 2011;8:72. doi: 10.1186/1743-7075-8-72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

47. Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother. Res.* 2013;28:633–642. doi: 10.1002/ptr.5045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Ak T., Gulcin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem. Biol. Interact.* 2008;174:27–37. doi: 10.1016/j.cbi.2008.05.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Sahebkar A., Mohammadi A., Atabati A., Rahiman S., Tavallaie S., Iranshahi M., Akhlaghi S., Ferns G.A., 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;27:1883–1888. doi: 10.1002/ptr.4952. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. 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;27:374–379. doi: 10.1002/ptr.4715. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. DiSilvestro R.A., 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. doi: 10.1186/1475-2891-11-79. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Sahebkar A. Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:123. doi: 10.1038/nrcardio.2013.140-c1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Soni K.B., Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1992;36:273–275. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Panahi Y., Khalili N., Hosseini M.S., 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;22:851–857. doi: 10.1016/j.ctim.2014.07.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Panahi Y., Hosseini M.S., Khalili N., Naimi E., Simental-Mendia L.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;34:1101–1108. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Ganjali S., Sahebkar A., Mahdipour E., Jamialahmadi K., Torabi S., Akhlaghi S., Ferns G., Parizadeh S.M.R., Ghayour-Mobarhan M. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: A randomized controlled trial. *Sci. World J.* 2014;2014:898361. doi: 10.1155/2014/898361. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Strimpakos A., Sharm R. Curcumin: Preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Food Chem. Toxicol.* 2008;10:511–545. doi: 10.1089/ars.2007.1769. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Epstein J., Sanderson I., Macdonald T. Curcumin as a therapeutic agent: The evidence from in vitro, animal and human studies. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1545–1557. doi: 10.1017/S0007114509993667. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Cox K.H., Pipingas A., Scholey A.B. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J. Psychopharmacol.* 2015;29:642–651. doi: 10.1177/0269881114552744. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Chilelli N.C., Ragazzi E., Valentini R., Cosma C., Ferraresso S., Lapolla A., Sartore G. Curcumin and Boswellia serrata modulate the glyco-oxidative status and lipo-oxidation in master athletes. *Nutrients.* 2016;8:745. doi: 10.3390/nu8110745. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. McFarlin B.K., Venable A.S., Henning A.L., Sampson J.N., Pennel K., Vingren J.L., Hill D.W. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA Clin.* 2016;5:72–78. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.02.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Drobnic F., Riera J., Appendino G., Togni S., Franceschi F., Valle X., Pons A., Tur J. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): A randomised, placebo-controlled trial. *J. ISSN.* 2014;11:31. doi: 10.1186/1550-2783-11-31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Delecroix B., Abaïdia A.E., Leduc C., Dawson B., Dupont G. Curcumin and piperine supplementation and recovery following exercise induced muscle damage: A randomized controlled trial. *J. Sports Sci. Med.* 2017;16:147–153. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. 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;21:332–338. doi: 10.1007/s11655-015-2160-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2889–2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Sharma R.A., Euden S.A., Platton S.L., Cooke D.N., Shafayat A., Hewitt H.R., Marczylo T.H., Morgan B., Hemingway D., Plummer S.M. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:6847–6854. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]