

# DALLA CUCINA AGLI USI CLINICI, ALL'INGRESSO IN PRONTO SOCCORSO: UNA STORIA ITALIANA SULLA CURCUMA.

<sup>1</sup>Valentina Brilli, <sup>1</sup>Giacomo Baldereschi, <sup>2</sup>Cecilia Lanzi, <sup>3</sup>Annarita Botta, <sup>2</sup>Brunella Occupati, <sup>2</sup>Alessandra Ieri, <sup>2</sup>Cecilia Baccaro, <sup>2</sup>Andrea Missanelli, <sup>2</sup>Francesco Gambassi, <sup>2</sup>Alessandra Pistelli, <sup>1,2</sup>Guido Mannaioni

1. *Department of Neuroscience, Psychology, Pharmacology and Child Health (NEUROFARBA) Department, University of Florence, Italy*
2. *Toxicology Unit and Poison Control Center, Careggi University Hospital, Florence, Italy*
3. *Experimental and Clinic Medicine Department, University of Florence, Italy*



**Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# CURCUMA LONGA

(famiglia Zingiberaceae)

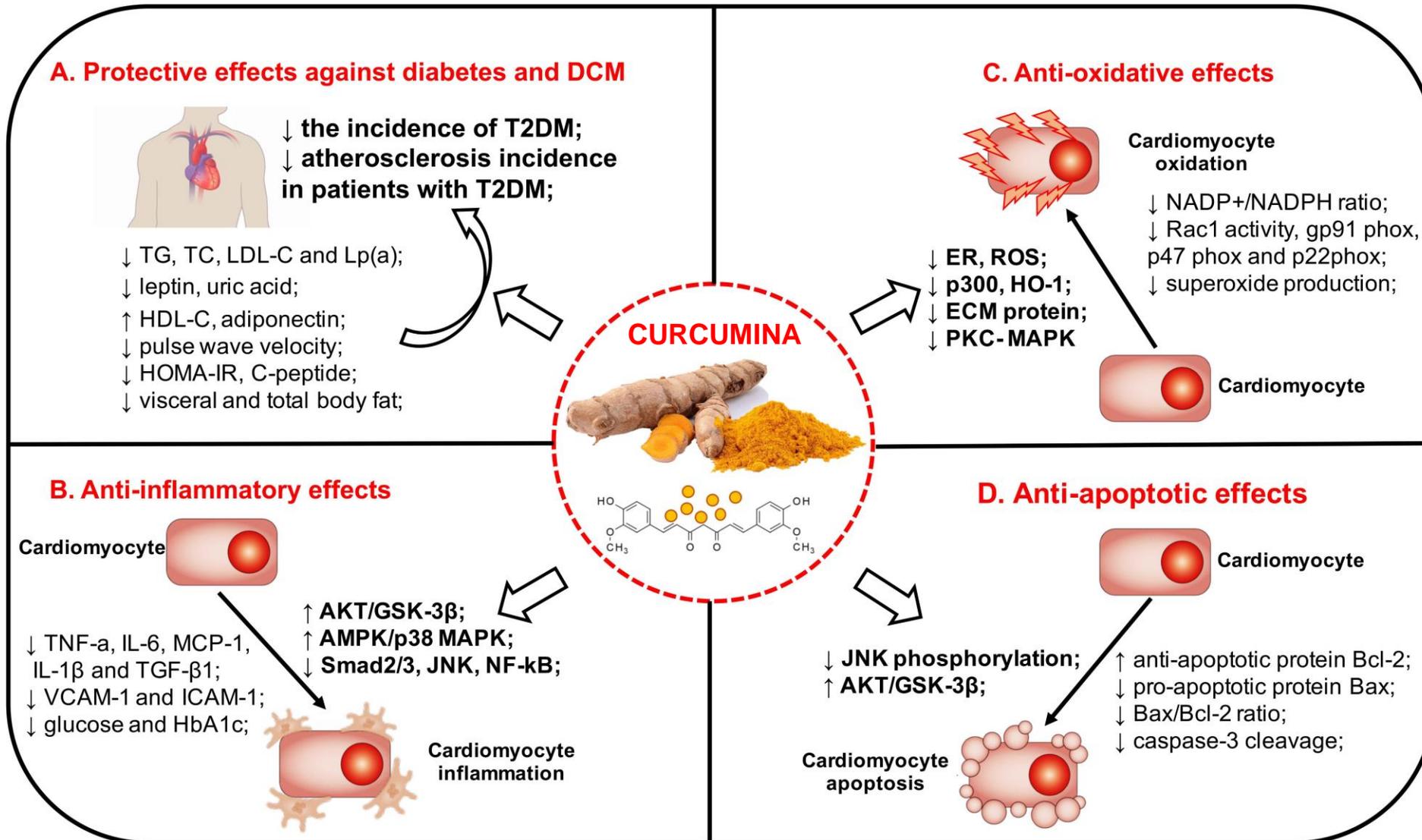


- Altamente usata come spezia in cucina e negli integratori alimentari a scopo terapeutico<sup>1</sup>.
- La **curcumina** è la maggior costituente della curcuma longa e per le sue proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie è considerata un promettente rimedio naturale per **artrite, diabete di tipo II, dislipidemia**. Tuttavia, la sua *biodisponibilità orale* è scarsa<sup>2</sup>.
- Generalmente la curcuma longa è considerata non tossica per l'uomo, in particolare per l'assunzione orale. Tuttavia, sono stati riportati in letteratura **effetti avversi** durante l'assunzione di integratori alimentari a base di curcuma longa, in particolare disturbi gastrointestinali<sup>3</sup>.
- La EFSA (European Food Safety Authority) ha autorizzato la curcumina come additivo alimentare alla dose massima di 3 mg/die.

1. Soleimani V. Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy research: PTR*. 2018;32(6):985-995.

2. Daily JW. Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Med Food*. 2016;19(8):717-29.

3. Aggarwal ML. Systematic and comprehensive investigation of the toxicity of curcuminoid essential oil complex: A bioavailable turmeric formulation. *Molecular medicine reports*. 2016;13(1):592-604.



# CURCUMA LONGA

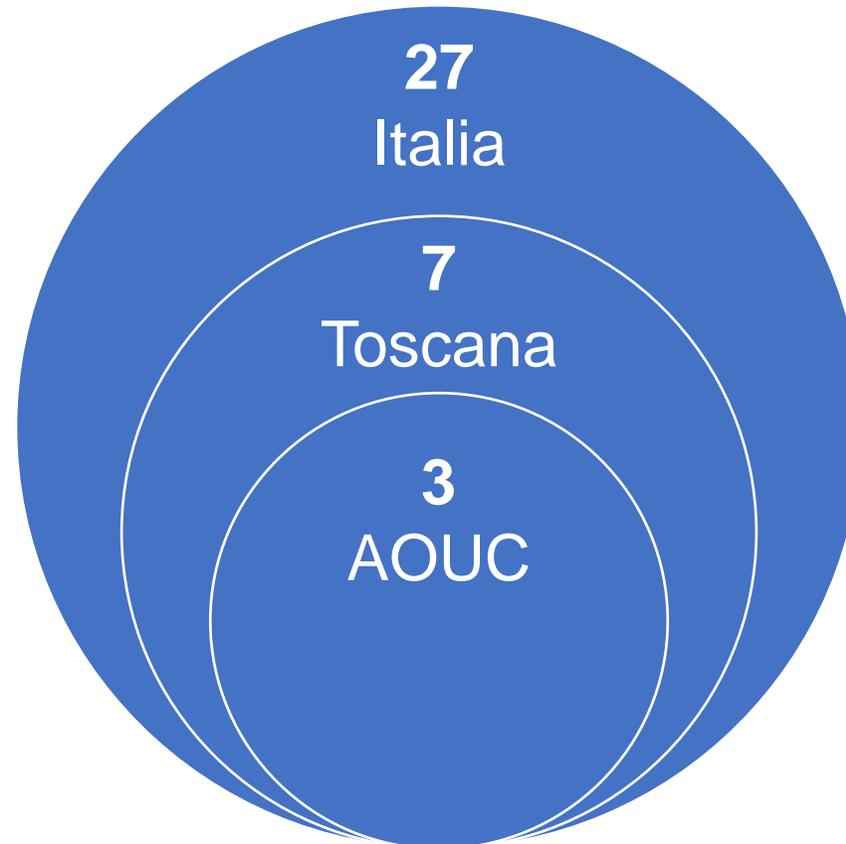
(famiglia Zingiberaceae)

- Recentemente sono stati pubblicati diversi report di effetti avversi correlati all'assunzione di integratori alimentari a base di curcuma longa, sollevando il problema della relativa sicurezza, con particolare riferimento al **danno epatico indotto da erbe e integratori alimentari (HDS-ILI)**<sup>1</sup>.
- In Italia, nel corso del 2019, si è osservato un elevato numero di **epatiti colestatiche acute non infettive**, inclusi casi gravi, e questi eventi sono stati correlati al consumo di integratori alimentari a base di curcuma con contenuto di **curcumina** pari al **95%**<sup>2</sup> prodotti da ditte diverse .
- Dei 7 casi registrati nella Regione Toscana nel 2019, 3 sono stati osservati direttamente dalla SOD di Tossicologia Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi.

1. Lukefahr AL. Drug-induced autoimmune hepatitis associated with turmeric dietary supplement use. *BMJ case reports*. 2018;2018.

2. Donelli D. Considerations about turmeric-associated hepatotoxicity following a series of cases occurred in Italy: is turmeric really a new hepatotoxic substance? *Internal and emergency medicine*. 2019

# SEGNALAZIONI di EPATOTOSSICITÀ (fonte ISS) per prodotti a base di CURCUMA (Dicembre 2018 – Giugno 2019)<sup>1</sup>



1. <https://www.farmacovigilanza.eu/content/epatiti-acute-colestatiche-associate-prodotti-base-di-curcuma>

# CASO 1

F, 57 anni	
CLINICA	Dolenza nel quadrante addominale superiore-destro, urine ipercromiche, nausea, astenia ed iporessia. Ricovero presso Malattie Infettive → 7 giorni.
ANAMNESI	La paziente ha riferito di aver assunto un integratore alimentare a base di curcuma per 10-15 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi.
ESAMI STRUMENTALI	L'ecografia addominale mostrava steatosi epatica moderata.
ESAMI EMATICI	Ipertransaminasemia (ALT 2.360 U/L, AST 1.336 U/L) ed iperbilirubinemia (3,9 mg/dL).

## CASO 2

F, 46 anni	
CLINICA	Dolore addominale al quadrante inferiore di tipo colico, modifiche nell'alvo ed urine ipercromiche. Ricovero presso Malattie Infettive → 9 giorni.
ANAMNESI	La paziente ha riferito di aver assunto un prodotto dimagrante a base di curcuma per 2 mesi fino a 6 giorni prima dell'ingresso in ospedale, in terapia con paroxetina ed alprazolam.
ESAMI STRUMENTALI	L'ecografia addominale non mostrava alterazioni del parenchima epatico, vie biliari libere.
ESAMI EMATICI	Ipertransaminasemia (ALT 1.846 U/L, AST 1.277 U/L) ed iperbilirubinemia (6,3 mg/dL).

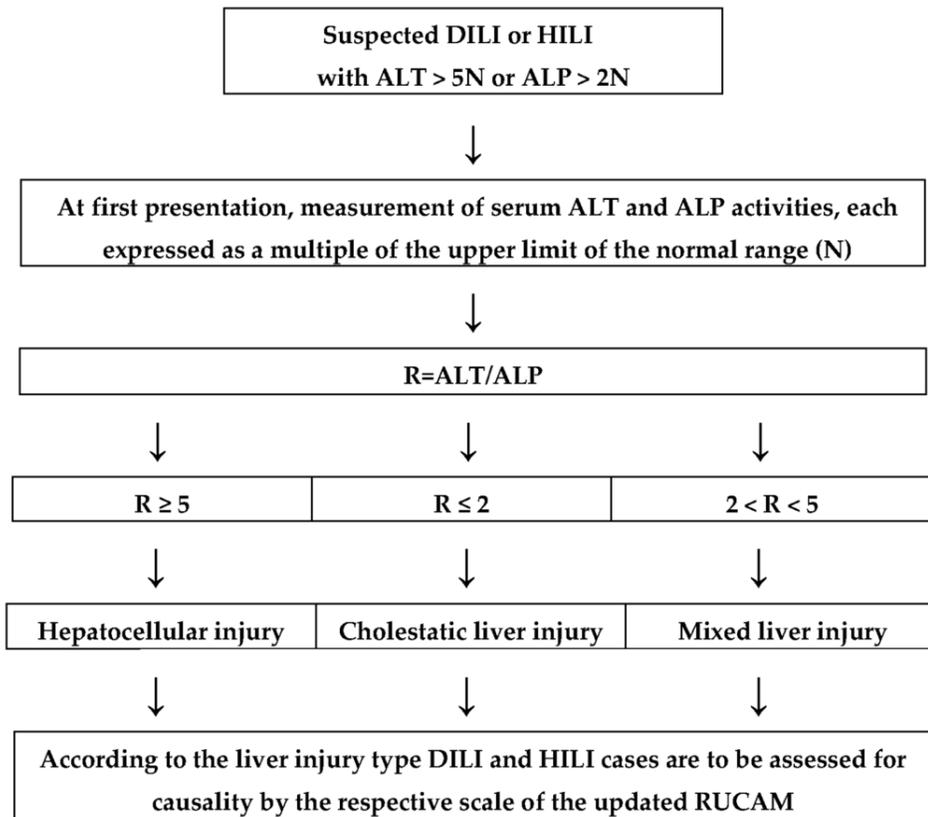
## CASO 3

M, 57 anni	
CLINICA	Ricoverato per insufficienza aorto-mitralica grave con indicazione chirurgica. Ricovero complicato da epatite colestatica non infettiva. Ricovero presso Terapia Intensiva e Cardiochirurgia → 4 mesi.
ANAMNESI	Il paziente ha riferito di aver assunto integratori alimentari a base di curcuma prima dell'ospedalizzazione. Era contemporaneamente in terapia con amiodarone ed azitromicina.
ESAMI STRUMENTALI	L'ecografia addominale non mostrava alterazioni del parenchima epatico, vie biliari libere.
ESAMI EMATICI	Ipertransaminasemia (ALT 3.303 U/L, AST 7.883 U/L), iperbilirubinemia (4,2 mg/dL) ed ipercreatininemia.

	Età/sexo	ALP (50-136 U/L)	ALT (0-35 U/L)	AST (0-40 U/L)	GGT (5-85 U/L)	Bilirubina D. (0-0.25 mg/dL)	Bilirubina T. (0.2-1 mg/dL)
CASO 1	57 anni/F	190	2.360	1.336	406	3,9	3,4
CASO 2	46 anni/F	274	1.846	1.277	504	6,3	6,0
CASO 3	57 anni/M	97	3.303	7.883	298	4,2	3,9

Tutti e tre i pazienti sono stati trattati con **N-Acetilcisteina** (600 mg x 3 die) ed hanno mostrato normalizzazione della funzionalità epatica entro due mesi.

# RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)<sup>1</sup>



- Tempo di insorgenza dall'inizio della terapia
- Andamento ALT dopo la cessazione della terapia
- Fattori di rischio (alcolismo, età >55 anni)
- Terapie concomitanti
- Cause alternative
- Epatotossicità del prodotto
- Risposta alla riesposizione non intenzionale

## GRADING CAUSALITÀ

≤ 0	Esclusa
1 – 2	Improbabile
3 – 5	Possibile
6 – 8	Probabile
≥ 9	Altamente probabile

1. Danan, G. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 14.

## CONCLUSIONI

- In tutti e tre i casi, **in assenza di altre cause plausibili di epatite acuta** (risultati laboratoristici negativi per virus epatotropi e indici di epatite autoimmune), l'alto titolo in **curcumina** riscontrato all'interno degli integratori alimentari sospetti, **non può essere escluso come causa di epatite colestatica acuta non infettiva**.
- Tutti i prodotti alimentari responsabili di epatite acuta sono stati testati dall'Istituto Superiore di Sanità, dopo **segnalazione sul portale VigiErbe**, e sono risultati **negativi per contaminazioni**.
- È stato diffuso alla popolazione da parte dell'ISS **l'avvertimento di ricevere un parere medico** ogniqualvolta sia aggiunto un integratore alimentare ad una terapia farmacologica.



Paziente Reazioni Prodotti Contatti Anteprima

Iniziali Paziente *Obbligatorio*

Peso (kg) *Opzionale* Altezza (cm) *Opzionale*

Sesso *Opzionale*

Maschio  
 Femmina

Data di nascita *Opzionale*

/  /

Compilare la data di nascita oppure l'età del paziente

Età (numero) *Opzionale* Età (unità di misura) *Opzionale*

Fascia d'età del paziente *Opzionale*

Durata della gravidanza (numero) *Opzionale* Durata della gravidanza (unità di misura) *Opzionale*

Compilare solo se il paziente era in gravidanza nel momento di insorgenza della reazione

Storia clinica rilevante *Opzionale*

Inserire malattie precedenti, procedura mediche, fattori di rischio solo se relativi al caso. Indicare anche un'eventuale allattamento.

Guida alla compilazione:

Verificare la compilazione dei campi obbligatori. Le informazioni opzionali sono comunque importanti per la valutazione del caso segnalato.

Nel rispetto della privacy non vanno indicati per esteso il nome e il cognome del paziente, ma solo le loro iniziali (nella sequenza nome-cognome).

Per l'età compilare il campo con le informazioni disponibili più specifiche tra data di nascita, valore numerico o fascia di età.

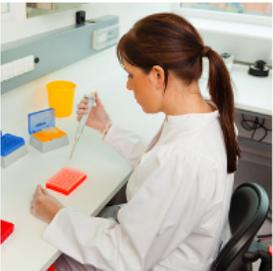
Nella storia clinica rilevante vanno riportate le patologie o i fattori di rischio più importanti rispetto al problema segnalato.

<https://www.vigierbe.it/>

- Integratori alimentari
- Vitamine
- Probiotici
- Prodotti erboristici
- Tisane
- Medicinali omeopatici
- Preparazioni galeniche e/o magistrali
- Preparati della medicina tradizionale cinese o ayurvedica

<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>

### Integratori alimentari contenenti estratti e preparati di Curcuma longa



A seguito delle indagini condotte sui casi di epatite colestatica segnalati dopo l'assunzione di integratori alimentari contenenti estratti e preparati di *Curcuma longa*, e, in un caso, dopo il consumo di Curcuma in polvere, il gruppo interdisciplinare di esperti appositamente costituito e la sezione dietetica e nutrizione del comitato tecnico per la nutrizione e la sanità animale hanno concluso che, ad oggi, le cause sono verosimilmente da ricondurre a particolari condizioni di suscettibilità individuale, di alterazioni preesistenti, anche latenti, della funzione epato-biliare o anche alla concomitante assunzione di farmaci.

Gli eventi segnalati hanno coinvolto preparati ed estratti di curcuma diversi tra di loro e si sono verificati dopo l'assunzione di dosi molto variabili di curcumina, anche se nella maggior parte dei casi il titolo di tale sostanza era elevato e spesso associato ad altri ingredienti volti ad aumentarne l'assorbimento.

Le analisi effettuate sui campioni dei prodotti correlati ai casi di epatite hanno escluso la presenza di contaminanti o di sostanze volontariamente aggiunte quali possibili cause del danno epatico.

Dall'esame dei dati della letteratura scientifica e dalle informazioni fornite dagli altri Stati membri, sono emerse segnalazioni di casi di epatiti acute ad impronta colestatica correlati all'uso di estratti di curcuma anche in altri Paesi.

particolari raccomandazioni.

La situazione continuerà ad essere seguita con attenzione in relazione all'emergere di eventuali nuovi elementi o dati scientifici da considerare al fine di tutelare la sicurezza dei consumatori.

Consulta le notizie di [Alimenti particolari, integratori e novel food](#), le notizie di [Sicurezza alimentare](#)

Vai all' [archivio completo](#) delle notizie

Consulta l'area tematica: [Alimenti particolari, integratori e novel food](#), [Sicurezza alimentare](#)

Data di pubblicazione: 26 luglio 2019, ultimo aggiornamento 26 luglio 2019

Pertanto, alla luce di tali conclusioni, si è deciso di adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, ad invitare comunque a sentire il parere del medico.



*Ministero della Salute*

## DECALOGO per un corretto uso degli INTEGRATORI ALIMENTARI 2019



• Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione •

## CONCLUSIONI

- Il danno epatico associato all'assunzione curcuma longa è un rischio concreto che necessita di attenzione da parte dei clinici → **segnalazioni delle reazioni avverse sul portale VigiErbe.**
- Emerge la necessità di una **normativa per la regolamentazione degli HDS** (Herbal and Dietary Supplements).
- È possibile ipotizzare una **reazione idiosincrasica** alla curcumina verosimilmente da ricondurre a particolari condizioni di suscettibilità individuale e di alterazioni preesistenti, anche latenti, della funzione epato-biliare.



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**