

# Case study: il caso curcuma

Marco Silano<sup>1</sup>, Paolo Stacchini<sup>2</sup>



*<sup>1</sup>UO di Alimentazione, Nutrizione e Salute; <sup>2</sup>UO di Sicurezza Chimica degli Alimenti  
Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria*

# CURCUMA



Il genere curcuma appartiene alla famiglia delle *Zingiberaceae* e comprendente 80 specie conosciute tra le quali quella più utilizzata è la *Curcuma longa*. Pianta erbacea perenne, che raggiunge un'altezza massima di circa 1m., nasce spontanea in Asia meridionale, dall'India alla Malesia, in regioni a clima tropicale, con temperature normalmente comprese tra 20 °C e 35 °C e con elevata piovosità. La radice è un grosso rizoma cilindrico, ramificato, di colore giallo o arancione, fortemente aromatico, che costituisce la parte utilizzata della pianta.

# Alimento

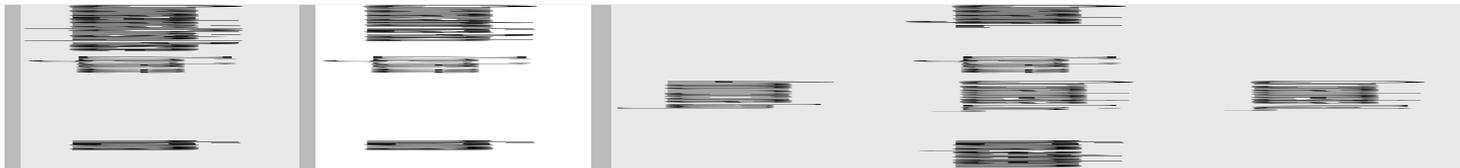


# Lista Belfrit

**Decreto 10 agosto 2018**

**Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali**

**(G.U. Serie Generale , n. 224 del 26 settembre 2018)**



# Integratori alimentari contenenti curcuma

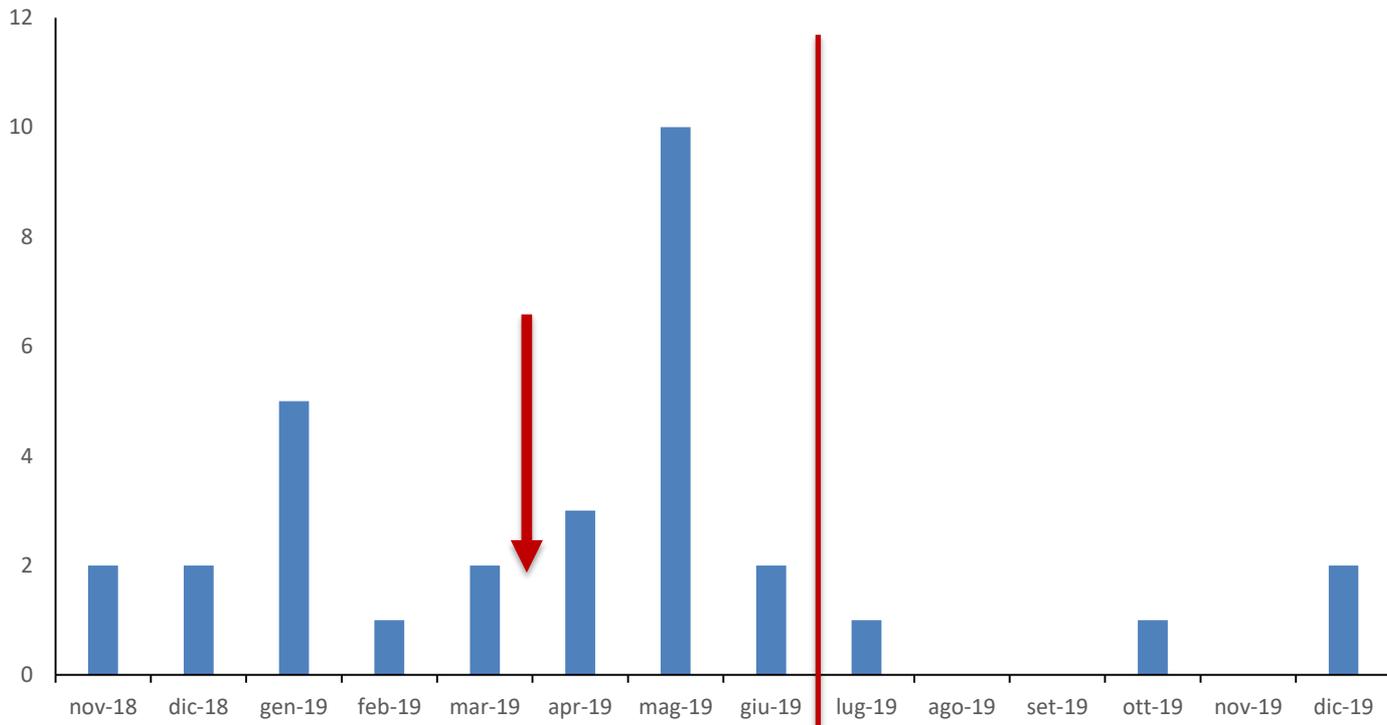
Nel 2018, sono state vendute 4,9 milioni di confezioni di integratori alimentari contenenti curcuma nel mercato italiano, (fonte IQVIA)

# Sistema volontario di segnalazione reazione avverse ai prodotti naturali

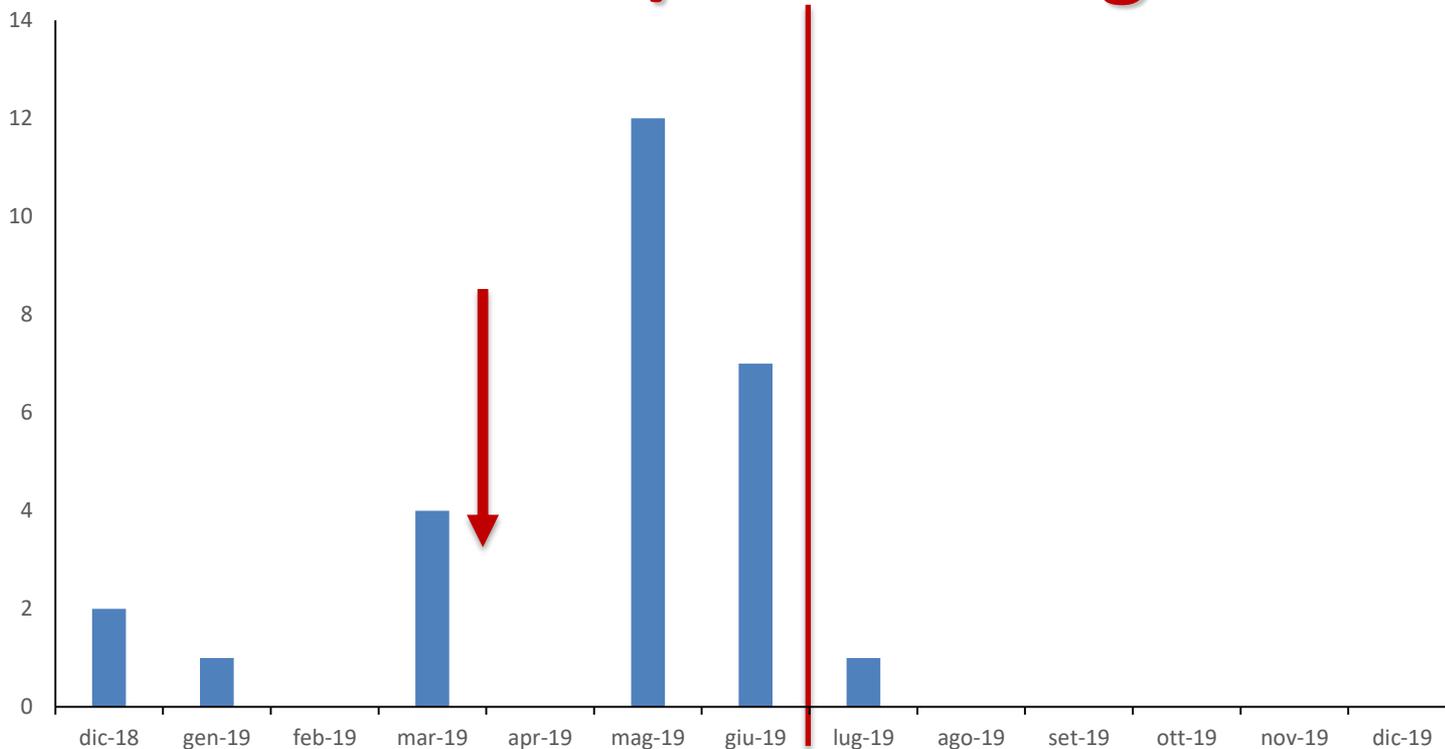
[www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it)

**2002 -> 08/2018** tre segnalazioni reazione  
avverse alla curcuma

# Reazioni avverse / data di insorgenza



# Reazioni avverse / data di segnalazione



# Reazioni avverse / pazienti

L'età mediana dei soggetti 55 anni (range 29-71 anni),

24 F, (3 M; 11%)

Tutti i casi sono stati ospedalizzati, a parte uno, in cui l'epatite è stata diagnosticata in seguito a un controllo occasionale. In quasi tutti i casi la diagnosi, riportata sulla scheda di segnalazione o desunta da relazioni di follow-up, era di epatite acuta, per lo più colestatica (14 pazienti).

In 7 delle 27 segnalazioni era specificato che non c'era una assunzione concomitante di farmaci, In 10 casi era riportato l'uso di farmaci concomitanti, alcuni dei quali con epatotossicità nota o sospetta.

Due pazienti avevano assunto oltre ai farmaci altri integratori non a base di curcuma.

# Reazioni avverse / campioni

17 pazienti (67%) avevano assunto integratori a base di curcumina ad alto titolo e piperina in varie quantità; 6 pazienti avevano assunto integratori con curcumina associata ad altri ingredienti (2 a echinacea, 3 a boswellia e uno a riso rosso fermentato e berberina). Un paziente aveva assunto un integratore contenente solo estratto di *Curcuma longa* e due pazienti avevano assunto due alimenti contenenti curcuma, zenzero e tarassaco. In un caso non è stato specificato il nome dell'integratore. La durata d'uso riportata sulle segnalazioni andava da 8 giorni a 8 mesi (mediana 2 mesi).

# Reazioni avverse / campioni

## Motivo di uso degli integratori:

- ✓ 8 per ottenere calo ponderale;
- ✓ 4 dolore associato ad artrosi, artrite, dolori articolari e osteoporosi senile
- ✓ 1 digestione
- ✓ 1 detossificante
- ✓ 1 antiossidante
- ✓ 1 ipercolesterolemia

# Reazioni avverse / campioni

## Regione di provenienza delle segnalazioni:

11 Lombardia,

7 Toscana,

2 Lazio,

1 Campania, Umbria, Calabria, Piemonte, Friuli, Emilia

Romagna, Veneto

# Prima ipotesi: contaminazione/contraffazione

- ✓ costituenti caratterizzanti: curcumina e sue forme demetossilate demetossicurcumina e bisdemetossicurcumina (metodi HPLC/DAD, LC-MS/MS, HPTLC), determinazione isotopica **CURCUMINA ARTIFICIALE**;
- ✓ sostanze volontariamente aggiunte a scopo fraudolento: sostanze stupefacenti o psicotrope (metodo LC-MS/MS), FANS, tra cui nimesulide (metodo LC-MS/MS), coloranti sintetici vietati (giallo 2G, giallo rapido, giallo naftolo S, metanil Yellow, oil orange SS, orange 2, orange 6, sudan 1, Sudan yellow, Sudan orange G, para red (metodo HPLC/DAD));
- ✓ contaminanti involontari: micotossine/aflatossina B1, B2, G1, G2 (metodo LC-MS/MS), metalli pesanti/piombo e cadmio (metodo ICP/MS), pesticidi (metodo LC-MS/MS), alcaloidi pirrolizidinici (LC-MS/MS)

## Seconda ipotesi: sovra-dosaggio 1

EFSA parere su curcumina come colorante E100 reg UE 231/2012: **ADI=3 mg/kg/die**

La Spagna non dispone di una lista di piante ammesse negli integratori e ammette il mutuo riconoscimento per gli integratori a base di curcuma provenienti da altri paesi dell'Unione Europea. A livello nazionale, la Spagna ha incaricato il comitato scientifico dell'Agenzia spagnola di sicurezza alimentare e nutrizione di determinare i livelli massimi di curcumina ammissibili per l'impiego negli integratori, in riferimento all'ADI stabilita dall'EFSA.

L'ente nazionale per i farmaci della Grecia suggerisce di non superare la dose giornaliera di 210 mg di curcumina, sulla base del parere EFSA.

## Seconda ipotesi: sovra-dosaggio 2

Detto parere è stato preso come riferimento anche dalla European Medicine Agency (settembre 2018 EMA/HMPC/329745/2017), relativamente all'impiego della curcuma ES (25:1). In tale monografia sulla *Curcuma longa L.* sono riportate speciali avvertenze e precauzioni d'uso. In particolare, è specificato che l'assunzione di prodotti contenenti curcuma deve essere evitata in soggetti che presentano ostruzione delle vie biliari, colangiti, problemi di funzionalità epatica (danni epatici), calcoli biliari o altri problemi biliari. Inoltre, la monografia non si riferisce a composti puri quali curcumina, ma soltanto all'uso tradizionale della curcuma in riferimento specifico alla droga in toto (rizoma) o a estratti secchi o idroalcolici o tinture.

E' stata verificata la corrispondenza tra la dose consigliata, riportata in etichetta, e quella assunta (desunta dalle schede di segnalazione, ove disponibili). Questa ultima è risultata uguale o anche inferiore alla dose consigliata.

## Seconda ipotesi: sovra-dosaggio 3

Per 18 segnalazioni è stato effettuato il calcolo del quantitativo di curcuminoidi/curcumina assunto dai pazienti in base a quanto dichiarato dagli stessi o alla dose indicata dalla casa produttrice. Nel 67% dei casi l'apporto di curcumina è risultata superiore al valore di riferimento giornaliero fissato dalla EFSA (da 1,6 a 7,0 volte superiore) Occorre osservare che nella maggior parte degli integratori la curcumina è presente in formulazioni, specificatamente sviluppate per aumentarne l'assorbimento intestinale. Nella maggior parte dei casi tale effetto è ricercato attraverso l'associazione con la piperina che aumenta l'assorbimento della curcumina fino a 20 volte; in altri casi la curcumina è resa maggiormente assorbibile ad esempio attraverso legami con fosfolipidi (lecitina di soia).

## Seconda ipotesi: sovra-dosaggio 4

- ✓ Su *clinicaltrials.gov* , al 3 febbraio 2020, la ricerca con la keyword «curcumin» da 250 studi terminati in corso, con concentrazioni di curcumina in integratori, fino a 10 gr/die.
- ✓ EFSA ha valutato un health claim sulla curcumina e l'effetto sulla funzionalità articolare al dosaggio di 500 mg/die, senza sollevare questioni sul dosaggio.
- ✓ Inoltre ci sono studi pubblicati sugli effetti sulla salute della curcumina, il cui dosaggio arriva fino a 8 gr/die
- ✓ Il PoD (NOAEL) basato su un effetto (rallentamento dell'incremento del peso corporeo in F2) molto spesso viene considerato essere imputabile solo alle alte dosi somministrate, dosi cioè al di sopra della Massima Dose Tollerata (MTD), è stato ritenuto essere pari a 250/320 mg/kg pc al giorno. Mediante l'applicazione di un fattore di sicurezza 100, in quanto la curcumina non fornisce evidenze di effetti genotossici, l'ADI è stato calcolato 3 mg/kg peso corporeo pari a circa 200 mg per un adulto del peso di 70 kg.

## Terza ipotesi: interazioni con i farmaci

La curcumina inibisce l'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci: citocromo P450, glutatione-S-transferasi e UDP-glucuronosiltransferasi. L'inibizione di questi enzimi in soggetti che assumono la curcumina può portare ad un indesiderato aumento delle concentrazioni ematiche di alcuni farmaci causando tossicità per sovradosaggio.

# Gestione del rischio -> Autorità competente

.....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.

## Take home message

- ✓ **Ottima capacità analitica**
- ✓ **Validità GMP integratori**
- ✓ **Necessità di un Piano Nazionale Integratori (volumi vendita, canali importazione e produzione materie prime)**
- ✓ **Conoscenza della composizione e degli effetti dei botanicals**
- ✓ **Armonizzazione Europea**

## Acknowledgment – GdL DGISAN MinSal

Gaetana Ferri - DG DGISAN MinSal

Bruno Scarpa - DGISAN MinSal

Massimo Leonardi - DGISAN MinSal

Alessandra Di Sandro - DGISAN MinSal

Raffaele Lena - DGISAN MinSal

Laura Colombo – Sez A Com Nutrizione

Mauro Serafini – Sez A Con Nutrizione

Carlo Locatelli - CNSA

Corrado Galli – Univ. Milano

Marco Datti - NAS

Bruno Neri- IZS Lazio e Toscana

Mariano Alessi- DGISAN MinSal

Marco Silano – ISS

Paolo Stacchini – ISS

Francesca Menniti Ippolito - ISS

# Acknowledgment – GdL ISS

**Concetta Boniglia**

**Brunella Carratù**

**Stefania Giammarioli**

**Umberto Agrimi**

**Marco Silano**

**Paolo Stacchini**

**Francesca Menniti Ippolito**

**Gaia Scavia**

**Giuseppe Traversa**

***Grazie  
dell'attenzione***