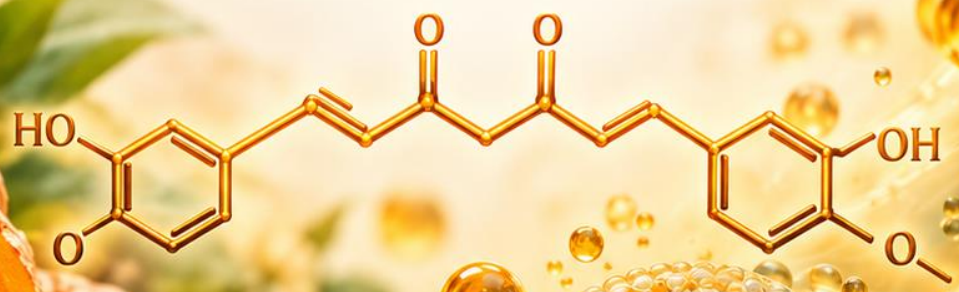
LYL
Love Your Life
Guide

# CURCUMINA

## Biochimica, biodisponibilità, supplementazione e applicazioni cliniche




Giovanni Chetta

# CURCUMINA

Biochimica, biodisponibilità, supplementazione e applicazioni cliniche

Dai sistemi autoemulsionanti alla medicina integrata e all'oncologia

Giovanni Chetta

## Sommario

Guida alla lettura ..... 3
1. Curcuma, curcuminoidi e identità chimica ..... 3
2. Assorbimento, metabolismo e destino biologico ..... 4
3. Il vero problema: biodisponibilità ..... 5
4. Strategie formulative: dalla piperina alle micelle ..... 6
5. SEDDS e SMEDDS: perché i sistemi autoemulsionanti meritano un capitolo ..... 7
6. Curcumina e infiammazione: NF-κB, COX, LOX e mediatori lipidici ..... 9
7. Stress ossidativo, Nrf2 e concetto di ormesi ..... 10
8. Metabolismo, insulina, adiposità e rischio cardiometabolico ..... 11
9. Apparato muscoloscheletrico e dolore ..... 11
10. Intestino, barriera e microbiota ..... 12
11. Sistema nervoso e neuroinfiammazione ..... 13
12. Oncologia: meccanismi preclinici ..... 13
13. Oncologia clinica: cosa sappiamo davvero ..... 14
14. Interazioni con farmaci e terapie oncologiche ..... 15
15. Sicurezza, fegato, colecisti e altre controindicazioni ..... 15
16. Dose e modalità di supplementazione ..... 16
17. Come scegliere un integratore di curcumina ..... 17
18. Curcumina nella medicina del terreno e nella medicina integrata ..... 18
19. Questioni aperte della ricerca ..... 18
20. In sintesi ..... 18
Glossario ..... 20
Bibliografia ..... 22
L'Autore ..... 24

## Guida alla lettura

Nel rizoma di Curcuma longa L. la curcumina rappresenta il curcuminoide principale. La sua notorietà nasce dall'incontro fra una chimica relativamente semplice, un numero molto ampio di bersagli molecolari studiati e una traduzione clinica meno lineare di quanto spesso suggerisca la divulgazione. Il punto decisivo è farmacocinetico: la curcumina nativa è poco solubile in acqua, viene assorbita in quantità limitata e subisce rapidamente reazioni di fase II, soprattutto glucuronidazione e solfatazione.

La lettura del volume richiede di tenere distinti tre livelli: gli effetti osservati nei sistemi cellulari o animali; la quota che una specifica formulazione rende effettivamente disponibile nell'uomo; gli esiti documentati negli studi clinici. Questa distinzione diventa particolarmente importante in oncologia, dove una plausibilità biologica solida non coincide automaticamente con un'efficacia terapeutica dimostrata.

La sezione dedicata alla supplementazione non si ferma ai milligrammi dichiarati in etichetta. Confronta piperina, fitosomi, micelle, ciclodestrine, dispersioni colloidali, nanoparticelle e Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) o Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS), perché formulazioni diverse possono produrre esposizioni sistemiche molto differenti anche quando la dose nominale è simile.

Il Glossario, posto prima della Bibliografia, raccoglie sigle, enzimi, fattori di trascrizione, vie di segnale e termini farmacocinetici utilizzati nel testo. Le abbreviazioni principali vengono comunque sciolte alla prima occorrenza di ogni capitolo, così la consultazione del glossario resta un supporto e non un passaggio obbligato.

## 1. Curcuma, curcuminoidi e identità chimica

Curcuma longa L. appartiene alla famiglia delle Zingiberaceae. Il rizoma contiene una frazione volatile ricca di turmeroni e una frazione polifenolica nella quale prevalgono curcumina, demetossicurcumina e bisdemetossicurcumina. Nei prodotti standardizzati, l'espressione "curcuminoidi" indica di norma la somma di questi composti e non deve essere usata come sinonimo perfetto di curcumina.

La curcumina, o diferuloilmetano, è un polifenolo lipofilo formato da due anelli aromatici uniti da una catena eptadienedionica. La molecola può oscillare tra forme chetoniche ed enoliche. Questo equilibrio influenza reattività, interazioni con radicali, metalli e proteine e, nello stesso tempo, contribuisce alla sua instabilità in alcuni ambienti e alla modesta solubilità in acqua.

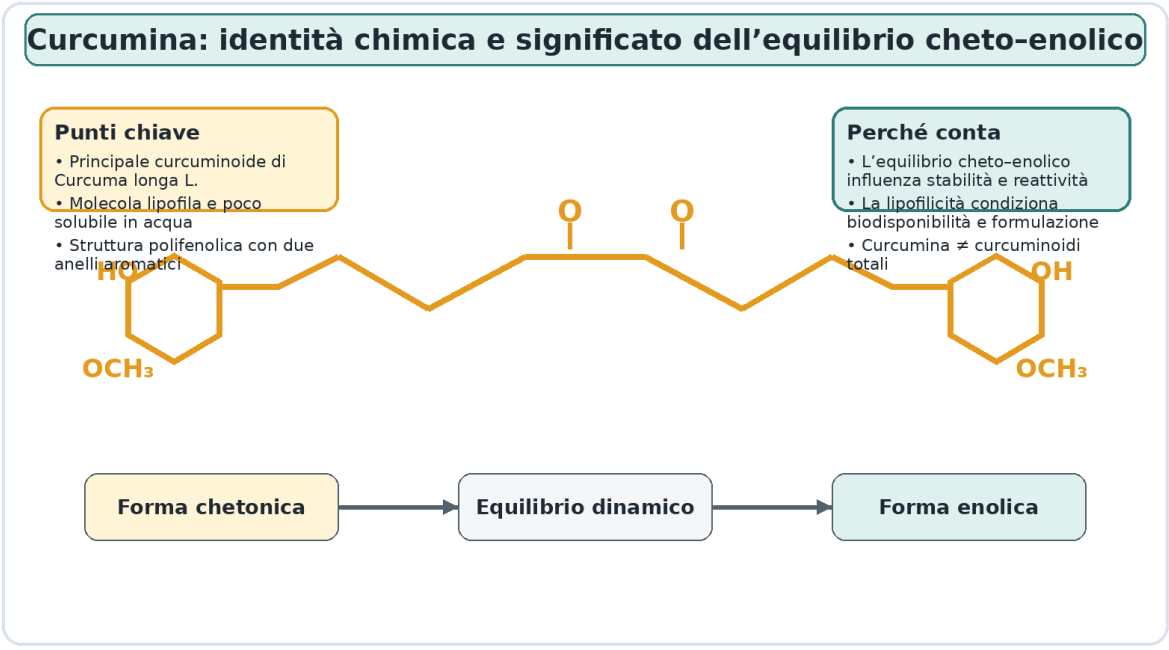



*Figura – Struttura della curcumina e rilevanza dell'equilibrio cheto–enolico per stabilità, reattività e formulazione.*

La composizione dell'estratto è clinicamente rilevante. Un estratto al 95% di curcuminoidi, una curcumina praticamente pura e una matrice di curcuma integrale non sono equivalenti. Cambiano le quantità dei curcuminoidi minori, degli oli essenziali e di altre componenti del rizoma che possono modificare solubilità, assorbimento e tollerabilità.

| Composto | Caratteristica | Nota pratica |
|---|---|---|
| Curcumina | Curcuminoide principale | È il riferimento per gran parte degli studi meccanicistici |
| Demetossicurcumina | Curcuminoide privo di un gruppo metossi | Contribuisce al profilo dell'estratto standardizzato |
| Bisdemetossicurcumina | Curcuminoide con due gruppi metossi in meno | Profilo farmacocinetico e biologico non identico alla curcumina |
| Turmeroni | Componenti dell'olio volatile | Possono essere presenti in formulazioni che usano oli di curcuma come matrice |

*Tabella – Curcuma, curcuminoidi e identità chimica.*

## 2. Assorbimento, metabolismo e destino biologico

Dopo somministrazione orale, la curcumina nativa incontra tre ostacoli principali: dissoluzione limitata nel lume intestinale, permeazione non ottimale e metabolismo presistemico molto rapido. Nella mucosa intestinale e nel fegato intervengono soprattutto UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), enzimi di fase II che formano glucuronidi, e sulfotransferasi (SULT), enzimi che formano solfati. La quota di curcumina non coniugata circolante rimane di conseguenza molto bassa.

I metaboliti non sono necessariamente inattivi e, allo stesso tempo, non possono essere considerati equivalenti alla molecola libera. Una parte della letteratura quantifica la "curcumina totale" dopo deconiugazione enzimatica del plasma; altri lavori distinguono invece curcumina

libera, glucuronide e solfato. Senza conoscere il metodo analitico, il confronto tra area sotto la curva (AUC) e concentrazione massima (Cmax) rischia quindi di essere fuorviante.

La riduzione della curcumina produce inoltre metaboliti quali tetraidrocurcumina e altri derivati idrogenati. L'enteroepatica, l'escrezione biliare e la rilevante quota fecale completano un quadro nel quale l'esposizione locale intestinale può essere assai maggiore dell'esposizione sistemica. Questo aspetto è plausibilmente importante nelle applicazioni gastrointestinali.

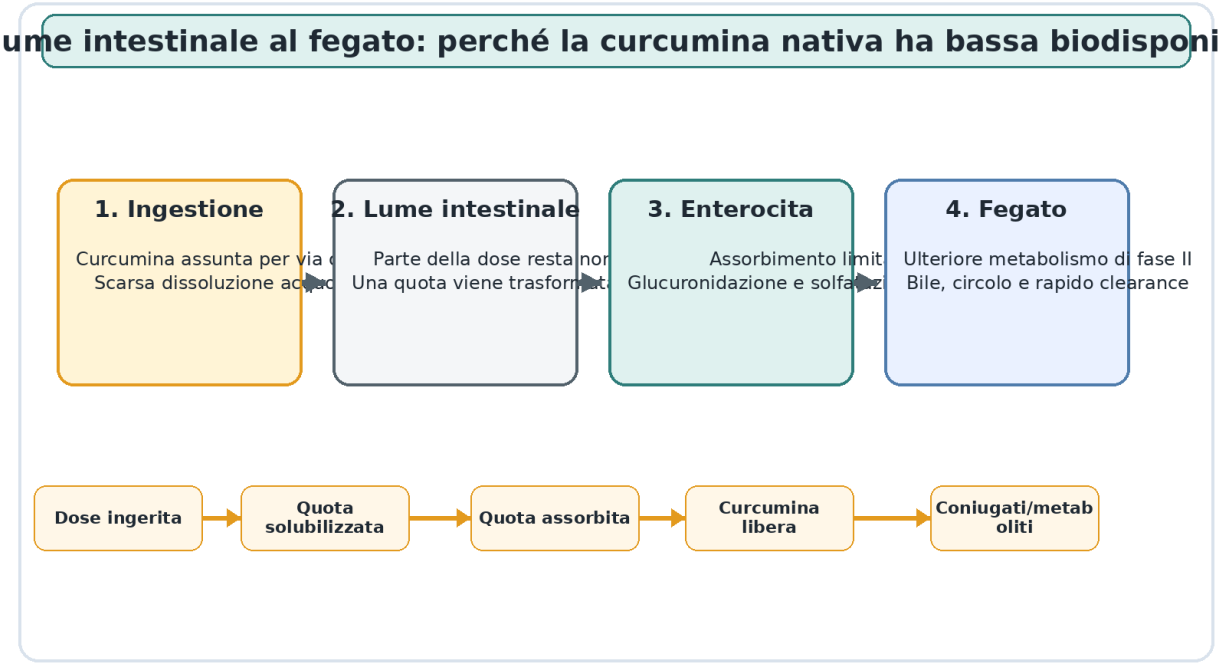



*Figura – Schema semplificato del destino orale della curcumina: dissoluzione, assorbimento limitato, metabolismo presistemico e formazione di coniugati.*

| Parametro | Significato | Perché conta |
|---|---|---|
| Cmax | Concentrazione plasmatica massima | Descrive il picco, non l'esposizione complessiva |
| Tmax | Tempo al picco | Aiuta a descrivere la velocità di assorbimento |
| AUC | Area sotto la curva concentrazione-tempo | Stima l'esposizione sistemica complessiva |
| Curcumina libera | Molecola non coniugata | È spesso molto più bassa della curcumina totale |
| Curcumina totale | Spesso include coniugati dopo idrolisi | Dipende dal metodo analitico e non è direttamente sovrapponibile alla quota libera |

*Tabella – Assorbimento, metabolismo e destino biologico.*

## 3. Il vero problema: biodisponibilità

La modesta biodisponibilità orale della curcumina nativa condiziona l'interpretazione di gran parte della letteratura. Molti esperimenti in vitro utilizzano concentrazioni micromolari, mentre nell'uomo la curcumina libera plasmatica può restare nell'ordine nanomolare anche con

formulazioni avanzate. Per questo la lettura dei meccanismi cellulari dovrebbe sempre essere accompagnata dal confronto con le concentrazioni effettivamente raggiungibili.

Uno studio crossover randomizzato che ha confrontato più strategie con la stessa dose di curcumina ha osservato aumenti dell'area sotto la curva soprattutto con una formulazione micellare e con un complesso di gamma-ciclodestrina. Gli autori hanno collegato il vantaggio alla maggiore stabilità e solubilità post-digestiva. In quella sperimentazione non è stata rilevata curcumina libera ma soprattutto curcumina coniugata.

Un'analisi farmacocinetica indipendente pubblicata nel 2025 ha ridimensionato l'idea che l'espressione "alta biodisponibilità" equivalga a concentrazioni sistemiche paragonabili a quelle usate nei modelli cellulari. Le formulazioni avanzate possono aumentare molto l'assorbimento e i coniugati circolanti, mentre la quota di curcumina libera tende comunque a rimanere bassa.

Per leggere correttamente i claim di biodisponibilità conviene seguire l'intero percorso: dose ingerita → quota solubilizzata → quota assorbita → curcumina libera non coniugata → coniugati e metaboliti → quantità che raggiunge il tessuto bersaglio. Un aumento della "curcumina totale" nel plasma non implica quindi un incremento proporzionale della frazione libera biologicamente più rilevante.

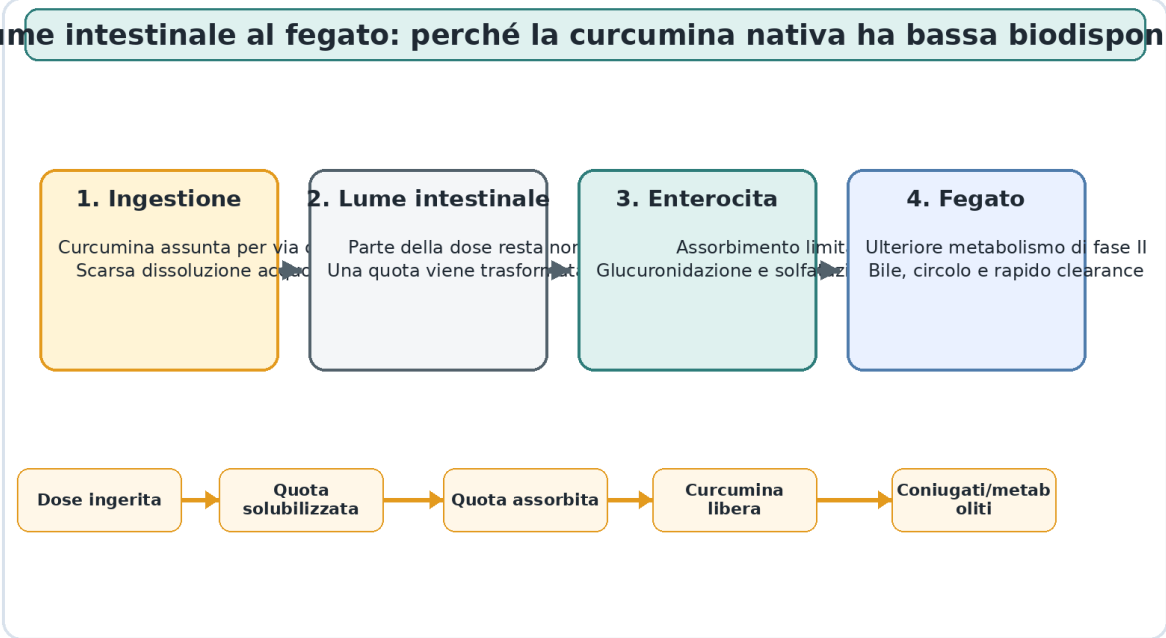



*Figura – Lettura pratica della biodisponibilità: non conta solo quanta curcumina entra nel corpo, ma in quale forma chimica circola e quale quota resta libera.*

## 4. Strategie formulative: dalla piperina alle micelle

Le tecnologie per aumentare la biodisponibilità intervengono in punti diversi del percorso. Alcune rallentano metabolismo o efflusso; altre aumentano la superficie di dissoluzione; altre ancora mantengono la curcumina in fase solubilizzata durante e dopo la digestione. Di conseguenza, due prodotti con la stessa quantità nominale di curcumina possono avere comportamenti farmacocinetici molto diversi.

La piperina è stata utilizzata come inibitore del metabolismo e dell'efflusso. Il suo vantaggio storico è noto, ma l'inibizione aspecifica di enzimi e trasportatori è anche il principale limite in persone che assumono farmaci. Inoltre studi comparativi più recenti non hanno sempre mostrato un vantaggio rilevante rispetto a estratti standard quando l'analisi viene condotta con metodi moderni e confronto diretto.

Fitosomi e complessi fosfolipidici associano il curcuminoide a fosfolipidi per migliorarne dispersione e interazione con le membrane. Le ciclodestrine creano complessi di inclusione che aumentano la solubilità apparente. Le micelle incorporano la curcumina in strutture colloidali che rimangono disperse in ambiente acquoso. Le sospensioni colloidali e le particelle submicroniche sfruttano principi analoghi con architetture differenti.

Nanoparticelle e sistemi nanostrutturati comprendono tecnologie molto diverse tra loro. La sola indicazione "nano" non garantisce un vantaggio clinico: per valutarla servono dati su composizione, dimensione delle particelle, stabilità, destino digestivo, farmacocinetica umana e sicurezza della matrice.

| Tecnologia | Meccanismo prevalente | Punto di forza | Criticità |
|---|---|---|---|
| Estratto standard | Nessun enhancer specifico | Semplicità e ampia esperienza d'uso | Bassa solubilità e assorbimento |
| Curcumina + piperina | Riduzione del metabolismo/efflusso | Aumento dell'esposizione in alcuni studi | Interazioni farmacologiche potenzialmente più rilevanti |
| Fitosoma | Complesso con fosfolipidi | Buona dispersione e dati clinici su alcune formulazioni | Non tutte le formulazioni sono equivalenti |
| Micelle | Solubilizzazione colloidale | Aumenti importanti di AUC in studi crossover | Prevalenza di metaboliti coniugati |
| Gamma-ciclodestrina | Complesso di inclusione | Migliore stabilità e solubilità digestiva | Dati specifici della formulazione |
| Particelle/submicroni | Aumento della superficie e dispersione | Dose nominale più bassa può essere efficace farmacocineticamente | Prestazioni dipendenti dal sistema |
| Nanocurcumina | Vettori nanostrutturati vari | Possibile targeting e protezione della molecola | Eterogeneità tecnologica e clinica |

*Tabella – Strategie formulative: dalla piperina alle micelle.*

## 5. SEDDS e SMEDDS: perché i sistemi autoemulsionanti meritano un capitolo

I Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS), sistemi autoemulsionanti di veicolazione, sono miscele preconcentrate di lipidi, tensioattivi e spesso co-solventi. A contatto con i fluidi gastrointestinali e sotto l'azione della motilità digestiva formano spontaneamente emulsioni fini. Quando la dimensione delle goccioline è nell'intervallo microemulsionato si parla spesso di Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS); in altri casi si usa il termine Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS). La nomenclatura non è sempre uniforme e deve essere interpretata in base alle caratteristiche fisiche del sistema.

Per una molecola lipofila e poco solubile come la curcumina, questi sistemi affrontano direttamente uno dei principali colli di bottiglia. Il principio attivo resta nella fase lipidica e, dopo

l'ingestione, viene disperso in goccioline molto piccole, riducendo la dipendenza dalla dissoluzione di una polvere cristallina. In presenza dei lipidi biliari possono inoltre formarsi strutture colloidali miste e, in alcune formulazioni, può contribuire anche l'assorbimento linfatico.

La qualità di un SEDDS non si valuta dal solo termine commerciale. Sono rilevanti il carico reale di curcumina, la stabilità durante la conservazione, il tempo di autoemulsificazione, la dimensione delle goccioline dopo diluizione, la resistenza alla precipitazione, la composizione di lipidi e tensioattivi e soprattutto la farmacocinetica umana. Studi farmaceutici recenti mostrano che la curcumina, per la sua elevata lipofilia, può rimanere nella fase oleosa di SEDDS anche dopo il rilascio di alcuni co-solventi, riducendo il rischio di precipitazione rispetto a molecole meno lipofile.

Un SEDDS ben progettato costituisce quindi una strategia razionale per la curcumina, ma il vantaggio non può essere esteso automaticamente all'intera categoria. Ogni formulazione deve documentare la propria stabilità e il proprio profilo farmacocinetico.

La distinzione tra SEDDS, SMEDDS e SNEDDS riguarda soprattutto la finezza della dispersione e la dimensione media delle goccioline. Queste differenze possono modificare velocità di dispersione, superficie interfaciale e capacità di mantenere il principio attivo in soluzione; la sigla commerciale, da sola, non descrive la qualità del sistema.

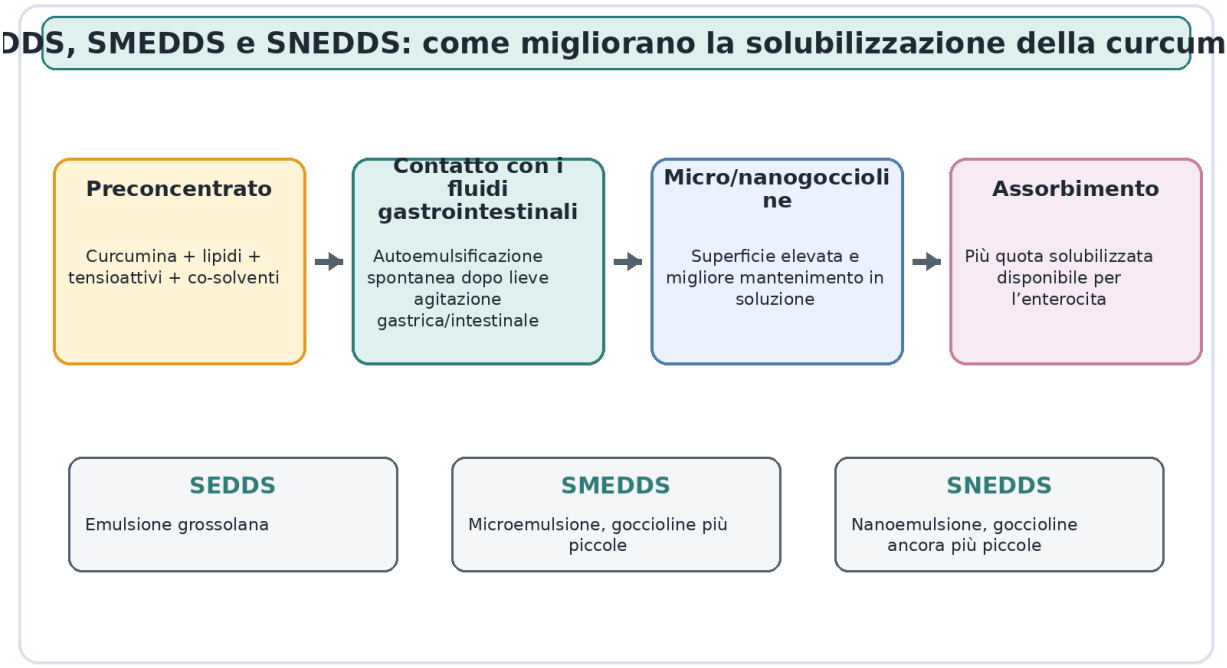



*Figura – Principio di funzionamento dei sistemi autoemulsionanti: dalla miscela preconcentrata alla formazione di goccioline fini che mantengono la curcumina più solubilizzata.*

| Sistema | Dispersione attesa | Punto di forza | Nota pratica |
|---|---|---|---|
| SEDDS | Emulsione fine ma non necessariamente micro/nano | Tecnologia relativamente semplice e versatile | La dimensione delle goccioline dipende molto dalla composizione |
| SMEDDS | Microemulsione o dispersione molto fine | Più area superficiale e spesso migliore | Serve documentazione reale sulla formulazione, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | solubilizzazione post-diluizione | non solo il nome commerciale |
| SNEDDS | Nanoemulsione/dispersione nanometrica | Goccioline più piccole e potenziale miglioramento dell'assorbimento | Non tutte le "nanoformulazioni" sono equivalenti o clinicamente validate |

*Tabella – Confronto operativo tra SEDDS, SMEDDS e SNEDDS.*

| Parametro SEDDS/SMEDDS | Domanda da porsi |
|---|---|
| Composizione | Quali lipidi, tensioattivi e co-solventi sono impiegati? |
| Carico | Quanta curcumina effettiva è contenuta nella dose? |
| Autoemulsificazione | Il sistema forma rapidamente una dispersione fine nei fluidi gastrointestinali? |
| Dimensione delle goccioline | È misurata dopo diluizione nelle condizioni pertinenti? |
| Precipitazione | La curcumina resta solubilizzata dopo l'emulsificazione e la digestione? |
| Farmacocinetica umana | Esistono dati di AUC, Cmax e metaboliti in volontari o pazienti? |
| Tollerabilità | La quantità di tensioattivi e co-solventi è compatibile con uso ripetuto? |

*Tabella – SEDDS e SMEDDS: perché i sistemi autoemulsionanti meritano un capitolo.*

## 6. Curcumina e infiammazione: NF-κB, COX, LOX e mediatori lipidici

La curcumina modula numerosi nodi della risposta infiammatoria. Tra i più studiati vi è nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), fattore di trascrizione che regola citochine, molecole di adesione e geni coinvolti nella sopravvivenza cellulare. Nei sistemi preclinici la curcumina può interferire con l'attivazione di NF-κB e con segnali a monte quali IκB kinase (IKK), chinasi che controlla la degradazione dell'inibitore IκB.

La via dell'acido arachidonico rappresenta un altro punto di interesse. Cyclooxygenase-2 (COX-2), enzima inducibile che contribuisce alla formazione di prostaglandine proinfiammatorie, e lipoxygenase (LOX), famiglia di enzimi che genera leucotrieni e altri ossilipini, possono essere modulati in modelli sperimentali. Il risultato non deve essere descritto come un semplice "blocco" della via: la rete eicosanoide è dinamica e comprende mediatori con funzioni pro-infiammatorie, pro-risolutive e omeostatiche.

Questa modulazione si integra con la regolazione di tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleuchine e segnali mitogenici. Nell'uomo gli effetti sui biomarcatori sono però variabili e dipendono da popolazione, dose, formulazione e stato infiammatorio di partenza.

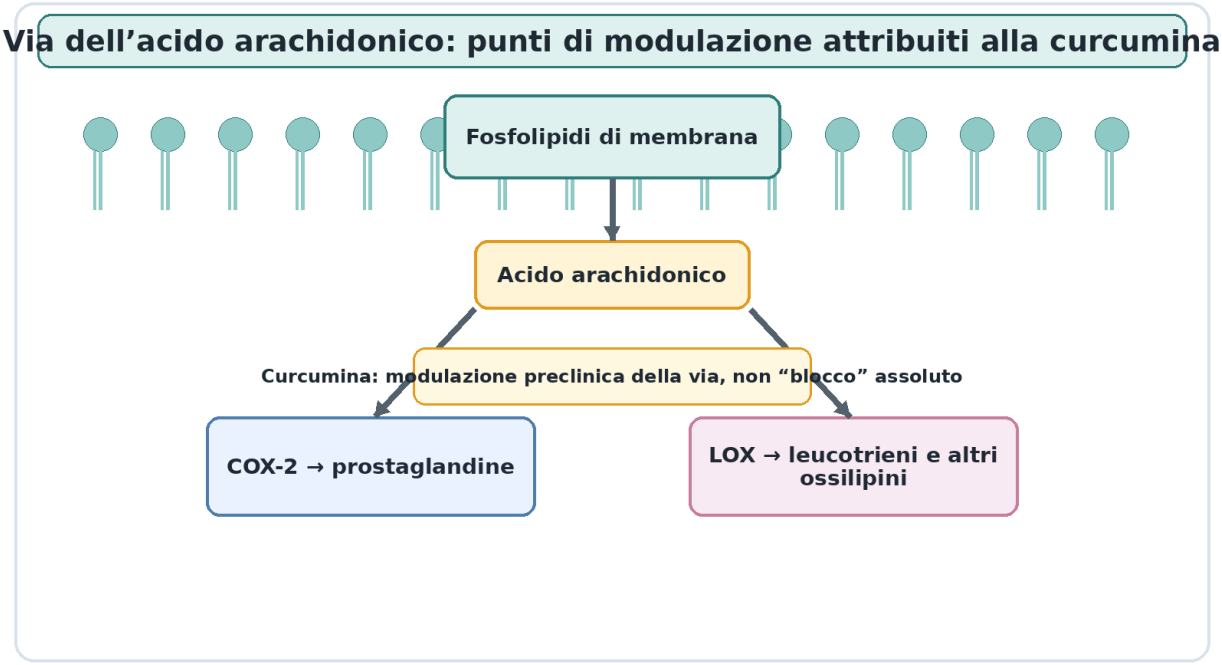



*Figura – Rappresentazione semplificata della via dell'acido arachidonico e dei principali punti di modulazione attribuiti alla curcumina in ambito preclinico.*

## 7. Stress ossidativo, Nrf2 e concetto di ormesi

La curcumina può agire sia come scavenger chimico sia come modulatore di sistemi endogeni di difesa. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) è un fattore di trascrizione che induce geni coinvolti nella risposta antiossidante e detossificante, tra cui heme oxygenase-1 (HO-1) e sistemi legati al glutatione. In condizioni sperimentali la curcumina può favorire l'attivazione di Nrf2 e modificare l'interazione con Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), sensore redox che ne regola la degradazione.

Descrivere la curcumina come semplice "antiossidante" è riduttivo. Una parte dei suoi effetti cellulari dipende da una perturbazione redox o elettrofila transitoria capace di attivare risposte adattative. Questo comportamento ormetico aiuta a spiegare perché dose, tessuto, durata dell'esposizione e stato metabolico possano modificare la risposta.

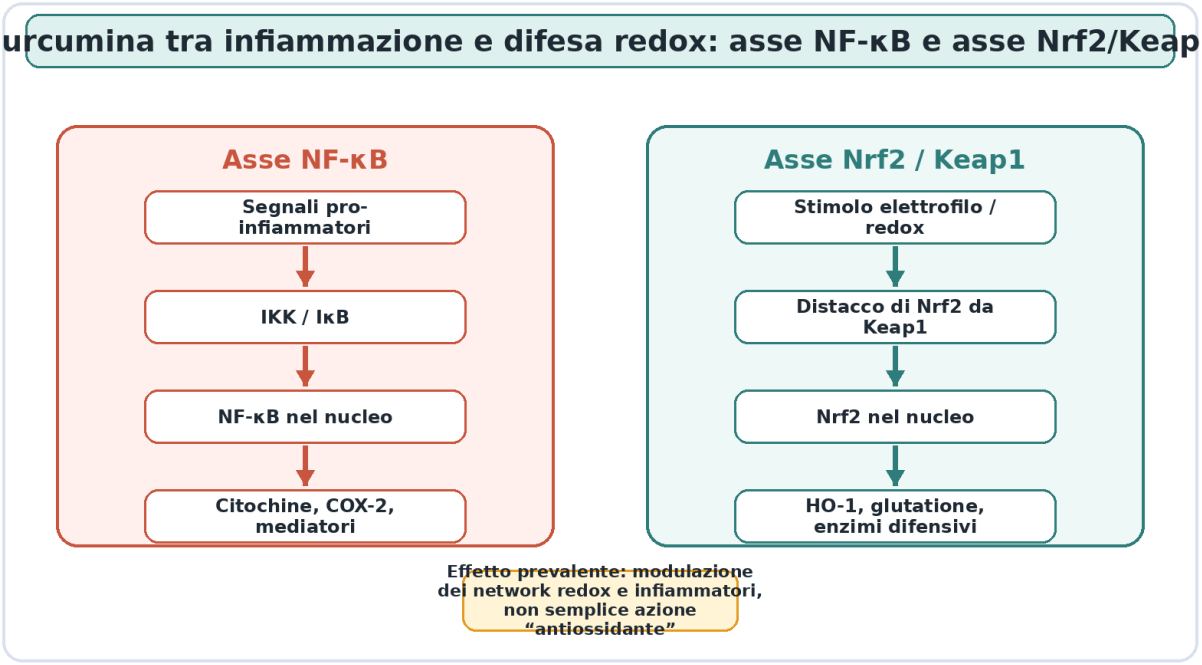



*Figura – Curcumina come modulatore dei network pro-infiammatori e redox: dialogo tra asse NF-κB e asse Nrf2/Keap1.*

## 8. Metabolismo, insulina, adiposità e rischio cardiometabolico

Studi clinici e meta-analisi hanno valutato curcumina o curcuminoidi su glicemia, insulino-resistenza, lipidi e marcatori infiammatori. I segnali medi sono generalmente favorevoli ma l'eterogeneità è elevata. Formulazione, durata, BMI, diabete, terapia concomitante e qualità metodologica spiegano parte della variabilità.

Tra i bersagli sperimentali figurano AMP-activated protein kinase (AMPK), sensore energetico cellulare, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ), recettore nucleare coinvolto nel metabolismo adipocitario, e proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), proteina che regola il riciclo del recettore LDL. In un piccolo trial crossover su soggetti sani, curcumina micellare ha ridotto modestamente PCSK9 senza produrre nel modello scelto una riduzione delle citochine pro-infiammatorie.

Nel complesso emergono segnali metabolici interessanti, ma non tali da sostituire alimentazione, esercizio o terapie farmacologiche quando indicate. La curcumina può trovare spazio come modulatore aggiuntivo all'interno di un programma integrato, purché obiettivo e formulazione siano coerenti.

## 9. Apparato muscoloscheletrico e dolore

L'osteoartrosi è uno degli ambiti nei quali la curcumina dispone di una letteratura clinica più consistente rispetto a molte altre indicazioni. Diversi studi hanno osservato riduzioni del dolore e miglioramenti funzionali, spesso con formulazioni a biodisponibilità aumentata. Tuttavia le dimensioni degli effetti, la durata degli studi e i comparatori differiscono.

La plausibilità biologica deriva dalla modulazione di nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), fattore di trascrizione pro-infiammatorio, di cyclooxygenase-2 (COX-2), enzima coinvolto nella sintesi di prostaglandine, delle citochine e delle metalloproteinasi della matrice. Nel contesto muscoloscheletrico è utile distinguere il controllo sintomatico dall'effetto strutturale sulla cartilagine: il primo dispone di segnali clinici più credibili, il secondo richiede prove più robuste.

Nel contesto della medicina del terreno, il nutraceutico va inserito in un quadro più ampio. Peso corporeo, forza muscolare, qualità del sonno, carico meccanico, composizione corporea e stato metabolico possono influenzare dolore e funzione almeno quanto la scelta della curcumina.

## 10. Intestino, barriera e microbiota

La bassa biodisponibilità sistemica non implica assenza di attività nel tratto gastrointestinale. Al contrario, concentrazioni luminali relativamente elevate rendono plausibile una modulazione locale dell'epitelio, della barriera, del muco e del microbiota. Il microbiota può inoltre trasformare i curcuminoidi generando metaboliti differenti da quelli prodotti dall'ospite.

Nei modelli sperimentali sono stati descritti effetti su tight junctions, segnali infiammatori mucosali e composizione microbica. Nell'uomo i risultati sono ancora insufficienti per definire un microbiota "target" della curcumina. È più prudente considerare l'interazione bidirezionale: il microbiota modifica il destino della curcumina e la curcumina può modificare l'ambiente intestinale.

Le formulazioni che aumentano la solubilizzazione rendono particolarmente importante questo aspetto. Migliorare l'assorbimento sistemico può infatti modificare anche la quota che raggiunge il colon. La tecnologia di veicolazione dovrebbe quindi essere scelta in funzione dell'obiettivo clinico e non soltanto della massima concentrazione plasmatica possibile.

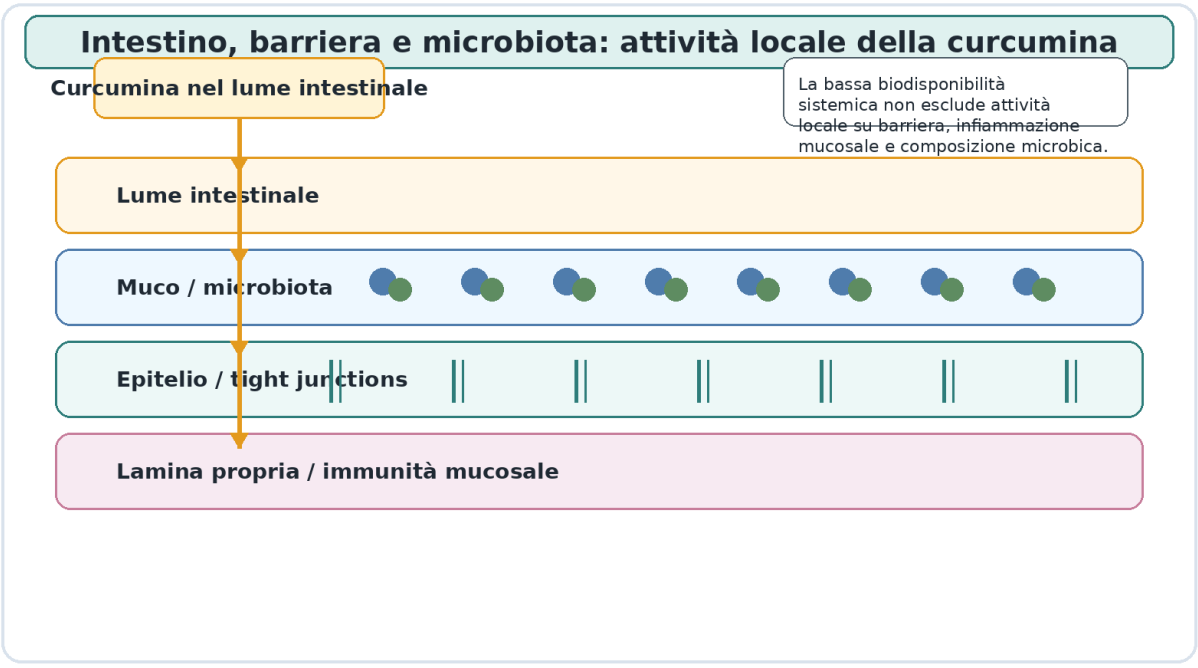



*Figura – Possibili sedi di attività intestinale della curcumina: lume, microbiota, barriera epiteliale e immunità mucosale.*

## 11. Sistema nervoso e neuroinfiammazione

La curcumina è stata studiata in modelli di neuroinfiammazione, aggregazione proteica, stress ossidativo e plasticità sinaptica. Tra i bersagli proposti figurano nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), fattore di trascrizione implicato nell'infiammazione, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), regolatore della risposta antiossidante endogena, microglia, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), fattore neurotrofico coinvolto nella plasticità, e processi di aggregazione di beta-amiloide e proteina tau.

I risultati preclinici non autorizzano un passaggio diretto alla prevenzione o al trattamento delle malattie neurodegenerative. Restano centrali la quota che attraversa la barriera emato-encefalica, le concentrazioni effettivamente raggiunte nel cervello e la forma chimica presente nei tessuti. Alcuni piccoli studi clinici con formulazioni biodisponibili hanno fornito segnali su memoria o biomarcatori, ma non permettono conclusioni terapeutiche generali.

In una strategia integrata, sonno, attività fisica, controllo vascolare e metabolico, udito, socialità, dieta e gestione dei fattori di rischio mantengono un ruolo prioritario.

## 12. Oncologia: meccanismi preclinici

In oncologia il divario tra ricchezza dei meccanismi descritti e solidità delle prove cliniche è particolarmente ampio. Nei modelli cellulari e animali la curcumina interferisce con proliferazione, apoptosi, autofagia, angiogenesi, invasione, transizione epitelio-mesenchimale e segnali del microambiente tumorale; il significato clinico di questi effetti resta però da dimostrare caso per caso.

Tra i nodi più citati figurano nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), fattore di trascrizione pro-infiammatorio; signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), proteina di segnale e fattore di trascrizione; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), asse pro-survival; mammalian target of rapamycin (mTOR), chinasi regolatrice della crescita; p53, proteina oncosoppressore; vascular endothelial growth factor (VEGF), fattore pro-angiogenico; e numerosi regolatori del ciclo cellulare.

Nei sistemi sperimentali la curcumina può modificare anche la sensibilità a farmaci antitumorali e radiazioni. L'effetto dipende dal contesto e può teoricamente andare in direzioni diverse, perché la stessa molecola può agire su enzimi, trasportatori e segnali redox. Per questo un'associazione durante chemio- o radioterapia deve essere valutata con l'oncologo e non dedotta dai soli dati in vitro.

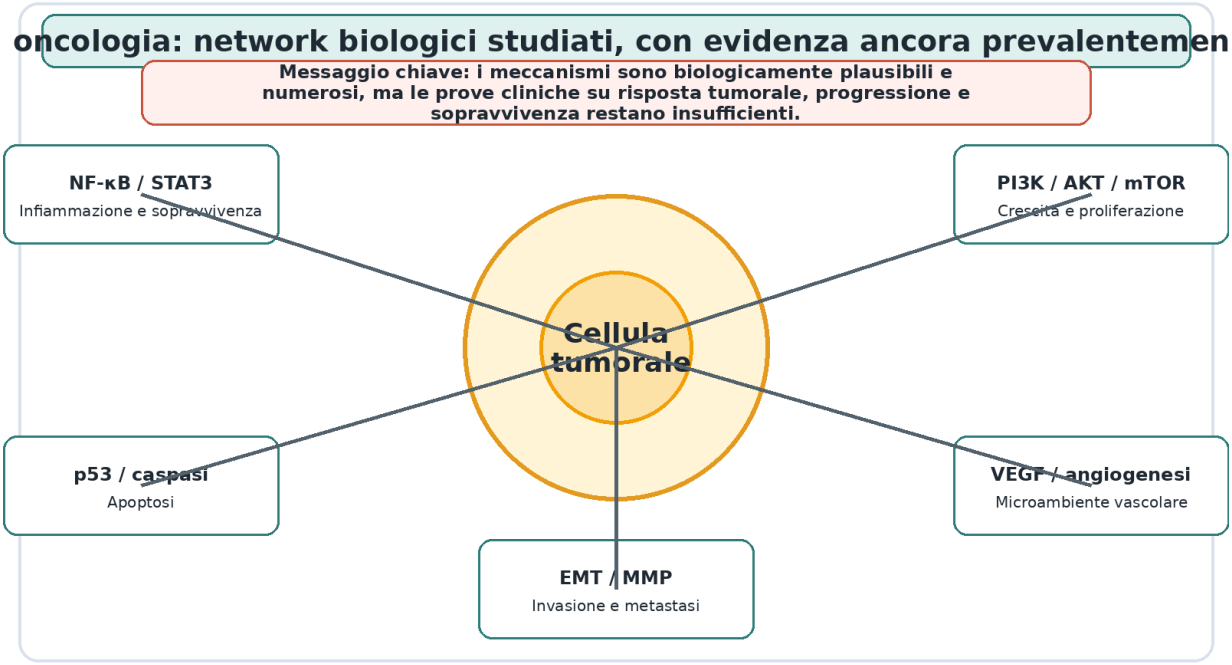



*Figura – Principali network biologici studiati in oncologia. L'immagine sintetizza la plausibilità meccanicistica ma non implica efficacia clinica autonoma dimostrata.*

| Processo oncologico | Bersagli/assi studiati | Livello di evidenza prevalente |
|---|---|---|
| Proliferazione | PI3K/AKT, mTOR, cicline | Preclinico |
| Apoptosi | p53, caspasi, BCL-2 family | Preclinico |
| Infiammazione tumorale | NF-κB, STAT3, TNF-α | Preclinico, alcuni biomarcatori clinici |
| Angiogenesi | VEGF e segnali correlati | Preclinico |
| Invasione/metastasi | MMP, EMT | Preclinico |
| Supporto durante terapia | Mucositi, sintomi, composizione corporea | Esistono RCT ma risultati eterogenei |
| Sopravvivenza/progressione | Endpoint clinici maggiori | Evidenza insufficiente per concludere efficacia |

*Tabella – Oncologia: meccanismi preclinici.*

## 13. Oncologia clinica: cosa sappiamo davvero

Una revisione sistematica pubblicata nel 2025 ha incluso 34 studi randomizzati controllati per un totale di 2.580 pazienti oncologici. Le neoplasie più rappresentate comprendevano testa-collo, mammella, prostata e colon-retto. Gli studi hanno valutato curcumina orale o topica come supporto a trattamenti convenzionali e hanno considerato mucosite, sintomi cutanei, dolore, peso, composizione corporea, progressione e sopravvivenza.

I risultati più promettenti riguardano alcuni endpoint di supporto, in particolare mucosite orale e perdita di peso. Tuttavia la revisione ha giudicato gli studi complessivamente a rischio di bias moderato o elevato e ha sottolineato l'eterogeneità di formulazioni, dosi, tumori e outcome. Non è quindi possibile trasformare questi segnali in una raccomandazione oncologica generale.

Una precedente revisione di trial randomizzati focalizzati su progressione, sopravvivenza o risposta tumorale aveva trovato alcuni segnali positivi sulla risposta ma nessun miglioramento convincente

della sopravvivenza globale o libera da progressione. Il messaggio clinicamente corretto è quindi duplice: la curcumina merita ricerca e può avere un ruolo di supporto in specifici contesti; non è una terapia antitumorale sostitutiva e non dispone di prova sufficiente per essere presentata come tale.

Negli studi oncologici la formulazione pesa quanto la dose nominale. Grammi di curcumina nativa e poche centinaia di milligrammi di una forma ad alta biodisponibilità non sono confrontabili semplicemente leggendo il numero riportato in etichetta.

## 14. Interazioni con farmaci e terapie oncologiche

La curcumina e soprattutto le formulazioni associate a piperina possono interagire con enzimi del citocromo P450, UDP-glucuronosiltransferasi, P-glicoproteina e altri trasportatori. Molte osservazioni derivano da sistemi in vitro e non consentono di prevedere con precisione l'effetto clinico in ogni persona, ma diventano importanti quando il margine terapeutico del farmaco è ristretto.

L'attenzione deve essere maggiore con anticoagulanti e antiaggreganti, farmaci antidiabetici, immunosoppressori, alcuni chemioterapici e farmaci metabolizzati da vie sensibili. Anche la possibile attività antiaggregante della curcumina può sommarsi a terapie che aumentano il rischio emorragico.

Durante chemioterapia, immunoterapia, terapie a bersaglio molecolare o radioterapia, una formulazione ad alta biodisponibilità non dovrebbe essere introdotta senza una verifica esplicita delle possibili interazioni. La variabilità tra prodotti rende inoltre scorretto trasferire automaticamente a una formulazione i dati di sicurezza ottenuti con un'altra.

| Situazione | Perché richiede cautela | Condotta prudente |
|---|---|---|
| Anticoagulanti/antiaggreganti | Possibile sommazione dell'effetto emostatico | Valutazione clinica e monitoraggio |
| Farmaci a stretto indice terapeutico | Possibili interazioni metaboliche/trasportatori | Verifica specifica del farmaco |
| Chemioterapia/target therapy | Possibile interferenza con metabolismo e segnali cellulari | Condivisione con oncologo/farmacista clinico |
| Piperina associata | Inibizione più marcata di enzimi e trasportatori | Evitare automatismi; considerare formulazioni alternative |
| Politerapia | Aumenta la probabilità di interazioni cumulative | Revisione completa della terapia |

*Tabella – Interazioni con farmaci e terapie oncologiche.*

## 15. Sicurezza, fegato, colecisti e altre controindicazioni

Negli studi clinici la curcumina è generalmente ben tollerata e gli effetti indesiderati più frequenti sono gastrointestinali. Tuttavia la sicurezza non è assoluta. Segnalazioni rare di danno epatico clinicamente evidente sono state associate a integratori contenenti curcuma o curcuminoidi. Una revisione della United States Pharmacopeia pubblicata nel 2026 ha giudicato tali eventi molto rari ma sufficientemente rilevanti da raccomandare un'avvertenza per persone con anamnesi di problemi epatici e l'interruzione in presenza di dolore addominale, urine scure o ittero.

La curcuma può stimolare la funzione biliare e richiede cautela in presenza di ostruzione delle vie biliari o patologie biliari sintomatiche. Anche la tendenza al sanguinamento, la preparazione a interventi chirurgici, la gravidanza, l'allattamento e le terapie complesse richiedono valutazione professionale.

L'attribuzione degli eventi avversi richiede prudenza, perché molti prodotti contengono più ingredienti. Resta però plausibile che formulazioni capaci di aumentare molto l'esposizione sistemica possano avere un profilo di rischio diverso rispetto alla curcumina nativa.

La rara epatotossicità segnalata con alcuni integratori di curcuma o curcuminoidi merita una nota specifica. I casi sono pochi, eterogenei e talvolta complicati dalla presenza di miscele, ma ricordano che "naturale" non equivale a privo di rischio. Sintomi suggestivi o un aumento degli enzimi epatici richiedono sospensione del prodotto e rivalutazione clinica.

## 16. Dose e modalità di supplementazione

Non esiste una dose unica di curcumina applicabile a tutte le formulazioni. Prima dei milligrammi contano la tecnologia di veicolazione, la quantità effettiva di curcuminoidi e l'esistenza di dati farmacocinetici o clinici sulla formulazione specifica.

Gli estratti convenzionali sono stati spesso impiegati a dosi nell'ordine dei grammi al giorno. Le formulazioni ad alta biodisponibilità possono utilizzare dosi molto inferiori e produrre un'esposizione sistemica superiore. Trasferire la dose di un estratto standard a una micella, a un fitosoma o a un SEDDS può quindi essere inappropriato.

L'assunzione con un pasto contenente lipidi può favorire la dispersione delle forme lipofile, ma per sistemi micellari o autoemulsionanti l'effetto del pasto può essere diverso e va verificato sulle indicazioni e sui dati del prodotto. Nei protocolli prolungati è ragionevole rivalutare periodicamente indicazione, tollerabilità, transaminasi nei soggetti a rischio e terapia concomitante.

Nel programma integrato la dose va collegata all'obiettivo clinico. Supporto articolare, modulazione di sintomi infiammatori, intervento metabolico e supporto oncologico rispondono a logiche differenti. Con la curcumina, l'equazione "più milligrammi = maggiore efficacia" è particolarmente fuorviante.

| Forma | Ordine di dose tipicamente studiato* | Osservazione |
|---|---|---|
| Estratto standard di curcuminoidi | Da centinaia di mg a più g/die | Biodisponibilità bassa; dosi elevate più comuni negli studi storici |
| Forme fosfolipidiche/fitosomiali | Spesso centinaia di mg/die di complesso o curcuminoidi | Dose dipende dalla titolazione reale |
| Micellari/ciclodestrine/colloidali | Spesso dosi inferiori rispetto agli estratti convenzionali | AUC può aumentare marcatamente |
| SEDDS/SMEDDS/SNEDDS | Dipendente dalla formulazione | Valutare dati specifici, non estrapolare fattori generici |
| Curcumina + piperina | Variabile | Maggiore cautela per interazioni |

*Tabella – Dose e modalità di supplementazione.*

## 17. Come scegliere un integratore di curcumina

Un buon prodotto deve rendere trasparente ciò che viene realmente somministrato. La sola dicitura “curcuma 1.000 mg” non dice quanti curcuminoidi siano presenti né chiarisce se si tratti di polvere di rizoma, estratto standardizzato o formulazione tecnologica.

Per le formulazioni ad alta biodisponibilità, il dato più informativo è la farmacocinetica umana ottenuta sul prodotto stesso o su una tecnologia realmente sovrapponibile. Claim come “185 volte più biodisponibile” vanno letti alla luce della dose normalizzata, dell’analita misurato, dell’eventuale deconiugazione enzimatica, dell’intervallo temporale e del comparatore. Un grande incremento relativo può partire da un’esposizione quasi nulla e non implica concentrazioni farmacologiche di curcumina libera.

La presenza di piperina non va considerata automaticamente un vantaggio. In un soggetto polimedicato, una formulazione che aumenta solubilità senza inibire in modo aspecifico metabolismo e trasportatori può essere preferibile. Anche eccipienti, tensioattivi, allergeni e qualità della materia prima devono essere valutati.

| Criterio pratico | Perché conta | Cosa controllare | Segnale di prudenza |
|---|---|---|---|
| Titolazione reale | Serve sapere quanta curcumina/curcuminoidi si assumono | mg di curcuminoidi, quota di curcumina e dose per unità | Etichette vaghe tipo “curcuma 1000 mg” |
| Tecnologia | Formulazioni diverse non sono confrontabili solo per mg | fito-soma, micella, ciclodestrina, SEDDS/SMEDDS, nanoparticelle | claim di biodisponibilità senza dati umani |
| Farmacocinetica umana | La prova migliore è sulla formulazione specifica | AUC, Cmax, distinzione tra curcumina libera e totale | dati solo in vitro o su tecnologie generiche |
| Co-ingredienti | Possono modificare efficacia, tollerabilità e interazioni | piperina, tensioattivi, fosfolipidi, eccipienti | uso in politerapia senza valutazione professionale |

*Tabella – Checklist pratica per leggere in modo critico un integratore di curcumina.*

| Criterio | Cosa cercare in etichetta o documentazione |
|---|---|
| Materia prima | Curcuma in polvere, estratto, curcuminoidi standardizzati o curcumina |
| Titolazione | Quantità reale di curcuminoidi e possibilmente di curcumina |
| Tecnologia | Fitosoma, micella, ciclodestrina, SEDDS/SMEDDS/SNEDDS, colloide ecc. |
| Dati umani | Studio farmacocinetico o clinico della stessa formulazione |
| Metodo analitico | Curcumina libera, coniugata o totale |
| Interazioni | Presenza di piperina o altri enhancer metabolici |
| Qualità | Contaminanti, solventi residui, stabilità, certificazioni e tracciabilità |

*Tabella – Come scegliere un integratore di curcumina.*

## 18. Curcumina nella medicina del terreno e nella medicina integrata

La curcumina può trovare un posto coerente nella medicina del terreno solo se resta uno strumento complementare. Un nutraceutico può modulare segnali infiammatori e redox, ma non corregge da solo sedentarietà, adiposità viscerale, sonno insufficiente, dieta inadeguata, disfunzione metabolica, fumo o stress cronico.

Un approccio integrato parte dal fenotipo e dall'obiettivo clinico. Stato nutrizionale, composizione corporea, attività fisica, ritmo circadiano, microbiota, funzione epatica, farmaci e comorbidità condizionano sia l'indicazione sia la sicurezza. La curcumina diventa utile quando il razionale biologico è coerente e la formulazione viene scelta con criterio.

In oncologia lo stesso principio richiede un rigore ancora maggiore. La medicina integrata non mette nutraceutica e terapia oncologica in contrapposizione: coordina gli interventi di supporto con il percorso specialistico, verifica le interazioni e distingue con precisione il miglioramento di sintomi o tollerabilità dall'effetto sul tumore.

## 19. Questioni aperte della ricerca

La ricerca sulla curcumina deve ancora chiarire alcuni nodi essenziali. I risultati ottenuti con una micella non possono essere estesi automaticamente a un fitosoma o a un SEDDS differente; curcumina libera, coniugati e metaboliti andrebbero misurati separatamente quando possibile; farmacocinetica ed effetto clinico devono essere messi in relazione; gli studi devono infine scegliere endpoint realmente significativi.

Un altro punto centrale è la distinzione tra esposizione sistemica e attività locale. Nelle patologie gastrointestinali può essere utile una presenza luminale elevata, mentre per bersagli extraintestinali conta la quantità che raggiunge i tessuti. La formulazione capace di massimizzare la concentrazione plasmatica non è necessariamente la migliore per ogni indicazione.

In oncologia servono studi randomizzati più grandi, formulazioni ben caratterizzate, controllo delle terapie concomitanti e outcome clinici maggiori. Gli studi su mucosite, cachessia, qualità di vita o tossicità dei trattamenti meritano un percorso distinto dagli studi che intendono dimostrare controllo della malattia o sopravvivenza.

Merita attenzione anche un limite metodologico della letteratura sperimentale. La curcumina è stata discussa nel contesto dei Pan-Assay Interference Compounds (PAINS), cioè sostanze che in determinate condizioni possono produrre interferenze analitiche o segnali aspecifici per reattività chimica, instabilità o proprietà ottiche. Il dato non annulla la sua attività biologica, ma impone maggiore severità nell'interpretazione degli studi in vitro e dei singoli bersagli molecolari.

## 20. In sintesi

La curcumina dispone di una letteratura preclinica molto ampia e di una base clinica in progressiva crescita. Il principale limite storico resta farmacocinetico: scarsa solubilità, assorbimento contenuto e rapido metabolismo di fase II.

Le formulazioni ad alta biodisponibilità modificano in modo sostanziale l'esposizione. Micelle, ciclodestrine, dispersioni colloidali, fitosomi e sistemi autoemulsionanti possono superare

l’estratto nativo in efficienza, ma l’entità del vantaggio dipende dal prodotto e dal metodo analitico. Per una molecola lipofila come la curcumina, i sistemi SEDDS/SMEDDS sono particolarmente razionali perché puntano a mantenerla solubilizzata durante la digestione.

In oncologia serve la massima disciplina interpretativa. I meccanismi che coinvolgono NF-κB, STAT3, PI3K/AKT, mTOR, angiogenesi e apoptosi sono ben descritti sul piano preclinico, mentre gli studi disponibili non dimostrano oggi un’efficacia antitumorale autonoma. Alcuni endpoint di supporto, tra cui mucosite e perdita di peso, mostrano segnali interessanti che richiedono conferme più solide.

La scelta della curcumina dovrebbe quindi integrare formulazione, obiettivo clinico, terapie concomitanti e profilo di rischio. L’uso razionale dipende meno dalla dose nominale più alta che dalla coerenza tra farmacocinetica, indicazione e sicurezza.

*Gli ordini di dose sono descrittivi della letteratura e non costituiscono prescrizione. La dose va riferita alla formulazione specifica, all’indicazione e al profilo clinico individuale.

## Glossario

| Voce | Definizione |
|---|---|
| AKT | Protein kinase B, chinasi coinvolta in sopravvivenza e metabolismo cellulare. |
| AMPK | AMP-activated protein kinase, sensore energetico cellulare. |
| AUC | Area Under the Curve, area sotto la curva concentrazione-tempo; stima l'esposizione sistemica. |
| BDNF | Brain-Derived Neurotrophic Factor, fattore neurotrofico coinvolto nella plasticità neuronale. |
| Cmax | Concentrazione plasmatica massima osservata dopo una dose. |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2, enzima inducibile della sintesi delle prostaglandine. |
| CYP | Cytochrome P450, famiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di numerosi farmaci. |
| EMT | Epithelial-Mesenchymal Transition, transizione epitelio-mesenchimale. |
| HO-1 | Heme oxygenase-1, enzima inducibile della risposta citoprotettiva. |
| IKK | IκB kinase, chinasi che regola l'attivazione di NF-κB. |
| Keap1 | Kelch-like ECH-associated protein 1, regolatore di Nrf2 sensibile allo stato redox. |
| LOX | Lipoxygenase, famiglia di enzimi che ossidano acidi grassi polinsaturi e generano ossilipini. |
| MMP | Matrix metalloproteinase, metalloproteinasi coinvolta nel rimodellamento della matrice extracellulare. |
| mTOR | Mechanistic Target of Rapamycin, chinasi che integra segnali nutrienti e di crescita. |
| NF-κB | Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, fattore di trascrizione pro-infiammatorio. |
| Nrf2 | Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, fattore di trascrizione della risposta antiossidante ed elettrofila. |
| PCSK9 | Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, proteina che regola il recettore LDL. |
| PI3K | Phosphatidylinositol 3-kinase, chinasi della via PI3K/AKT. |
| PPARγ | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, recettore nucleare che regola metabolismo e adipogenesi. |
| SEDDS | Self-Emulsifying Drug Delivery System, sistema autoemulsionante di veicolazione orale. |
| SMEDDS | Self-Microemulsifying Drug Delivery System, sistema autoemulsionante che forma dispersioni molto fini. |
| SNEDDS | Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System, sistema autoemulsionante che forma nanoemulsioni. |
| STAT3 | Signal transducer and activator of transcription 3, proteina di segnale e fattore di trascrizione. |
| SULT | Sulfotransferase, famiglia di enzimi di fase II che catalizzano la solfatazione. |

| | |
|---|---|
| Tmax | Tempo necessario per raggiungere la Cmax. |
| TNF-α | Tumor necrosis factor alpha, citochina pro-infiammatoria. |
| UGT | UDP-glucuronosyltransferase, famiglia di enzimi di fase II che catalizzano la glucuronidazione. |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor, fattore di crescita pro-angiogenico. |
| PAINS | Pan-Assay Interference Compounds, composti che in alcuni saggi possono dare interferenze o risultati difficili da interpretare. |
| RCT | Randomized Controlled Trial, studio randomizzato controllato. |
| BCL-2 | Famiglia di proteine coinvolte nel controllo dell'apoptosi. |
| DILI | Drug-Induced Liver Injury, danno epatico indotto da farmaci o integratori; sigla utile nel capitolo sicurezza. |

## Bibliografia

Gutsche LC, Dörfler J, Hübner J. Curcumin as a complementary treatment in oncological therapy: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2025;81(1):1-33. doi:10.1007/s00228-024-03764-9.

Fança-Berthon P, et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Turmeric Curcuminoids Depends on Formulation: Results of a Human Crossover Study. J Nutr. 2021;151(7):1802-1816. PMID: 33877323.

Jäger R, et al. Comparative absorption of curcumin formulations. Nutr J. 2014;13:11. PMID: 24461029.

Schiborr C, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. Mol Nutr Food Res. 2014;58(3):516-527. doi:10.1002/mnfr.201300724.

Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. Molecules. 2020;25(6):1397.

Kocher A, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. Mol Nutr Food Res. 2022. PMID: 36101515.

Increasing Post-Digestive Solubility of Curcumin Is the Most Successful Strategy to Improve its Oral Bioavailability: A Randomized Cross-Over Trial in Healthy Adults and In Vitro Bioaccessibility Experiments. Mol Nutr Food Res. 2021. PMID: 34665507.

A pharmacokinetic study and critical reappraisal of curcumin formulations enhancing bioavailability. iScience. 2025. PMID: 40487425.

Boroughani M, et al. Nanocurcumin in cancer treatment: a comprehensive systematic review. Discov Oncol. 2024. PMID: 39349709.

Exploring the Contribution of Curcumin to Cancer Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. 2023. PMID: 37111761.

Clinical trials on curcumin in relation to its bioavailability and effect on malignant diseases: critical analysis. 2023. PMID: 37966571.

Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): How organic solvent release governs the fate of their cargo. Int J Pharm. 2023;647:123534. PMID: 37863448.

Bhardwaj K, Sharma A, Kumar R, Tyagi V, Kumar R. Improving Oral Bioavailability of Herbal Drugs: A Focused Review of Self-Emulsifying Drug Delivery System for Colon Cancer. 2024;21(3):389-402. doi:10.2174/1567201820666230505113108.

Rarely reported cases of hepatotoxicity associated with turmeric- and curcuminoid-containing dietary supplements: a comprehensive review by USP. 2026. PMID: 42364655.

Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. Foods. 2017;6(10):92.

Kunnumakkara AB, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. Br J Pharmacol. 2017;174(11):1325-1348.

Shoba G, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med. 1998;64(4):353-356.

Priyadarsini KI. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. Molecules. 2014;19:20091-20112.

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm. 2007;4(6):807-818.

## L'Autore



### Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

*«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»*

giovannichetta.com

## Copyright e note legali

**Versione 1.0 – 2026**

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.