

Kurkuma

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie im Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung

Das indische Gewürz Kurkuma ist auch ein seit Jahrhunderten genutztes Heilmittel der traditionellen Indischen Medizin. Der gelbe Farbstoff in Kurkuma schützt vor Zivilisationskrankheiten. Die Mischung von Gelbwurz mit anderen Gewürzen im Curry steigert dessen Resorption und Bioverfügbarkeit. Die WHO empfiehlt als Tagesdosis zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden 3 g der Wurzel oder entsprechende Zubereitungen. Zwei Extrakte besitzen das EMA-Prädikat «well established use» bei Dyspepsie und Gallendyskinesien. Von der Europäischen Behörde EFSA wurde die tägliche Maximaldosierung bei Lebensmitteln auf 2 mg Kurkumin/kg Körpergewicht limitiert. In experimentellen (Labor, Tiermodelle) sowie humanpharmakologischen Untersuchungen können Wirkungen nachgewiesen werden, die den Einsatz beim Reizdarm-Syndrom, bei Gallenblasendysfunktionen, Magen-Darmgeschwüren, bei verschiedenen Krebserkrankungen (vor allem im Darm und im Mund), sowie bei entzündliche Erkrankungen (z.B. im Darm und in den Gelenken) sinnvoll erscheinen lassen. Eine weitere Domäne von Kurkuma scheint das Übergewicht mit seinen Folgekrankheiten: Arteriosklerose, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Herzkrankheiten zu sein. Auch bei Alzheimer-Demenz und anderen neurologischen Störungen könnte Kurkuma einen Behandlungsplatz erobern. Es gibt viele klinische Studien zu den einzelnen Krankheitsbildern mit Tagesdosen bis zu 8 g Kurkumawurzelpulver. Tagesdosen über 8 g werden im Allgemeinen schlecht toleriert. Da fast alle Studien nur ein Hinweis gebendes Studiendesign besitzen, gibt es auch für gesicherte Indikationen nur eine lückenhafte Wirksamkeitsevidenz. Kurkuma wird aus dem Magen-Darmtrakt wegen der hydrophoben Eigenschaften nur mässig resorbiert. Die gleichzeitige Verabreichung eines Drug-Enhancer (z.B. Pfefferextrakt mit Piperin) kann die Resorptionsrate um ein Vielfaches erhöhen. Auch mit ringförmigen Dextrinen umhülltes Kurkumin kann die Bioverfügbarkeit wesentlich verbessern. Die tägliche Einnahme von Kurkuma-Zubereitungen ist unschädlich. Bis zur Erstellung des kompletten Sicherheitsprofils sollte Kurkuma aber nicht während Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

1. Zusammenfassung	Titelseite
2. Einleitung	1
3. Kurkurminoide wurden bei folgenden Krankheiten eingesetzt	1
4. Weniger Zivilisationskrankheiten in Indien im Vergleich zu den Industrieländern	1
5. Curry ist mehr als nur ein Gewürz	2
6. Anwendungsgebiete für Präparate aus der Gelbwurzel	2
7. Wieviel Kurkumapulver soll eingenommen werden?	2
8. EMA (European Medicines Agency)-Präparate	2
9. Duldbare tägliche Aufnahme von Kurkumin	3
10. Experimentell nachgewiesene Wirkungen	3 – 4
11. Wirkungen in Tiermodellen	5
12. Humanpharmakologische Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen	5 – 6
12.1. Magen-Darmtrakt-Wirkung	
12.2. Wirkung beim Wohlstandssyndrom	
12.3. Antikrebswirkung	
13. Klinische Studien an Patienten	6 – 8
13.1. Gallenblasenentzündung	
13.2. Reizdarm-Syndrom	
13.3. Magen-, Duodenalgeschwüre	
13.4. Fettstoffwechselstörung	
13.5. Diabetes mellitus	
13.6. Entzündliche Erkrankungen	8 – 9
13.6.1. Darm	
13.6.2. Bauchspeicheldrüse	
13.6.3. Auge	
13.6.4. Rheumatoide Arthritis	
13.6.5. Psoriasis	
13.7. Krebserkrankungen	9 – 11
13.7.1. Darm	
13.7.2. Mund	
13.7.3. Pankreas	
13.7.4. Brust	
13.7.5. Knochenmark	
13.7.6. Haut	
13.7.7. Einfluss auf die Nebenwirkungen unter Chemo- und Bestrahlungstherapie	
13.8. Erkrankungen mit Schmerzen	11 – 12
13.8.1. Degeneratives Rheuma	
13.8.2. Neuropathische Schmerzen	
13.8.3. Postoperative Schmerzen	
13.9. Andere Erkrankungen	12 – 13
13.9.1. Morbus Alzheimer	
13.9.2. Benigne Prostatahyperplasie	
13.9.3. Transplantationen	
13.9.4. β -Thalassämie	
13.9.5. AIDS	
13.9.6. Tuberkulose	
13.9.7. Vitiligo	
13.9.8. Helicobacterinfektion	
13.9.9. Chronische Arsenvergiftung	
14. Pharmakokinetik	14
15. Wechselwirkungen	15
16. Schwangerschaft und Stillperiode	15
17. Untersuchungen zur Sicherheit	15
18. Literatur	16 – 18

2. Einleitung

Die Gelbwurzel Kurkuma (*Kurkuma longa* L. (*Kurkuma domestica* Valetton)) aus der Familie der Ingwertgewächse, auch Chinesische Wurzel oder Gelber Ingwer genannt, wird nicht nur dem Indischen Curry als Gewürz beigegeben, sondern ist seit Tausenden von Jahren Bestandteil der traditionellen asiatischen und indischen Medizin. Das Gewürz kam im Mittelalter über die Seidenstrasse nach Europa. Erst seit Kurzem wird die Heilkraft von Kurkuma auch in Europa medizinisch genutzt. Dies vor allem dort, wo die europäische Medizin versagt. Mit Kurkuma gibt es Hoffnung. Kurkuma ist eine jahrhundertealte Medizin zur Behandlung von altersbedingten Krankheiten, denn der Wirkstoff schützt die Körperzellen vor Altersveränderungen. Kurkuma enthält bis zu 5% Kurkuminoide (standardisiert auf Kurkumin (Diferuloylmetan)) und ein ätherisches Öl (bis 6%), das hauptsächlich aus Zingiberen, Curcumol und Tumeron besteht. Der Kurkuma-Wirkstoff gehört zum Jungbrunnen der Natur, ist der Schlüssel zum Gesundbleiben.

3. Kurkuminoide wurden bei folgenden Krankheiten eingesetzt

Magen-Darm-Erkrankungen

- Verdauungsstörungen
- Gallenblasendysfunktion
- Reizdarm-Syndrom mit Verstopfung

Entzündliche Erkrankungen

- Morbus Crohn
- Colitis
- Ulzeröse Proktitis
- Gallenblasenentzündung
- Magen-Darm-Geschwüre
- Rheumatoide Arthritis
- Arthrose
- Entzündliche Pseudotumoren im Auge

Krebserkrankungen

- im Darm
- in der Bauchspeicheldrüse
- in der Brust
- in der Prostata
- Multiples Myelom
- in der Lunge
- im Kopf-Hals-Bereich

Hauterkrankungen

- Vitiligo
- Psoriasis

Neurodegenerative Erkrankungen

- Alzheimer Erkrankung
- Dejerine-Sottas-Syndrom

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Arteriosklerose
- Akutes Koronarsyndrom

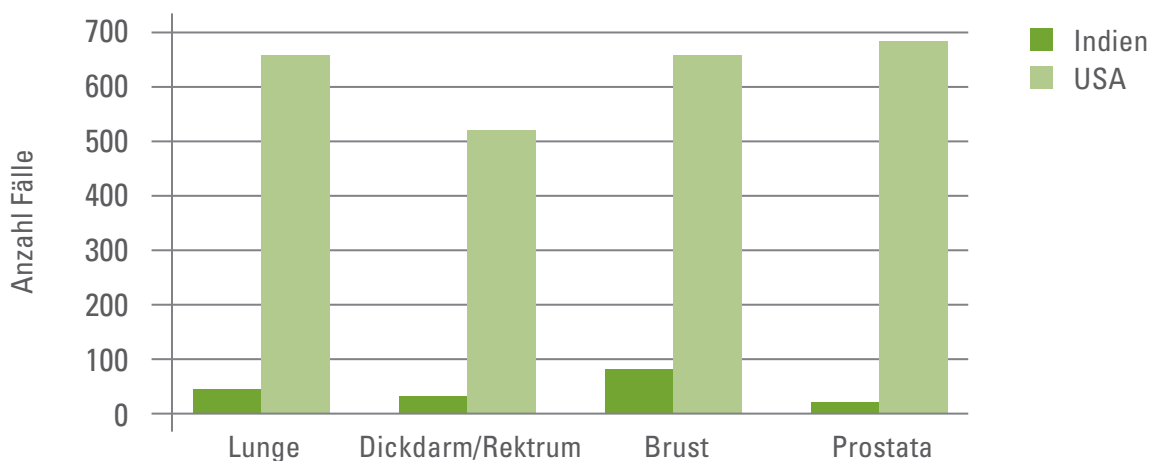
Metabolische Erkrankungen

- Diabetes
- Diabetische Nephropathie
- Diabetische Mikroangiopathie

4. Weniger Zivilisationskrankheiten in Indien im Vergleich zu den Industrieländern

Es besteht kein Zweifel daran, dass Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislaufkrankheiten und Krebserkrankungen in Indien seltener vorkommen, als in den westlichen Industrie-Nationen (Rastogi et al., 2008). Ursache hierfür ist die Lebensweise der Inder, die geringere Kalorienzufuhr, das Mehr an Bewegung, die höhere Zufuhr an Polyphenolen neben wenig Fleisch und Fett. Der Genuss der Gelbwurzel zusammen mit anderen Gewürzen, Gemüse und Obst sind eng mit der geringeren Sterblichkeit (Mortalität) verflochten (<http://de.globometer.com/todesfaelle.php>).

Krebshäufigkeit im Vergleich



Anzahl Fälle auf 1 Million Personen

(Quelle GLOBOGAN 2000: Krebshäufigkeit, Sterblichkeit und weltweite Prävalenz. Lyon, Frankreich: IARC Press, 2001)

5. Curry ist mehr als nur ein Gewürz

In der Curry-Gewürzmischung ist ausser Kurkuma auch schwarzer Pfeffer enthalten. Der Inhaltsstoff Piperin aus dem schwarzen Pfeffer erhöht die Resorption des Kurkuma-Wirkstoffs Kurkumin um das 2000-Fache. Denn Kurkumin ist fettlöslich und kann vom Verdauungsapparat nur sehr schlecht aufgenommen werden. Die jahrhundertealte Tradition, die Gelbwurzel mit schwarzem Pfeffer und anderem zu mischen, beruht auf der empirischen Beobachtung der besseren Wirksamkeit der Mixtur im Vergleich zu reinem Pulver aus der Gelbwurzel. Wer also vom Kurkumawirkstoff profitieren will, muss das Gelbwurzel-Pulver mit einer Prise schwarzen Pfeffers versehen, mit Krillöl oder Sacha-Inchi-Omega-Öl mischen und gut einspeicheln. Nur ein standardisiertes Kurkumapräparat erlaubt aber, die Wirkung des Wirkstoffs auf die Gesundheit genauer abzuschätzen.

Im Curry ist ausser Gelbwurzel immer Koriander, Kreuzkümmel und Bockshornklee enthalten und je nach Region auch Ingwerpulver, Knoblauchpulver, Fenchel, Zimt, Nelken, grüner oder schwarzer Kardamom, Senfkörner, Muskatnuss, Muskatblüte, Paprikapulver, Cayennepfeffer (entscheidend für die Schärfe des Curry) und Salz. Ein Standardrezept für Currypulver gibt es nicht, es kann im Einzelfall bis zu 36 Gewürze enthalten und wird individuell gemischt. Die gelbe Farbe aber stammt immer von der Gelbwurzel. Das fertige Currypulver wurde in Indien während der britischen Kolonialzeit kreiert.

6. Anwendungsgebiete für Präparate aus der Gelbwurzel

- Symptomatische Behandlung bei geringen Verdauungsstörungen und / oder Gallenblasendysfunktion
- Behandlung des Reizdarm-Syndroms, von Magen-Darmgeschwüren
- Krebserkrankungen im Darm, Mund und in der Prostata, aber auch in der Bauchspeicheldrüse, bei Haut- und Blutkrebs etc.
- entzündliche Erkrankungen im Darm, in den Gelenken (entzündliches und degeneratives Rheuma), dem Auge etc.
- Alzheimer-Demenz, Dyskinesien als Nebenwirkung von zentral wirksamen Medikamenten (Neuroleptika wie Haloperidol®), schwere Depressionen, Epilepsie und andere neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen
- Übergewicht und Folgeerkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes, Fettstoffwechselstörung, Herzkrankheiten
- lokal bei Hautkrankheiten

7. Wieviel Kurkumapulver soll eingenommen werden?

Gemäss der Monographie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird als Tagesdosis bis zu 3 g Kurkuma-Pulver aus dem getrockneten Wurzelstocks empfohlen. Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt. Kurkuma sollte nicht beim Vorliegen von Gallensteinen und bei Durchfällen angewendet werden.

8. EMA (European Medicines Agency)-Präparate

«Traditional Use»

C. longa Trockenextrakt (DEV 13-25:1; Ethanol 96%): 3 x 30 mg / Tag (maximal 5 x 30 mg) oder 2 x 81 mg pro Tag zur Behandlung dyspeptischer Beschwerden.

C. longa Trockenextrakt (DEV 5.5-6.5:1 Ethanol 50%) equivalent zu 10–15 mg Kurkuminoiden: 2 x 1 bis 2 x 2 Tabletten a 100 mg Extrakt zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Gallenfunktionsstörungen.

Soft Gelatine-Kapseln (DEV 13-25:1; Ethanol 96%): 3 x 13.5 mg pro Tag für die Verdauung

Liquid (DEV 5:1; Ethanol 70%): 10 ml pro Tag oder 5 ml in 60 ml gelöst dreimal täglich.

9. Duldbare tägliche Aufnahme von Kurkumin

Auf der Basis eines «No observed effect level» (NOEL) von 250 – 320 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors 100 wurde für Lebensmittel eine duldbare tägliche Aufnahme von bis zu 2 mg Kurkumin pro kg Körpergewicht pro Tag ermittelt.

Die EFSA (European Food Safety Authority) übernahm im Jahre 2010 diesen Wert. Die in den meisten klinischen Studien eingesetzten Kurkumindosen übertrafen diese gesetzlich verankerte Dosis für Lebensmittel.

10. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

Experimente, die ausserhalb eines lebenden Organismus durchgeführt wurden (in vitro), lassen verschiedene Wirkungen erkennen (EMA 2009, Hamaguchi et al., 2010, Ringmann et al., 2005).

- Stimulierung des Gallenfluss (Modell der isolierten perfundierten Rattenleber)
- krebshemmende Wirkung
- antientzündliche Wirkung (Hemmung der Zyklooxygenase, Lipoxigenase und proinflammatorischer Zytokine)
- knorpelprotektive Wirkung (Hemmung der Elastase, Hyaluronidase, Kollagenase, knorpel-destruierender Zytokine)
- antioxidative Wirkung (verschiedene Modelle)
- gerinnungshemmende Wirkung (multiple partielle Hemmung der Thrombozytenaggregation)
- antiproliferative Wirkung (verschiedene Modelle) und angiogene Wirkung (gegen die Gefässbildung gerichtet, dadurch krebshemmend)
- leberzellschützende Wirkung gegen Giftstoffe (Tacrin, Paracetamol)
- antimikrobielle Wirkung
- hemmende Wirkung auf die durch β -Amyloid ausgelöste Fibrillenaggregation, Entzündung, die β -Secretase und die Acetylcholinesterase in Nervenzellen
- antidepressive Wirkung (Neurotransmitterinteraktion, MAO-Hemmung)

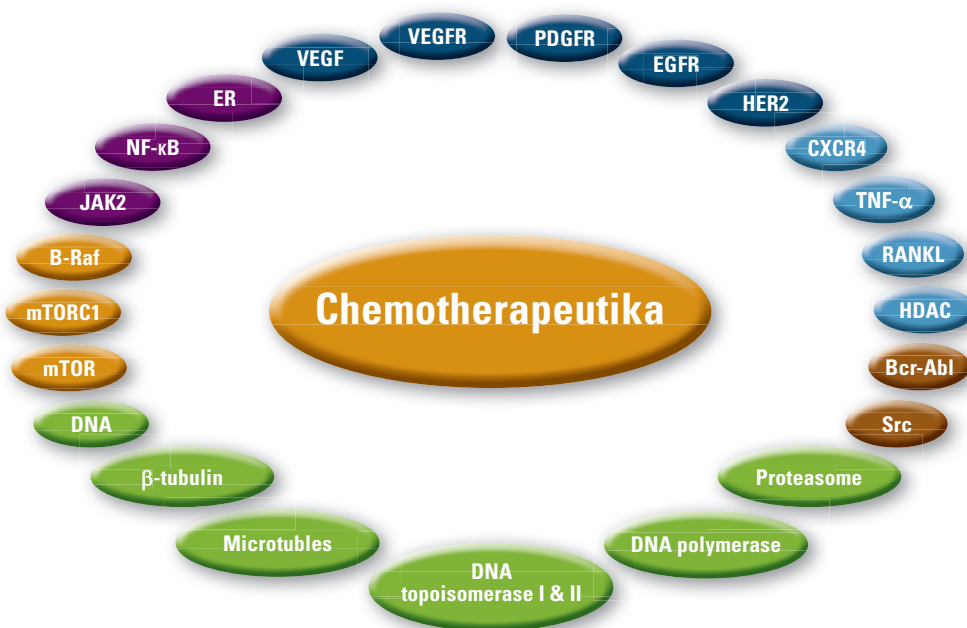
Die krebshemmende Wirkung wurde u.a. am Beispiel des Prostatakrebs untersucht. Der Kurkuma-Wirkstoff setzte in vitro die Ansprechbarkeit des Androgen- und des Epidermal Growth Factor-Rezeptors herab (Downregulierung), hemmte die Zellvermehrung, die Bildung proentzündlicher Botenstoffe und induzierte die Mechanismen, die zum Tod der Krebszellen führen (Teiten et al., 2010).

Bei Darmkrebs hemmte Kurkumin die Botenstoffe der Tumorinduktion und -proliferation wie die COX-2 Aktivität, die vermehrte Expression von Cyclin D1, der Metalloproteinasen (MMP-s), von NF- κ B, STAT und TNF- α und regulierte die Expression des p53 tumorhemmenden Gens.

Insgesamt moduliert Kurkumin bei der Zellentartung daher viele Zellsignale, z.B. entzündliche Biomarker, Wachstumsfaktoren, Proteinkinasen und -phosphatasen, verschiedene Transkriptionsfaktoren, verschiedene Onkoproteine und aktiviert ausserdem Tumor-Hemm-Gene und proapoptotische Prozesse (Hasima und Aggarwal, 2012).

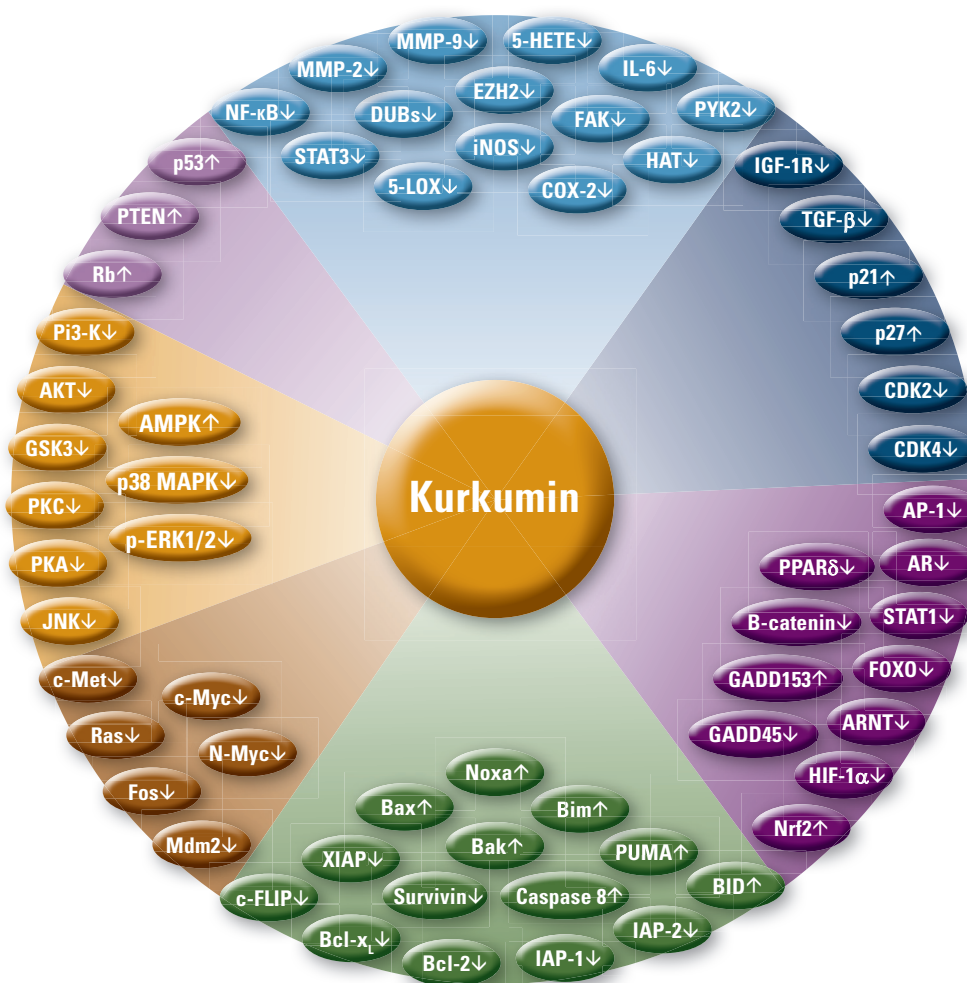
Beim Krebsleiden sind deshalb viele Proteine dysreguliert. Da synthetische Chemotherapeutika nur einen Weg innerhalb der Kaskade hemmen, kann nur eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika bei Resistenzentwicklung ausreichend schützen. Das Polyphenol Kurkumin besitzt multiple Angriffsorte, antikanzerogene, proapoptotische, antiangiogene, antimetastatische, immunmodulatorische und antioxidative Wirkungen (Hasima und Aggarwal, 2012).

**Mono-Angriffsorte der durch die FDA zugelassenen Chemotherapeutika
(modifiziert nach Hasima und Aggarwal, 2012)**



- Inflammatory biomarkers
- Growth factors
- Transcription factors
- Oncoproteins
- Protein kinases
- Cellular components
- Apoptotic genes
- Tumor suppressor gene

**Breitband-Angriffsorte von Kurkumin
(modifiziert nach Hasima und Aggarwal, 2012)**



11. Wirkungen in Tiermodellen

(ESCOPE 2003, Hamaguchi et al., 2010, Lee et al., 2013, Ringman et al., 2005, Samini et al., 2013, Zhang et al., 2013).

Die Kurkuminoide und das in der Gelbwurzel enthaltene ätherische Öl stimulierten bei Nagern den Gallenfluss. Die Ausscheidung der Gallensäuren wurde gehemmt und die Bilirubin- und Cholesterinausscheidung erhöht. Nach einer Injektion von Kurkumin in die Blutbahn war die Ausscheidung der Galle bei einem toxisch verursachten Gallenstau vermehrt. Der Wirkstoff erhöhte die antioxidative Kapazität der Leber, besserte toxisch (z.B. durch Alkohol, Aflatoxin) verursachte Leberschädigungen (sog. hepatoprotektive Wirkung) und senkte die Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride). Die antiinflammatorische Wirkung wurde in verschiedenen Tiermodellen gezeigt, ebenso die antidiabetogene Wirkung (Verbesserung der β -Zellfunktion, der Insulinresistenz sowie Verhinderung des β -Zelltods) und die antiatherogene Wirkung (z.B. Kaninchen unter fettreichem Futter). Dabei war ein Ethanolextrakt, der Kurkuminoide und Sesquiterpenoide (aus dem ätherischen Öl) enthielt stärker hypoglykämisch wirksam als Kurkuminoide oder Sesquiterpenoide per se. Durch eine Verminderung der Säureproduktion wirkte der Wirkstoff magenschützend, allerdings kann bei längerer Gabe die Magenschleimproduktion abnehmen, weshalb weitere Untersuchungen zur Wirkung des Kurkumawirkstoffs auf den Magen erforderlich sind. Bei Nagern und Hamstern hemmte der Wirkstoff das Krebswachstum bei verschiedenen experimentell erzeugten Karzinomen.

Kurkumin besitzt eine sensibilisierende Wirkung auf Tumoren gegenüber verschiedene Chemotherapeutika, z.B. Doxorubicin, 5-FU, Paclitaxel, Vincristin, Melphalan, Butyrate, Cisplatin, Celecoxib, Vinorelbin, Gemcitabin, Oxaliplatin, Etoposid, Sulfinosin, Thalidomid, und Bortezomib. Die Chemosensibilisierung wurde bei verschiedenen experimentell erzeugten Krebsleiden demonstriert: Brust, Colon, Pankreas, Magen, Leber, Blut, Lunge, Prostata, Blase, Zervix, Ovarien, Kopf und Hals, Gehirn und multiples Myelom, Leukämie und Lymphom. Auch wurde die Empfindlichkeit verschiedener Tumoren gegen die Bestrahlung erhöht (beim Gliom, Neuroblastom, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs, Prostatakrebs und Colonkrebs) (Goel und Aggarwal, 2010). Bei Ratten verminderte Kurkumin die durch Doxorubicin-(Adiamycin)-induzierte Leber- und Nierenschädigung (Mohamad et al., 2009).

Der Kurkuma-Wirkstoff besitzt auch eine partielle gerinnungshemmende Wirkung ex-vivo/in vitro und ausserdem eine wundheilungsfördernde Wirkung. In Tiermodellen zur Alzheimer-Demenz besserte Kurkumin die pathologischen Veränderungen im Gehirn und die kognitiven Defizite, wobei der Wirkungsmechanismus noch immer unklar ist. Fluoreszenzmikroskopisch bindet Kurkumin an die vermehrten Amyloidplaques im Gehirn genetisch veränderter Mäuse. Bei Ratten konnte durch den Wirkstoff die Stressreaktion gesenkt werden. Nach experimenteller Hirnschädigung besass Kurkumin eine neuroprotektive Wirkung. Der neurologische Status 2 Wochen nach der Hirnverletzung war im Vergleich zur Kontrolle signifikant gebessert.

12. Humanpharmakologische Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen

12.1. Magen-Darmtrakt-Wirkung

Nach einem Currygericht (0,5 g Kurkuma, 0,5 g spanische Pfefferschoten, 3 g Koriandersamen mit 5,48 mg Kurkumin, 162 mg Demethoxykurkumin, und 1,15 mg Bismethoxykurkumin pro Mahlzeit) wurde bei Versuchspersonen in der Ausatemluft eine höhere Wasserstoffkonzentration gemessen als bei Versuchspersonen, die ein Currygericht ohne Kurkuma gegessen hatten. Dies weist auf eine schnellere Darmpassage, da die Fermentierung im Colon stattfindet (Shimouchi et al., 2009).

Nach Einnahme von 20 mg Kurkumin konnte die gallenblasenkontrahierende Wirkung sonographisch nachgewiesen werden. Unerwünschte Wirkungen wurden dabei nicht beobachtet (Rasyid und Lelo, 1999). In einer weiteren Studie haben die Autoren gezeigt, dass die gallenblasenkontrahierende Wirkung dosisabhängig war: 40 mg Kurkumin reduzierten das Gallenblasenvolumen um 50%, 80 mg Kurkumin um 72% (Rasyid et al., 2002).

12.2. Wirkung beim Wohlstandssyndrom

Eine 7-tägige Einnahme von 0,5 g Kurkumin (98% rein) pro Tag senkte bei Probanden die Lipidperoxidase im Serum um 33% und das Gesamt-Cholesterin um 12%. Dabei stieg das HDL-Cholesterin um 39% an (Soni und Kuttan, 1992). Beim Vergleich der antioxidativen Kapazität im Blut nach 7-tägiger Einnahme von 0,5 g bzw. 6 g Kurkumin pro Tag (Vergleichssubstanz 200 I.U. Vitamin E) war im Sauerstoffradikalabsorptions-Assay nur eine geringe Erhöhung der antioxidativen Kapazität nach Einnahme beider Kurkumindosen nachweisbar, doch auch die niedrigere Kurkumindosis senkte bei den gesunden Versuchspersonen das Cholesterin und die Triglyceride im Serum im Gegensatz zum Vitamin E (Pungcharoenkul und Thongnongnua, 2011). Nach 45tägiger Einnahme eines wässrigen Extrakts entsprechend 20 mg Kurkumin war die antioxidative Kapazität im Blut signifikant erhöht (Ramirez-Bosca et al., 1995). Ein alkoholischer Kurkuma-Extrakt senkte das Verhältnis Apo B/Apo A (Ramirez-Bosca et al., 2000a) und das Fibrinogen im Plasma (Ramirez-Bosca et al., 2000b), was als Hinweis auf eine antiatherogene Wirkung interpretiert werden kann.

Bei 14 Personen wurde crossover nach Gabe von 6 g einer Kurkumazubereitung oder Placebo ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Kurkumazubereitung erhöhte den Insulinspiegel, ohne jedoch den Glukosespiegel zu beeinflussen (Wickenberg et al., 2010).

12.3. Antikrebswirkung

Raucher, die über 30 Tage eine Zubereitung aus Kurkuma entsprechend 1,5 g getrockneter Wurzel eingenommen hatten, schieden signifikant weniger mutagene Stoffe aus (Ames Test-Messung, Polasa et al., 1992).

Durch kolloidale Dispersion wurde der Kurkumawirkstoff in eine wasserlösliche Form gebracht, wodurch die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe etwa auf das 30fache anstieg. Die Zubereitung enthielt 10% Kurkumin, und 2% andere Kurkuminoide. Bei 4 jungen Männern war die Acetaldehydkonzentration im Blut nach Trinken von Alkohol 0,5 ml/kg und Einnahme von 30 mg dieser Kurkumazubereitung signifikant geringer als ohne Kurkumazusatz (n=3) (Sasaki et al., 2011).

13. Klinische Studien an Patienten

Die bis Ende 2013 veröffentlichten Studien sind in der Folge zusammengefasst. Unter ClinicalTrials.gov, einem Service des U.S. National Institutes of Health sind derzeit 99 Studienprotokolle gelistet. Nur wenige der Studien sind beendet und veröffentlicht. Bei den meisten der beendeten Studien sind die Ergebnisse, die zur Evidenz der Wirksamkeit der genannten Indikationen beitragen könnten, nicht verfügbar. Manche Studien könnten auf weitere Indikationen hinweisen wie atopisches Asthma, Schizophrenie etc. Trotz der insgesamt vielen Studien ist die Evidenzlage zu allen Indikationen nicht gesichert.

13.1. Gallenblasenentzündung

Das erste Zitat in einer medizinischen Zeitschrift stammt aus dem Jahr 1937. Oppenheimer verabreichte 65 Patienten mit chronischer Gallenblasenentzündung 100 bis 250 mg einer Curcuminoidzubereitung über 3 Wochen. Fast alle Patienten wurden beschwerdefrei und blieben nachfolgend beschwerdefrei.

Eine Kurkumadosis entsprechend 3,2 bis 4 g getrockneter Wurzel stimulierte bei Patienten mit einem Zwölffingerdarmgeschwür oder einer Gallenblasenentzündung die Gallensekretion auf das Doppelte (Kalk und Niessen, 1939).

13.2. Reizdarm-Syndrom

In eine hinweisgebende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurden 116 Patienten mit Reizdarmbeschwerden einbezogen. Die Behandlung über 7 Tage erfolgte mit 4 x 2 Kapseln pro Tag Placebo (N=41), einer aktiven Kontrolle (N=36) und 2000 mg Kurkuma-Pulver aus getrockneter Wurzel (N=39). Die Besserung unter den aktiven Behandlungen war statistisch signifikant und klinisch relevant (Thamlikitkul et al., 1989).

In einer randomisierten, unkontrollierten, einfachblinden Studie, in die 207 Patienten mit einem Reizdarm-Syndrom eingeschlossen wurden, waren die Beschwerden und die krankheitsspezifische Lebensqualität unter einer Kurkumabehandlung (72 bzw. 144 mg Extrakt, keine Angaben zu DEV, Lösungsmittel und Kurkumingehalt) um 41 bzw. 57% gebessert, ohne dass ein Bezug zur verabreichten Dosis erkennbar war (Bundy et al., 2004). Da ein Placebo-Arm nicht mitgeführt wurde, kann keine Aussage zur Wirkgrösse

der Kurkumazubereitung gemacht werden. In zwei unkontrollierten, offenen Studien erhielten insgesamt 661 Patienten mit Reizdarm-Syndrom 162 mg Kurkuma-Extrakt (DEV 13-25:1, Auszugsmittel 96% Ethanol, Dosis entsprechend etwa 2,8 g Droge) über bis zu 12 Wochen. Die Beschwerden besserten sich unter der Therapie. Wie hoch der Verum- bzw. der Placeboeffekt war, lässt sich nicht abschätzen.

13.3. Magen-, Duodenalgeschwüre

Nach Gabe von 750 mg Gelbwurzel pro Tag über 12 Wochen waren endoskopisch 71% der Patienten geschwürfrei im Vergleich zu 94% unter Einnahme eines Antazidums (Aluminium- und Magnesiumhydroxid, Kositchaiwat et al., 1993). In einer anderen Studie erhielten die Patienten 3 g Kurkumin/Tag. Nach 4 Wochen war die Hälfte der Magen- und Duodenalgeschwüre abgeheilt (Prucksunand et al., 2001). Bei 130 Patienten mit Duodenalgeschwüren war jedoch die tägliche Einnahme von 6 g einer Kurkuma-Zubereitung über 8 Wochen der Einnahme des Placebos nicht überlegen (Van Dau et al., 1998).

13.4. Fettstoffwechselstörung

Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung (N=32) erhielten in einer randomisierten und doppelblinden Cross-Over-Studie entweder 1 g Kurkuminoide pro Tag (eine Curcumin C3 Complex Kapsel enthielt 500 mg Kurkuminoide plus 5 mg Extrakt aus schwarzem oder langem Pfeffer (95% Piperin) oder Placebo (Kapseln mit 5 mg Pfefferextrakt) über 30 Tage (Wash-Out-Periode 2 Wochen). Die anthropometrischen Parameter wie Gewicht, BMI, Bauch-, Hüft- und Armumfang sowie das Körperfett blieben von der Einnahme der Kurkumazubereitung unbeeinflusst. Lediglich der Serum-Triglyceridspiegel hatte abgenommen, nicht aber das Cholesterin (Gesamt, LDL, HDL) und das hCRP (Mohammadi et al., 2013). Auch bei Senioren wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie keine Beeinflussung der Triglycerid- und Cholesterinwerte im Blut beobachtet, weder nach 6-monatiger Einnahme von 1 g Kurkumin/Tag noch von 4 g Kurkumin pro Tag, obwohl eine Wirkung zur resorbierten Kurkuminmenge deutlich erkennbar war (Baum et al., 2007). Diskutiert werden kann, ob der Piperinzusatz von 5 mg zu gering war. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (N=75) erhielten randomisiert und doppelblind entweder Kurkumin 45 mg, 90 mg oder 180 mg pro Tag oder Placebo über 2 Monate. Es zeigte sich ein Trend, dass geringere Kurkumindosen das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin senkten (Alwi et al., 2008). Um zu prüfen, ob die Einnahme von Kurkuminoiden einen Myokardinfarkt nach koronaren Bypass-Operationen verhindern können, erhielten 121 Patienten 3 Tage vor der Bypass-Operation bis 5 Tage nach der Operation entweder 4 mg Kurkuminoide pro Tag oder ein Placebo. Hauptzielkriterium war das Auftreten eines Herzinfarkts. Unter der Kurkumabehandlung sank die Herzinfarktinzidenz von 30% (Placebogruppe) auf 13% (Kurkumagruppe). Im Einklang damit waren postoperativ unter der Kurkumabehandlung die Serumkonzentrationen von entzündlichen und oxidativen Stress-Markern geringer als unter der Placebobehandlung (Wongcharoen).

Ein systematisches Review zur blutfettsenkenden Wirkung (Sahebkar, 2013) kommt zu folgendem Schluss: Aufgrund der Hinweise aus experimentellen und klinischen Studien zur herzschtzenden und blutfettsenkenden Wirkung von Zubereitungen aus Kurkuma wurden 5 geeignete Studien mit 10 Behandlungsarmen in die Auswertung eingeschlossen: 133 Patienten mit zum Teil hohen Blutfetten oder Gesunde erhielten unterschiedliche Curcumoiddosen (45 mg bis 6000 mg pro Tag), 90 Patienten eine Kontrollbehandlung. Die Dauer der Behandlung variierte zwischen 7 Tagen und 6 Monaten, 4 Studien hatten einen 2 Monats-Endpunkt. Doch fand sich eine blutfettsenkende Wirkung nur in der Studie, bei der Kurkuma-Extrakt mit dem Drug-Enhancer Piperin verabreicht wurde. Die gemeinsame Auswertung der Daten konnte die blutfettsenkende Wirkung der Kurkumapräparate nicht belegen, auch nicht bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Diskutiert wurde, ob dies daran lag, dass der Fettstoffwechsel beim Menschen von dem der untersuchten Tierspezies differiert oder ob das einbezogene Patientgut zu heterogen war. Deshalb sind weitere Studien vor allem bei Patienten mit erhöhten Blutfettwerten erforderlich, die längere Behandlungszeiten und Kurkuminoidpräparate mit Drug-Enhancern berücksichtigen sollten.

13.5. Diabetes mellitus

Der erste Einsatz einer Kurkumazubereitung zur Senkung des Blutzuckers datiert aus dem Jahr 1972 (Srinivasan et al., 1972). Bei einem insulinpflichtigen Diabetiker normalisierte sich unter Einnahme von 5 g Kurkumapulver die diabetogene Stoffwechsellaage und war auch nach 3 Monaten immer noch im Normbereich.

In eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie wurden 72 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II einbezogen. Sie erhielten über 8 Wochen entweder 0,6 g Kurkumin C3 (Kurkumin, Demethoxykurkumin, Bisdemethoxykurkumin) pro Tag, 10 mg Atorvastatin oder Plazebo. Unter der Kurkumabehandlung besserte sich die Endothelfunktion wie unter der Behandlung mit dem Statin (Usharani et al., 2008). Patienten mit geringer diabetogener Stoffwechsellaage (Prädiabetes) und erhöhten Adiponectinkonzentrationen im Serum erhielten über 9 Monate entweder 250 mg Kurkumaeextrakt / Tag oder Plazebo. Unter der Kurkumabehandlung besserte sich die diabetogene Stoffwechsellaage und die β -Zellfunktion (Chuengsamarn et al., 2012).

Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie (N=25) erhielten offen und kontrolliert über 4 Wochen entweder 1 g des Kurkumin-Sojalecithin-Präparat Meriva® (entsprechend 200 mg Kurkumin / Tag in Kombination mit Sojalecithin) oder eine konventionelle Therapie (N=25). Unter der Kurkumabehandlung besserte sich der Blutfluss in den Füßen mehr als in der Kontrollgruppe und die Beinödeme waren geringer (Appendino et al., 2011).

Bei 38 Diabetikern (Dauer der Diabetes-Erkrankung mindestens 5 Jahre) mit nachgewiesener Retino- und Mikroangiopathie wurden zusätzlich zur konventionellen Therapie über 4 Wochen 2 Tabletten à 500 mg Meriva® verabreicht (entsprechend 200 mg Kurkumin / Tag in Kombination mit Sojalecithin). Eine vergleichbare Patientengruppe (N=39) erhielt nur die Standardtherapie. Nach einem Monat waren die klinischen Zeichen der Mikroangiopathie gemessen an der venoarteriellen Gefäßreaktion und der Abnahme der peripheren Ödeme in der Kurkumagruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich gebessert. Mittels hochauflösendem Duplex Scan konnte die Abnahme des Augenhintergrundödems (Steigerwalt's Skala) objektiviert werden. Die Abnahme des Retinaödems (Snellen Skala) ging mit einer Besserung der Sehfähigkeit einher. In der Kontrollgruppe blieben die Befunde unverändert (Steigerwalt et al., 2012).

13.6. Entzündliche Erkrankungen

13.6.1. Darm

Kindern und Erwachsenen mit M. Crohn wurden Darmbiopsien entnommen und mit Curcumin inkubiert. Die Expression proinflammatorischer Zytokine wurde dosisabhängig gehemmt (Epstein et al., 2010). Kinder mit einem Pediatric Crohn's Disease Activity Index Score unter 30 oder einem Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index Score unter 34 erhielten in einer Dosis-Findungsstudie für 3 Wochen 1 g Kurkumin pro Tag zusätzlich zur Standardtherapie. Nach jeweils 3 Wochen wurde die Dosis verdoppelt, auf 2 g bzw. 4 g Kurkumin/Tag. Bei 3 Kindern besserten sich die Beschwerden gemessen an den krankheitsspezifischen Messinstrumenten. 2 Kinder klagten über Blähbauch. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu klären, ob eine Comedikation mit Kurkumin bei Kindern zum Heilungsverlauf der entzündlichen Darmerkrankungen beiträgt (Suskind et al., 2013). Bei 5 erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa (ulzeröse Proktitis, Proktosigmoiditis) besserte sich der entzündliche Schub im Verlauf von 2 Monaten unter der Behandlung mit 1100 mg Kurkumin pro Tag (1. Monat), 1650 mg Curcumin pro Tag (2. Monat), ebenso bei 5 Patienten mit Morbus Crohn unter der Behandlung von 1080 mg Curcumin pro Tag (1. Monat), 1440 mg Kurkumin pro Tag (2. Monat) (Holt et al., 2005). In einer explorativen randomisierten Doppelblindstudie an 89 Patienten mit Colitis ulcerosa waren der klinische und der endoskopische Aktivitätsindex unter 2 g Kurkumin pro Tag zusätzlich zur Sulfasalazinbehandlung geringer als wenn Plazebo anstelle von Kurkumin verabreicht wurde (Hanai et al., 2006). Auch Kurkumin-Einläufe zusätzlich zur oralen Gabe von 5-ASA zeigten bei 45 Patienten mit geringer bis mässiger Colitis ulcerosa (unter 25 cm Ausbreitung im Darm) einen bessernden Effekt im Vergleich zu Plazebo-Einläufen. Doch war die Anzahl der akuten Colitis-Exazerbationen nicht geringer (Singla et al., 2013). Lahiff und Mitarbeitern beobachteten bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa unter Einnahme von 500 mg Kurkumin zusätzlich zu Prednisolon eine Remission der Erkrankung. Ein systematisches Review zur Remissionsbehandlung der Colitis ulcerosa (Kumar et al., 2012) kommt zu folgendem Schluss: In das Review konnte nur die Studie von Hannai et al. (2006) einbezogen werden, weshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unklar ist, wie wirksam Kurkumin zur Prävention colitischer Schübe ist.

13.6.2. Bauchspeicheldrüse

Bei 20 Patienten mit tropischer Pankreatitis besserten sich die Biomarker der Entzündung unter der Behandlung einer Kurkumin-Drug Enhancer-Kombination (0,5 g Kurkumin und 5 mg Piperidin pro Tag, Durgaprasad et al., 2005).

13.6.3. Auge

Acht Patienten mit einem idiopathischen entzündlichen Pseudotumor im Auge erhielten über 6 bis 22 Monate eine Kurkumazubereitung mit 1,05 g Kurkumin pro Tag. Fünf der Patienten beendeten die Studie, 4 waren in Remission und bei einem Patienten hatte sich die Schwellung zurückgebildet, es bestand nur noch eine Bewegungsstörung der Augen (Lal et al., 2000). Patienten mit chronischer Uveitis erhielten in unkontrollierten Studien über 3 Monate 1,125 g Kurkumin pro Tag (n=53, Lal et al., 1999) bzw. 1,2 g Kurkumin mit Soja-Phosphatidylcholin pro Tag (n=122, Allegri et al., 2010). Die Beschwerden besserten sich unter der Therapie, doch kann die Wirkgrösse nicht abgeschätzt werden.

13.6.4. Rheumatoide Arthritis

In einer Studie aus dem Jahr 1980 wurden 18 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit 1,2 g Kurkumin pro Tag behandelt. Das Ergebnis zeigte einen Trend zur Besserung der Beschwerden (Deodhar et al., 1980). In einer randomisierten einfachblinden dreiarmigen Pilotstudie waren bei 45 Patienten die rheumatoiden Arthritisbeschwerden unter 0,5 g Kurkumin pro Tag (N=9) nach 8 Wochen mehr gebessert als unter 50 mg Diclofenac pro Tag (N=9), am besten schnitt die Behandlung mit der Kombination aus Kurkumin mit Diclofenac (N=9) ab (Chandran et al., 2012).

Patienten mit einer therapieresistenten Lupusnephritis (n=24) schieden unter einer Kurkumabehandlung (1500 mg pro Tag mit 66 mg Kurkumin) weniger Eiweiss aus als Patienten, die ein Placebo erhielten (Kha-jehdehi et al., 2012).

13.6.5. Psoriasis

In einer offenen Studie wurden 12 Patienten mit Psoriasis über 12 Wochen mit 4,5 g Kurkuminoid C3-Komplex behandelt (equivalent zu 900 mg Kurkumin). Die Intention-to-Treat-Auswertung konnte keinen Wirksamkeitstrend erkennen (Kurd et al., 2008). Bei 10 Patienten mit Psoriasis linderte eine 1%ige Curcumincreme die Floridität der Entzündung durch Hemmung der ATP- Phosphorylase b Phosphotransferase ebenso wie ein Vitamin D3-Analogon. Klinische, histologische und immunhistologische Parameter besserten sich unter der Therapie (Heng et al., 2000).

13.7. Krebserkrankungen

13.7.1. Darm

Zwölf Patienten mit einem Colocarzinom erhielten präoperativ über 7 Tage einen Kurkumaextrakt standardisiert auf 0,45 bis 3,6 g Curcumin pro Tag. Im Blut wurden nur Spuren des Wirkstoffs entdeckt, im normalen Darmgewebe wie im Tumorgewebe konnte sowohl der Wirkstoff wie auch seine Abbauprodukte nachgewiesen werden. Die molekularen Veränderungen im Gewebe wiesen auf eine antikanzerogene Wirkung des Kurkuma-Wirkstoffs hin (Garcea et al., 2005). Von 28 Patienten mit einem Colocarzinom haben 26 mit der Einnahme von 2,35 g Kurkumin pro Tag (Kurkumin C3-Komplex mit 5 mg Piperin) begonnen und 24 Patienten die 14-tägige Einnahme beendet. Bei 23 Patienten konnten endoskopisch Darmbiopsien sowie Blutproben entnommen werden. Auch diese Untersuchung bestätigte, dass sich pharmakologisch wirksame Mengen des Wirkstoffs in der Darmschleimhaut anreichern und dass das Kurkumapräparat gut vertragen wurde. Nur bei 6 Patienten traten geringe gastrointestinale Beschwerden auf (Irving et al. 2013).

Je 15 Patienten mit therapieresistentem Darmkrebs erhielten bis zu 3 (5 Patienten) bzw. 4 (2 Patienten) Monate Kurkumaextrakt (440 mg = 2 Kapseln pro Tag), dann ansteigend bis zur Maximaldosis von 2200 mg (10 Kapseln pro Tag) entsprechend 36–180 mg Kurkuminoiden pro Tag (pro Kapsel: 18 mg Kurkumin und 2 mg Desmethoxykurkumin in 200 mg ätherischem Kurkumaöl (hauptsächliche Bestandteile Tumeron, Atlanton, und Zingiberen)). Der Extrakt wurde gut vertragen und nahezu unverändert ausgeschieden (Sharma et al., 2001). In einer weiteren Studie verabreichten die Autoren bis zu 8 Kapseln a 500 mg einer Kurkumazubereitung mit 450 mg Kurkumin, 40 mg Desmethoxykurkumin und 10 mg Bidesmethoxykurkumin (maximal 3,6 g Kurkumin pro Tag) über 4 Monate und empfahlen diese Dosis zur Karzinombehandlung

bei einer Krebslokalisation ausserhalb des Magen-Darmtrakts. Unter der Einnahme dieser Kurkumazubereitung kam es lediglich gelegentlich zu Durchfällen. Die Wirksamkeit der Behandlung zeigte sich an der verringerten Produktion des Entzündungsparameters Prostaglandin E2 in den Leukozyten der Patienten ex vivo in vitro (Sharma et al., 2004). Auf eine Antikrebswirkung der Kurkumabehandlung wies auch eine Studie hin, die 126 Patienten einbezogen hatte (He et al., 2011). Unter der Behandlung mit 1,08 g Kurkumin pro Tag kam es ausserdem zur Gewichtszunahme der Patienten. Bei Patienten mit Colonpolypen nahmen unter einer 6-monatigen Einnahme von 0,48 g Kurkumin pro Tag (zusammen mit 20 mg Quercetin als Drug-Enhancer) die Anzahl und die Grösse der Polypen ab (Cruz-Correa et al., 2006). Bei 44 Rauchern mit acht und mehr aberrierenden Kryptenherden wurde nach Einnahme von 4 g Kurkumin pro Tag (nicht aber 2 g pro Tag) über 30 Tage eine Reduktion der aberrierenden Krypten beobachtet (Carroll et al., 2011).

13.7.2. Mund

In einer vergleichenden Untersuchung kauten 50 Patienten mit oralen Mundschleimhautveränderungen (25 mit Leukoplakien oder submukösen Fibrosen, 25 mit Lichen planus) und 25 gesunde Freiwillige über 7 Tage bzw. bis zum Abheilen der Läsionen eine Kurkumazubereitung (1g/Tag, 900 mg Kurkumin, 80 mg Desmethoxykurkumin, 20 mg Bismethoxykurkumin). Die Veränderungen im Profil der Biomarker im Serum wiesen auf eine Antikrebswirkung der Kurkumazubereitung hin (Rai et al., 2010). In einer Studie an 21 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich, 39 Patienten mit Karies und 5 Kontrollpersonen konnte gezeigt werden, dass nach Kauen von Tabletten mit 1000 mg Kurkumin im Speichel die Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen abgenommen hatte (Kim et al., 2011). Bei Patienten mit submukösen Fibrosen nahmen im Abstrich unter einer 3-monatigen Behandlung mit 3 g alkoholischem Kurkumaeextrakt, 3 g Extrakt plus 600 mg Kurkumaöl oder 3 g Extrakt plus 600 mg Kurkumaoleoresin die Anzahl der Schleimhautzellen mit Mikronuclei und im Blut die Anzahl der Lymphozyten mit Mikronuclei ab. Im Schleimhautabstrich war die Wirkung des Kurkumaoleoresins stärker als die des Extrakts und des Kurkumaöls (Hastak et al., 1997). In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 7 Wochen fand sich kein Hinweis darauf, dass 2 g Curcumide pro Tag eine abheilende Wirkung auf die Lichen planus-Läsionen im Mund gehabt hätten (Chainani-Wu et al., 2007), während 6 g Kurkumin pro Tag schon nach 2 Wochen eine Besserung des Erythems und der Ulzera erkennen liessen (Chainani-Wu et al., 2012).

13.7.3. Pankreas

In 3 offenen Studien bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde bei je 17 bis 25 Patienten 8 g Kurkumin pro Tag verabreicht. Diese hohe Kurkumindosis wurde vom Magen-Darmtrakt nicht immer gut ertragen. Insgesamt wurde aber die Wirkung auf das Karzinomleiden als günstig eingestuft (Dhillon et al., 2008, Epelbaum et al., 2010, Kanai et al., 2011).

Von 20 Patienten mit einem Bauchspeicheldrüsenkarzinom und Resistenz gegenüber dem Zytostatikum Gemcitabin lebten 5 Patienten unter zusätzlicher Gabe des Kurkuma-Wirkstoffs Curcuminolide noch nach einem Jahr. Die tägliche Einnahme von 8 g Kurkumazubereitung pro Tag wurde mehr (Kanai et al., 2011) oder weniger (Epelbaum et al., 2010) gut vertragen. Eine höhere Dosis war wegen der Anzahl der zu schluckenden 1 g-Kapseln nicht möglich. Die Kapseln enthielten 900 mg Kurkumin, 80 mg Desmethoxykurkumin und 20 mg Bisdesmethoxykurkumin (Dhillon et al., 2008) und zeigten trotz der geringen Resorption des Wirkstoffs im Zeitraum bis zu 18 Monaten laborchemische Veränderungen im Blut, die als günstig im Sinne einer Antikrebswirkung eingestuft werden können (Dhillon et al., 2008).

13.7.4. Brust

Bei 14 Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs wurden die von 0,5 g pro Tag ansteigend bis zu 6 g pro Tag verabreichten Kurkuma-Dosen gut vertragen, während bei 8 g pro Tag unerwünschte Wirkungen auftraten (Bayet-Robert et al., 2010). Eine Bestrahlungstherapie unter 6 g Kurkumazubereitung pro Tag wurde von den mit Chemotherapeutika behandelten Brustkrebspatientinnen besser vertragen als von Patientinnen, die ein Plazebo erhalten hatten. Dies reflektierte sich in der Abnahme strahlenbedingter Hautentzündungen (Ryan et al., 2013).

13.7.5. Knochenmark

26 Patienten mit einem multiplen Myelom erhielten über 3 Monate im Cross-over-Design (2:1) entweder 4 g Kurkumin pro Tag oder Plazebo. Bei Patienten mit hohen Paraproteinausgangswerten kam es zur Besserung des Blutbefunds (Golombick et al., 2009). Von 19 Patienten mit monoclonaler Gammopathie unbekannter Ursache und 17 Patienten mit multipltem Myelom beendeten 25 Patienten die randomisierte doppelblinde Crossoverstudie über 3 Monate mit 4 g Kurkumin pro Tag und 18 Patienten das anschliessende Follow-up mit 8 g Kurkumin pro Tag. Unter der Kurkuminbehandlung nahmen das «free light-chain ratio» ab, ebenso die Differenz zwischen «clonal» oder «nonclonal light-chain» und involvierten «free light-chain». Ein Marker der Knochenresorption (uDPYD) nahm nur im Kurkuma-Arm ab, nicht im Plazebo-Arm und ebenso der Serum-Kreatininspiegel. Dies könnte darauf hinweisen, dass Kurkuma den Krankheitsverlauf bei den Patienten verlangsamt (Golombick et al., 2012).

13.7.6. Haut

Bei 62 Patienten mit Hautkrebsläsionen besserte ein oral verabreichter Alkoholextrakt wie eine topische Zubereitung aus Kurkuma das Beschwerdebild. Der unangenehme Geruch verschwand bei 90% der Patienten, der Juckreiz bei fast allen. Bei etwa 10% der Patienten nahm die Grösse der Hautläsionen ab. Nur bei einem Patienten traten Nebenwirkungen auf (vermutlich allergisch-bedingter Juckreiz) (Kuttan et al., 1987).

13.7.7. Einfluss auf die Nebenwirkungen unter Chemo- und Bestrahlungstherapie

Um den Einfluss von Kurkuma auf die Nebenwirkungen unter Chemo- bzw. Bestrahlungstherapie zu untersuchen, erhielten je 80 Patienten entweder dreimal täglich 500 mg Meriva (Kombination aus 100 mg Kurkuminoiden (Verhältnis Kurkumin : Demethoxykurkumin : Bisdemethoxykurkumin 33 : 8 : 1), 200 mg Sojalecithin und 200 mg Cellulose) oder ein Scheinmedikament zusätzlich zur üblichen Standard-Krebstherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Colon- oder Rektumkarzinom (34%), Leber oder Nierenkarzinom (12%), Magenkrebs (11%), Lungenkrebs (23%), Krebs in den weiblichen Genitalien einschliesslich der Ovarien (11%) oder Blutkrebs (9%). Die Studie dauerte 4 Monate und begann unmittelbar nach dem 1. Zyklus der Chemo- oder Bestrahlungstherapie (4–16 Wochen nach der Tumorresektion). Die Kurkuma-Kombination wurde mindestens über 2 Monate eingenommen. Hauptzielkriterium waren die subjektiven Angaben der Patienten zu üblichen Nebenwirkungen wie Durchfall / Verstopfung, Übelkeit / Erbrechen, Appetitlosigkeit, Vergesslichkeit, Leukopenie / Thrombozytopenie etc. sowie Organschädigungen (Herz, Leber, Nieren, Ohren). Die Besserung der Nebenwirkungen unter der Kurkuma-Kombination ist ein konkreter Hinweis auf die empirisch beobachtete Besserung der Beschwerden unter Einnahme von Kurkumapräparaten. Dies muss nun in einer Studie mit einem beweisenden Studiendesign belegt werden (Belcaro et al., in press).

In einer Dosis-Findungsstudie wurde gezeigt, dass bei Carcinompatienten mit verschiedenen Tumoren die Einnahme von 0,5 bis 8 g Kurkuminoiden pro Tag über 3 Monate nicht von unerwünschten Wirkungen begleitet war, während eine Dosis von 12 g pro Tag aber vom Darm nicht mehr gut vertragen wurde. Maximale Kurkuminspiegel im Blut wurden etwa 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Während der 3-monatigen Einnahme der Kurkumazubereitungen konnte Kurkumin im Urin nicht nachgewiesen werden (Cheng et al., 2001).

13.8. Erkrankungen mit Schmerzen

13.8.1. Degeneratives Rheuma

Die Kurkumin-Sojalecithin-Kombination wurde in 2 offenen Studien bei Patienten mit degenerativen rheumatischen Beschwerden untersucht. Die 500 mg-Tabletten enthielten 20% Kurkuminoide (75% Kurkumin, 15% Demethoxykurkumin, 10% Bisdemethoxykurkumin), 40% Phosphatidylcholin und 40% Cellulose. In einer Studie erhielten 50 Patienten 0,2 g Kurkumin/Tag über 3 Monate (Belcaro et al., 2010a) und in der anderen 100 Patienten über 8 Monate entweder 0,4 g Kurkumin/Tag zusätzlich zur konventionellen Therapie oder ausschliesslich konventionelle Therapie (Belcaro et al., 2010b). Die Beschwerden besserten sich unter dem Kurkumazusatz mehr als unter alleiniger konventioneller Therapie, so der WOMAC-Index, die beschwerdefreie Gehstrecke und die Entzündungsparameter im Blut (Belcaro et al., 2010b). In einer vergleichenden Studie erhielten Patienten mit primärer Kniearthrose über 6 Wochen randomisiert entweder 2 g Kurkumaextrakt (Spezies *domestica*, Lösungsmittel Alkohol, das Kurkumaöl wurde entfernt) (N=52) oder 800 mg Ibuprofen (N=55) pro Tag. Der Kurkumaextrakt war der Ibuprofenwirkung nicht unterlegen

(Kuptniratsaikul et al., 2009). In einer randomisierten hinweisgebenden Doppelblindstudie waren die klinischen Beschwerden unter der Kombination von 1 g Kurkumin pro Tag plus 75 mg Diclofenac besser als unter alleiniger Einnahme von 75 mg Diclofenac (Pinsornsak et al., 2012).

In eine Pilotstudie wurden 15 Patienten (3 mit degenerativen rheumatischen Beschwerden in der Schulter oder im Knie, 6 mit Neuralgien oder Rückenschmerzen, 3 mit chronischen Kopfschmerzen, 2 mit Muskelschmerzen und einer mit Zahnschmerzen) einbezogen. Im erste Zyklus erhielten die Patienten zur Therapie ihrer Schmerzen 3 Behälter (Gruppe A Nimesulid 100 mg (1 Tablette), Gruppe B Paracetamol 500 mg (2 Tabletten), Gruppe C die Kurkumazubereitung Meriva® mit 20% Kurkumin, 40% Phosphatidylcholine und 40% Cellulose (3 Tabletten), ohne dass die Patienten wussten, was sich in den Behältern befand. Die Auswaschphase zwischen den Behandlungen betrug 48 Stunden. Im zweiten Zyklus erhielten die Patienten statt des Behälters C einen Behälter D mit 4 Tabletten Meriva®. Den Patienten war es nach 8 Stunden erlaubt, bei Schmerzen eine zweite Dosis zu nehmen. Nach Einnahme der Kurkumazubereitung dauerte es länger bis zum Eintritt der Analgesie als nach Einnahme der konventionellen Schmerzmittel. Die Dosis von 2 g Kurkumin war der Einnahme von 1,5 g überlegen, doch hielt die Analgesie im Mittel nur 4 Stunden an und die Einnahme einer zweiten Dosis war erforderlich. Die Autoren vermuteten, dass aufgrund der Zytokininteraktion von Kurkumin eine längerfristige Kurkuma-Einnahme zur Schmerzlinderung akuter Schmerzen beitragen könnte (Di Pierro et al., 2013a).

13.8.2. Neuropathische Schmerzen

In einer weiteren Studie schlossen die Autoren 141 Patienten mit neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Bandscheibenprotrusion, einer Lumbalstenose oder eines Carpaltunnelsyndroms ein. Die Patienten erhielten offen, randomisiert und kontrolliert entweder 800 mg/Tag Kurkumin-Phytosom plus 4 mg Piperin (Drug-Enhancer) zusätzlich zu Liponsäure oder nur Liponsäure zusätzlich zu 800 mg Dexibuprofen pro Tag. Die Kontrollgruppe erhielt nur Dexibuprofen. Der Liponsäurezusatz zum Dexibuprofen zeigte keine Wirksamkeit, im Gegensatz zum Kurkumin-Piperinzusatz (Di Pierro et al., 2013b). Doch muss die Überlegenheit der Dexibuprofen-Kurkuminoid-Piperin-Kombination jetzt in einer definitiven Studie bewiesen werden.

Ein 15jähriges Mädchen, das an der angeborenen motorischen und sensiblen Neuropathie «Dejerine-Sottas-Krankheit» litt, erhielt zunächst über 4 Monate 50 mg Kurkumin/kg/Tag und im Anschluss 75 mg Kurkumin/kg/Tag über weitere 8 Monate. Die Kurkuminmedikation wurde gut vertragen, ob allerdings diese Behandlung eine Wirkung auf das Krankheitsbild hatte, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten (Burns et al., 2009).

13.8.3. Postoperative Schmerzen

Nach chirurgischer Intervention bei inguinalen Hernien oder Hydrozelen erhielten 45 Patienten in einer explorativen randomisierten Doppelblindstudie entweder 1200 mg Kurkumin, 300 mg Phenylbutazon oder Placebo über 5 Tage. Die postoperativen Beschwerden waren in der Kurkumin- und Phenylbutazongruppe um mehr als 20% besser als in der Placebogruppe (Satoskar et al., 1986).

13.9. Andere Erkrankungen

13.9.1. Morbus Alzheimer

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 36 Patienten mit geringem bis mässigem Morbus Alzheimer (Mini-Mental-Status 17–24) über 24 Wochen entweder Kurkumin C3-Komplex 2 g oder 4 g pro Tag oder Placebo. Ein Follow-Up bis zu 48 Wochen war möglich, wobei die Placebopatienten 1:1 im Follow-Up entweder 2 g oder 4 g Kurkumin C3-Komplex erhielten. Hauptzielkriterien waren verschiedene Alzheimer-Scores und Laborparameter. Das Ergebnis zeigte keinen Wirksamkeitstrend in Richtung Besserung der Befunde (Ringman et al., 2005). In der randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie von Baum und Mitarbeitern (2008) wurden 34 Patienten mit Kurkumin (4 g oder 1 g) oder Placebo über bis zu 6 Monate behandelt. Klinisch fand sich kein Unterschied zwischen den Kurkumagruppen und dem Placebo. Auch die Serumkonzentrationen der Ass40-Oligomere unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Drei Kasuistiken aus Japan geben auch einen Hinweis darauf, dass eine Kurkumazubereitung mit 100 mg Kurkumin pro Tag (Behandlungszeit ein Jahr) die Lebensqualität der Patienten und die Aktivität unter Tage bessern könnten (Hishikawa et al., 2012).

13.9.2. **Benigne Prostatahyperplasie**

In einer kontrollierten Studie erhielten 61 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie entweder das Kurkumin-Sojalecithin-Präparat Meiva® (1000 mg/Tag entsprechend 200 mg Kurkumin) zusätzlich zur konventionellen Therapie (N=33) oder ausschliesslich die konventionelle Therapie (N=28). Die Studie gibt einen Hinweis darauf, dass gemessen am Internationalen Prostata-Beschwerde-Index und der Lebensqualität der Kurkuma-Zusatz zu einem besseren Behandlungsergebnis führt (Ledda et al., 2012). 100 Männer mit erhöhter PSA-Konzentration im Serum erhielten in einem randomisierten Doppelblindversuch entweder 100 mg Kurkumin zusammen mit 40 mg Isoflavonen oder Plazebo. 85 Männer beendeten die Studie. Männer mit einem PSA-Ausgangswert über 10 ng/ml hatten nach 6 Monaten Behandlung einen geringeren PSA-Wert als die Männer der Kontrollgruppe (Ide et al., 2010).

13.9.3. **Transplantationen**

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 43 Patienten nach einer Nierentransplantation entweder 480 mg Kurkumin mit 20 mg des Drug-Enhancers Quercetin oder 960 mg Kurkumin mit 40 mg Quercetin oder Plazebo. Hauptzielkriterium war die Notwendigkeit zur Dialysebehandlung in der Woche nach der Transplantation und ein Kreatinwert über 2,5 mg % am Tag nach der Operation. Die Kurkumabehandlung schnitt besser ab als die Plazebobehandlung. Abstossungsreaktion und Neurotoxizität waren in der Gruppe mit der höheren Kurkumazubereitung am geringsten (Shoskes et al., 2005).

13.9.4. **β-Thalassämie**

In einer offenen Studie erhielten 21 Patienten mit β-Thalassämie über ein Jahr 500 mg Kurkumin pro Tag. Der antioxidative Status besserte sich im Verlauf der Behandlung, doch bleibt unklar, wie hoch der Therapie-Effekt war (Kalpravidh et al., 2010).

13.9.5. **AIDS**

Bei 38 AIDS-Patienten, die über 8 Wochen 3x3 oder 4x4 Kapseln mit Kurkuma erhielten (Dosis nicht angegeben), blieb der Krankheitsverlauf unbeeinflusst (James, 1996).

13.9.6. **Tuberkulose**

Von 528 Patienten unter Anti-Tuberkulosetherapie erhielten 328 zusätzlich entweder 1 g einer auf 25% Kurkumin angereicherten Kurkuma-Zubereitung oder einen anderen Pflanzenextrakt über einen Zeitraum von 6 Monaten. Unter den pflanzlichen Zusatztherapien war das Ausmass der Leberschädigung signifikant geringer (Adhvaryu et al., 2008).

13.9.7. **Vitiligo**

Eine Creme mit Tetrahydrokurkuminoid zusammen mit Kurzwellen-Phototherapie über 12 Wochen hatte möglicherweise einen positiven Effekt auf die Repigmentierung bei Vitiligo (Asawanonda und Klahan, 2010).

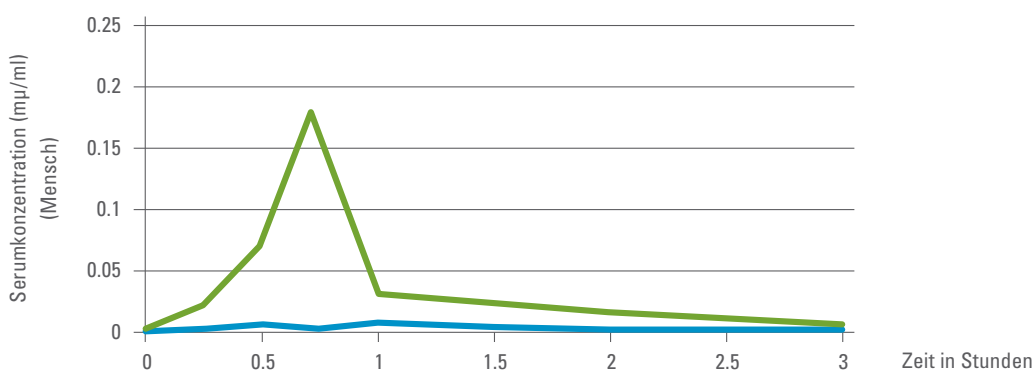
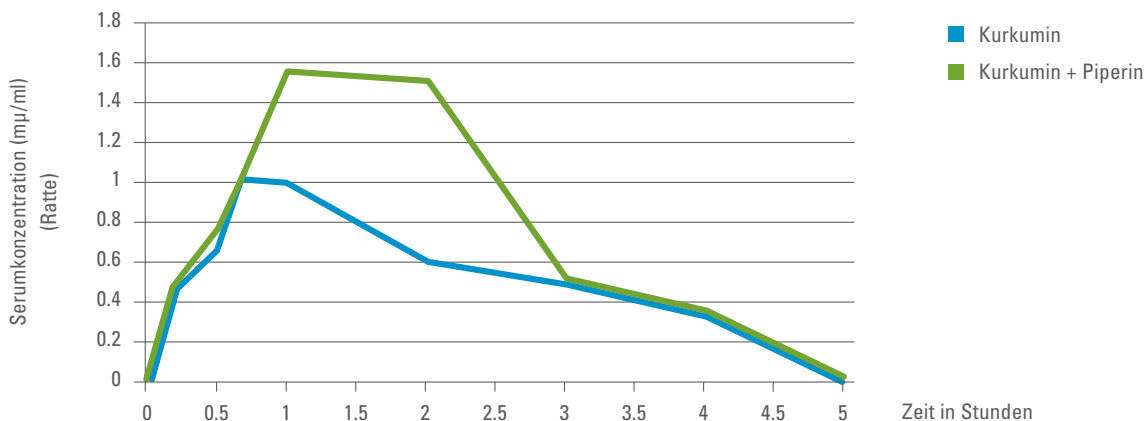
13.9.8. **Helicobacterinfektion**

Anstelle einer Antibiotikabehandlung erhielten 25 Patienten mit einer Helicobacter-Infektion über 7 Tage 60 mg Kurkumin zusammen mit Lactoferrin, N-Acetylcystein und Pantoprazol. Obwohl der Helicobacter persistierte, besserten sich die klinischen Beschwerden in der Folge (Di Mario et al., 2007). Auch der Vergleich einer antibiotischen Therapie versus Kurkumin in einer randomisierten Studie, ergab keinen Hinweis auf mögliche Eradikation der Helicobacterinfektion durch die Kurkuma-Zubereitung (Koosirirat et al., 2010).

13.9.9. **Chronische Arsenvergiftung**

In einer arsenverseuchten Gegend Westbengalens in Indien reduzierte der dreimonatige Zusatz von 1 g einer nicht näher charakterisierten Kurkumazubereitung die arsenbedingte DNS-Schädigung und verbesserte die antioxidative Kapazität im Blut. Untersucht wurden 286 Personen, von denen die Hälfte ein Plazebo erhielt (Biswas et al., 2010). Der Kurkuma-Zusatz stimulierte bei 66 Personen die Reparaturmechanismen der arsenbedingten DNS-Schädigung (Roy et al., 2011).

Einfluss von Piperin auf die Pharmakokinese von Kurkumin



Shoba et al, Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers, *Planta Med.* 64 (1998)

14. Pharmakokinetik

Kurkuminoide werden schlecht resorbiert, schnell verstoffwechselt und auch schnell (vor allem über den Stuhl) ausgeschieden (ESCOP, 2003). Das schränkt die Verwendung von reinen Zubereitungen von Kurkuma zur Therapie ein (Anand et al., 2007).

Die gleichzeitige Verabreichung von 2 g Kurkumin zusammen mit 20 mg Piperin erhöhte die Resorption von Kurkumin in den systemischen Kreislauf und die Kurkumin-Bioverfügbarkeit um das 2000fache (Shoba et al., 1998). Anstelle von Kurkumin wird Piperin metabolisiert, so dass Kurkumin resorbiert werden kann, weshalb dem Piperidin die Funktion eines Drug-Enhancers zukommt.

Die kurzzeitige Einnahme eines Präparats aus 4 g Curcuminoiden plus 24 mg Piperin hatte keine Wechselwirkung mit Substanzen, die über CYP3A (Midazolam), CYP2C9 (Flurbiprofen) oder Paracetamol abbauende Enzyme metabolisiert werden (Volak et al., 2013). Piperidin hemmt in der Leber und Darmwand die Arylhydrocarbonhydroxylase und die UDP-Glucuronyltransferase. Das schleimhautreizende Alkaloid besitzt ebenfalls eine ausgeprägte antioxidative und antikanzerogene Wirkung und wird in den angewendeten Dosen gut vertragen (Srinivasan, 2007).

Eine Option, um die Resorption von Kurkumin zu verbessern, ist die Mikronisierung (Yadav et al., 2010). Cyclodextrin ist ein ringförmiges Molekül aus Glucoseeinheiten mit einem Durchmesser von bis zu 100 μm , in dessen Innenraum das hydrophobe Kurkumin eingebunden werden kann. Die Umhüllung der Kurkumin-Moleküle mit Cyclodextrin erhöht die Resorption nach oraler Gabe um das 10- bis 20fache.

Eine weitere Optionen zur Verbesserung der Resorption von Kurkumin sind Liposome (Gota et al., 2010) oder Phytosome (z.B. Phospholipidkomplexe, Cuomo et al., 2011) als Nanoträger, eventuell «dual-drug-loaded», z.B. Kurkumin und Piperidin (Moorthi et al., 2012). Ein viel versprechendes Therapiekonzept ist ebenso die Synthese von Strukturanaloga (Anand et al., 2007). Auch nach kolloidaler Dispersion (Sasaki et al., 2011, Kanai et al., 2012) lag die resorbierte Kurkuminmenge weit über der aus einem natürlichen Kurkumaextrakt.

15. Wechselwirkungen

Theoretisch ist eine Wechselwirkung zwischen Kurkuma und anderen Stoffen möglich. In Studien wurden Kurkuma-Zubereitungen u.a. zusammen mit Quercetin, Gemcitabin, Piperin, Docetaxel, Sojalecithin, Isoflavon, Bioperin, Sulfasalazine, Mesalazine, Prednison, Lactoferrin, N-Acetylcystein oder Pantoprazol verabreicht, ohne dass Wechselwirkungen aufgetreten wären.

16. Schwangerschaft und Stillperiode

Das Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Zubereitungen aus Kurkuma bei Schwangeren und stillenden Müttern zu empfehlen.

17. Untersuchungen zur Sicherheit

Nach Einmalgabe auch hoher Kurkuma-Dosen wurde kein Hinweis auf akute Toxizität gefunden, weder für Kurkumaextrakt noch für den Wirkstoff Kurkumin. Bei empfindlichen Menschen kann eine leichte Übelkeit, Magenreizung oder Durchfall auftreten. Die Einnahme extrem hoher Dosen über längere Zeiträume sollten aber vermieden werden, um einer Schädigung der Organe (z.B. der Leber) vorzubeugen (Al-Sultan and Gameel, 2004).

Die in den oben genannten klinischen Studien eingesetzten Kurkuma-Dosen bis 8 g pro Tag liegen weit über der von der WHO (0-1 mg/kg Körpergewicht (WHO 2000) bzw. EFSA (0-3 mg/kg Körpergewicht (s.o.) empfohlenen Tagesdosis. Die vielen Studien, in denen hohe Kurkuma-Dosen eingesetzt wurden, belegen die gute Verträglichkeit der Zubereitungen.

Ein erster Einsatz des nanotechnisch entwickelten Kurkumapräparats Theracurmin® bei Patienten mit Carcinomen im Pankreas oder in den Gallenwegen mit 200 mg (10 Patienten) bzw. 400 mg (6 Patienten) Curcumin pro Tag über mehrere Monate zeigte keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen. Drei Patienten hatten die Kurkuma-Zubereitung länger als 9 Monate eingenommen (Kanai et al., 2013).

Chronische und subchronische Untersuchungen zur Toxizität von Kurkumin oder des ätherischen Öls (5 g einmalig oder bis 0,5 g/kg KG (Körpergewicht) über 13 Wochen), zeigten bei Ratten keine verringerte Mortalität oder Organschädigungen. In einer Dosis von 1 g/kg KG über 14 Tagen traten keine genetischen Schäden auf (Liju et al., 2013). Die für tierexperimentelle Untersuchungen erforderlichen Dosen an ätherischem Kurkuma-Öl waren zu toxisch, um die experimentell erzeugte Arthritis suffizient zu beeinflussen (Funk et al., 2010). Versuchspersonen, denen dreimal täglich 0.6 ml Kurkumaöl über einen Zeitraum von einem Monat und 1 ml in 3 Portionen über den Tag erteilt über weitere 2 Monate verabreicht wurde, wiesen keine Beeinträchtigung des Blutes inklusive der Gerinnung, der Leber- und Nierenfunktion und der Elektrolyte auf (Joshi et al., 2003).

Acht Schweine erhielten das aus der Gelbwurzel isolierte Oleoresin in einer Dosis von 60, 296 und 1551 mg/kg Körpergewicht/Tag über 102–109 Tage. Gegenüber der Kontrollgruppe fand sich bei der höchsten Dosis eine Gewichtsabnahme der Tiere. Bei allen Tieren kam es bei allen Dosen zu einer Gewichtszunahme der Leber und der Schilddrüse. Bei den beiden höheren Dosen kam es zu Pericholangitis, Hyperplasie der Schilddrüse und Epithelveränderungen in den Nieren und der Blase. Es bleibt fraglich ob die NOEL aus diesem Experiment ermittelt werden kann (Bille et al., 1985). Weder das Oleoresin noch das Kurkumin besaßen eine mutagene Wirkung im Salmonellen-Test (Jensen et al., 1982).

Der FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (engl. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA, FAO Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation, WHO Weltgesundheitsorganisation (WHO)) ermittelte 2004 für Kurkumin auf der Basis eines NOEL von 250 – 320 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors 100 einen ADI-Wert (duldbare tägliche Aufnahme) von bis zu 3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag.

Die EFSA (European Food Safety Authority) übernahm im Jahre 2010 diesen Wert. Die EFSA hielt weiter fest, dass täglich mit einer über die Nahrung aufgenommenen Menge von durchschnittlich 1 mg Kurkumin pro kg Körpergewicht gerechnet werden muss. Die unbedenkliche maximale tägliche Aufnahmemenge einer 60 – 80 kg schweren Person beträgt somit 180 – 240 mg Kurkumin (60 bzw. 80 x 3 mg). Zieht man davon die Menge ab, die über die Nahrung aufgenommen wird, also durchschnittlich 60 – 80 mg Kurkumin (60 bzw. 80 x 1 mg), gelangt man zum Schluss, dass ein 60 – 80 kg schwerer Verbraucher bzw. eine 60 – 80 kg schwere Verbraucherin nicht mehr als 120 – 160 mg Kurkumin (180 – 60 bzw. 240 – 80 mg) pro Tag zu sich nehmen sollte. Die 120 – 160 mg Kurkumin pro Tag stellen den vorliegend massgeblichen Grenzwert im Sinne von Art. 6 Abs. 1 sowie Art. 10 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 LMG dar.

Bei Mäusen wurden durch die Gabe von Kurkumin Dexamethason-induzierte Schäden bei der Spermio-genese verhindert (Khorsandi et al., 2013). Auch ein Alkoholextrakt aus Kurkuma war nicht spermatotoxisch und beeinflusste die Mortalität bei Mäusen nicht. Bei chronischer Verabreichung nahmen die roten Blutkörperchen zu sowie das Gewicht der Lungen und des Herzens (Qureshi et al., 1992).

18. LITERATUR

- Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World J Gastroenterol.* 2008;14(30):4753–62.
- Allegrì P, Mastromarino A, Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin Ophthalmol.* 2010 Oct 21;4:1201–6.
- Al-Sultan SI, Gameel AA. Histopathological changes in the livers of broiler chicken supplemented with turmeric (*Curcuma longa*). *International Journal Poultry Science* 2004;3: 333–336.
- Alwi I, Santoso T, Suyono S, Sutrisna B, Suyatna FD, Kresno SB, Ernie S. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome. *Acta Med Indones.* 2008 Oct;40(4):201–10.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007;4(6):807–18.
- Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95CG (Biocurcuma), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(4):445–9.
- Appendino G, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Feragalli B, Ippolito E, Errichi BM, Pellegrini L, Ledda A, Ricci A, Bavera P, Hosoi M, Stuard S, Corsi M, Errichi S, Gizzi G. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med.* 2011 Sep;53(3 Suppl 1):43–9.
- Asawanonda P, Klahan SO. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: a preliminary randomized controlled study. *Photomed Laser Surg.* 2010 Oct;28(5):679–84.
- Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HF, Goggins WB, Zee BC, Cheng KF, Fong CY, Wong A, Mok H, Chow MS, Ho PC, Ip SP, Ho CS, Yu XW, Lai CY, Chan MH, Szeto S, Chan IH, Mok V. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:110–3.
- Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Durando X, Bartheleuf C, Chollet P. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2010;9:8–14.
- Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med.* 2010a Jun;52(2 Suppl 1):55–62.
- Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med.* 2010b Jun;52(2 Suppl 1):55–62.
- Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L, Appendino G, Ippolito E, Ricci A, Ledda A, Dugall M, Cesarone MR, Maione C, Ciammaichella G, Genovesi D, Togni S. A Controlled Study of a Lecithinized Delivery System of Curcumin (Meriva®) to Alleviate the Adverse Effects of Cancer Treatment. *Phytother Res.* 2013 Jun 15.
- Bille N, Larsen JC, Hansen EV, Würtzen G. Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. *Food Chem Toxicol.* 1985 Nov;23(11):967–73.
- Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Jun;29(6):513–24.
- Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Booth J. Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomatology in otherwise healthy adults: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2004;10:1015–8.
- Burns J, Joseph PD, Rose KJ, Ryan MM, Ouvrier RA. Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol.* 2009 Oct;41(4):305–8.
- Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, Kararala M, Carpenter PM, McLaren C, Meyskens FL Jr, Brenner DE. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:354–64.
- Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A, Bostrom A, Mc Culloch C, Lozada-Nur F, Weintraub J. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytothericine.* 2007 Aug;14(7–8):437–46.
- Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):752–60.
- 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 Nov;26(11):1719–25.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895–900
- Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, Giardiello FM. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1035–8.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2121–7.
- Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod.* 2011;74(4):664–9.
- Deodhar S D, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.,* 71: 632–634, 1980.
- Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, Ng CS, Badmaev V, Kurzrock R. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4491–9.
- Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, Maino M, Comparato G, Fanigliulo L, Morana E, Pilotto A, Martelli L, Martelli M, Leandro G, Franzè A. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? *Helicobacter.* 2007 Jun;12(3):238–43.
- Di Piero F, Rapacioli G, Di Maio EA, Appendino G, Franceschi F, Togni S. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. *J Pain Res.* 2013a;6:201–5.
- Di Piero F, Settembre R. Safety and efficacy of an add-on therapy with curcumin phytosome and piperine and/or liponic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen. *J Pain Res.* 2013b Jul 3;6:497–503.
- Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, Alves JF, Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res* 2005;122:315–8.
- Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2010;62:1137–41.
- Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. *Br J Nutr.* 2010;103(6):824–32.
- ESCOP Monographs. *Curcuma longa rhizoma.* 2. Auflage, Thieme-Verlag 2003:107–16.
- Fan X1, Zhang C, Liu DB, Yan J, Liang HP. The clinical applications of curcumin: current state and the future. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):2011–31.
- Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Zhang H, Timmermann BN. Anti-arthritis effects and toxicity of the essential oils of turmeric (*Curcuma longa* L.). *J Agric Food Chem.* 2010 Jan 27;58(2):842–9.
- Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:120–5.
- Ghosh M, Singh AT, Xu W, Sulchek T, Gordon LI, Ryan RO. Curcumin nanodisks: formulation and Nanomedicine. 2011 Apr;7(2):162–7.
- Goel A1, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):919–30.
- Golombick T, Diamond TH, Badmaev V, Manoharan A, Ramakrishna R. The potential role of curcumin in patients with monoclonal gammopathy of undefined significance—its effect on paraproteinemia and the urinary N-telopeptide of type I collagen bone turnover marker. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 15;15(18):5917–22.
- Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: a randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol.* 2012 May;87(5):455–60.
- Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem.* 2010;58(4):2095–9.
- Gupta SC1, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013 Jan;15(1):195–218.
- Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Review: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:285–97.

- Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1502-6.
- Hasima N1, Aggarwal BB. Cancer-linked targets modulated by curcumin. *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(4):328-51.
- Hastak K, Lubri N, Jakhi SD, More C, John A, Ghaisas SD, Bhide SV. Effect of turmeric oil and turmeric oleoresin on cytogenetic damage in patients suffering from oral submucous fibrosis. *Cancer Lett* 1997;116:265-9.
- He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Investig* 2011;29:208-13.
- Heng MC, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphotyrosine kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):937-49.
- Henrotin Y, Priem F, Mobasher A. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. Springerplus. 2013 Dec;2(1):56. Epub 2013 Feb 18.
- Hishikawa N, Takahashi Y, Amakusa Y, Tanno Y, Tuji Y, Niwa H, Murakami N, Krishna UK. Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ayu*. 2012 Oct;33(4):499-504.
- Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2191-3.
- Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, Nishio K, Isotani S, Muto S, Hama T, Masuda H, Horie S. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate*. 2010 Jul 1;70(10):1127-33.
- Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, Britton RG, Jones DJ, Scott EN, Berry DP, Hemingway D, Miller AS, Brown K, Gescher AJ, Steward WP. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration--a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Feb;6(2):119-28.
- James JS. Curcumin: clinical trial finds no antiviral effect. *AIDS Treat News*. 1996;(no 242):1-2.
- Jensen NJ. Lack of mutagenic effect of turmeric oleoresin and curcumin in the Salmonella/mammalian microsome test. *Mutat Res*. 1982 Dec;105(6):393-6.
- Joshi J1, Ghaisas S, Vaidya A, Vaidya R, Kamat DV, Bhagwat AN, Bhide S. Early human safety study of turmeric oil (*Curcuma longa* oil) administered orally in healthy volunteers. *J Assoc Physicians India*. 2003 Nov;51:1055-60.
- Khajehdehi P, Zanjanejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, Dehghanzadeh GR. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study. *J Ren Nutr*. 2012 Jan;22(1):50-7.
- Kalk H, Niessen K, Untersuchungen über die Wirkung der Curcuma (Temoelavac) auf die Funktion der Leber und Gallenwege. *Dtsch Med Wschr* 1931;57:1613-5.
- Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, Charoensakdi R, Panichkul N, Hatairaktham S, Srichairatanakool S, Phisalaphong C, Rachmilewitz E, Fucharoen S. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. *Clin Biochem*. 2010 Mar;43(4-5):424-9.
- Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, Kawaguchi Y, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:157-64.
- Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jan;69(1):65-70.
- Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatanoto E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jun;71(6):1521-30.
- Khorsandi L1, Mirhoseini M, Mohamadpour M, Orazizadeh M, Khaghani S. Effect of curcumin on dexamethasone-induced testicular toxicity in mice. *Pharm Biol*. 2013 Feb;51(2):206-12.
- Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattana-mongkongsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009 Aug;15(8):891-7.
- Kim SG, Veena MS, Basak SK, Han E, Tajima T, Gjertson DW, Starr J, Eidelman O, Pollard HB, Srivastava M, Srivatsan ES, Wang MB. Curcumin treatment suppresses IKK β kinase activity of salivary cells of patients with head and neck cancer: a pilot study. *Clin Cancer Res*. 2011 Sep 15;17(18):5953-61.
- Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Int Immunopharmacol*. 2010 Jul;10(7):815-8.
- Kumar S, Ahuja V, Sankar MJ, Kumar A, Moss AC. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD008424.
- Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Guha S, Deorukhkar A, Shentu S, Aggarwal BB, Krishnan S. Curcumin sensitizes human colorectal cancer xenografts in nude mice to gamma-radiation by targeting nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 1;14(7):2128-36.
- Kurd SK, Smith N, VanVoorhees A, Troxel AB, Badmaev V, Seykora JT, Gelfand JM. Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):625-31.
- Kuttan R, Sudheeran PC, Joseph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*. 1987 Feb 28;73(1):29-31.
- Kositchaiwat C, Kositchaiwat S, Havanondha J. *Curcuma longa* Linn. in the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: a controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai*. 1993;76:601-605.
- Lahiff C, Moss AC. Curcumin for clinical and endoscopic remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul;17(7):E66.
- Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, Srimal RC. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res*. 1999 Jun;13(4):318-22.
- Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, Asthana OP, Srimal RC. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res* 2000;14:443-7.
- Lee HI, McGregor RA, Choi MS, Seo KI, Jung UJ, Yeo J, Kim MJ, Lee MK. Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK. *Life Sci*. 2013 Nov 4;93(18-19):693-9.
- Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:52-61.
- Mohamad RH1, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MG, Aly SS, Sharawy SM, El-Merzabani MM. The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food*. 2009 Apr;12(2):394-402.
- 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 Mar;27(3):374-9.
- Moorthi C, Krishnan K, Manavalan R, Kathiresan K. Preparation and characterization of curcumin-piperine dual drug loaded nanoparticles. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Nov;2(11):841-8.
- Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Scoccianti M, Togni S, Appendino G, Ciammaichella G. Meriva[®], a lecithinized curcumin delivery system, in the control of benign prostatic hyperplasia: a pilot, product evaluation registry study. *Panminerva Med*. 2012 Dec;54(1 Suppl 4):17-22.
- Oppenheimer A. Turmeric (curcumin) in biliary diseases. *Lancet*. 1937;229:619-21.
- Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of *Curcuma Longa* L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*. 2012 Jan;95 Suppl 1:S51-8.
- Polasa K, Raghuram TC, Krishna TP, Krishnaswamy K. Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis* 1992;7:107-9.
- Pungcharoenkul K, Thongnopnua P. Effect of different curcuminoid supplement dosages on total in vivo antioxidant capacity and cholesterol levels of healthy human subjects. *Phytother Res*. 2011 Nov;25(11):1721-6.
- Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 Mar;32(1):208-15.
- Qureshi S1, Shah AH, Ageel AM. Toxicity studies on *Alpinia galanga* and *Curcuma longa*. *Planta Med*. 1992 Apr;58(2):124-7.
- Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci*. 2010;52(2):251-6.
- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion Gutierrez MA, Laborda Alvarez A, Quintanilla Almagro E. Antioxidant curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *Age* 1995;18, 167-169.
- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion MA, Diaz-Alperi J, Bernd A, Quintanilla C, Quintanilla Almagro E, Miquel J. An hydroalcoholic extract of *curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio. Implications for atherogenesis prevention. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000a;119:41-7.

- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, Parnies Mira D, Pardo Zapata J, Diaz-Alperi J, Bernd N, Quintanilla Almagro E, Miquel J. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. *Mech. Ageing Dev.* 2000b;114, 207–210.
- Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):245–9.
- Rasyid A, Rahman AR, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11(4):314–8.
- Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:131–6.
- Roy M, Sinha D, Mukherjee S, Biswas J. Curcumin prevents DNA damage and enhances the repair potential in a chronically arsenic-exposed human population in West Bengal, India. *Eur J Cancer Prev.* 2011 Mar;20(2):123–31.
- Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, Morrow GR. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res.* 2013 Jul;180(1):34–43.
- Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clin Nutr.* 2013 Sep 25. pii: S0261-5614(13)00250-1.
- Samini F, Samarghandian S, Borji A, Mohammadi G, bakaian M. Curcumin pretreatment attenuates brain lesion size and improves neurological function following traumatic brain injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Sep;110:238–44.
- Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:660–5.
- Satoskar RR, Shah S J, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with post-operative inflammation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24: 651–654, 1986.
- Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*2001;7:1894–900.
- Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10:6847–54.
- Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Dig Dis Sci* 2009;54:1725–9.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64(4):353–6.
- Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2013; S1873-9946(13)00277-8.
- Soni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 36: 273–275, 1992.
- Shoskes D, Lapierre C, Cruz-Correa M, Muruve N, Rosario R, Fromkin B, Braun M, Copley J. Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial. *Transplantation.* 2005 Dec 15;80(11):1556–9.
- Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J Med Sci.* 1972;26(4):269–70.
- Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47(8):735–48.
- Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciamaichella G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Ippolito E, Errichi BM, Ledda A, Hosoi M, Corsi M. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Med.* 2012 Dec;54(1 Suppl 4):11–6.
- Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Mar;56(3):277–9.
- Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010;5:61–74.
- Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Dechatwongse T, Theerapong S, Chantakul C, Thanaveerasuwan T, Nimitnon S, Boonroj P, Punkrut W, Gingsungneon V, et al. Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. *J Med Assoc Thai.* 1989 Nov;72(11):613–20.
- Usharani P, Mateen AA, Naidu MU, Raju YS, Chandra N. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study. *Drugs R D.* 2008;9(4):243–50.
- Van Dau N, Ngoc Ham N, Huy Khac D, et al. The effects of a traditional drug, turmeric (*Curcuma longa*), and placebo on the healing of duodenal ulcer. *Phytomedicine.* 1998;5:29–34.
- Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, Majeed M, Greenblatt DJ, Court MH. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;75(2):450–62.
- WHO, 2000. Evaluation of Certain Food Additives: 51st Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 891. Geneva.
- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J.* 2010;9:43.
- Wongcharoen W, Jai-Aue S, Phrommintikul A, Nawarawong W, Woragidpoonpol S, Tepsuwan T, Sukonthasarn A, Apaijai N, Chattipakorn N. Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2012 Jul 1;110(1):40–4.
- Yadav A, Lomash V, Samim M, Flora SJ. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: a novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. *Chem Biol Interact.* 2012 Jul 30;199(1):49–61.
- Yallapu MM1, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanomedicine: a road to cancer therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):1994–2010.
- Zhang DW1, Fu M2, Gao SH1, Liu JL2. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:636053.