

# Rapporti tra curcuma e parodontite: analisi della letteratura

*Relationships between curcuma and periodontitis: literature overview*

Ricevuto il 29 novembre 2017  
Accettato il 18 aprile 2018

\*Autore di riferimento  
Vittorio Checchi  
vittorio.checchi@unibo.it

Vittorio Checchi<sup>1\*</sup>  
Francesco Grande<sup>2</sup>  
Salvatore Di Simone<sup>2</sup>  
Barbara Tissino<sup>2</sup>  
Filippo Ongaro<sup>2</sup>  
Luigi Checchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Alma Mater Studiorum - Università di Bologna,  
Dipartimento di scienze biomediche e neuromotorie,  
Reparto di conservativa  
<sup>2</sup>Alma Mater Studiorum - Università di Bologna,  
Dipartimento di scienze biomediche e neuromotorie,  
Reparto di parodontologia e implantologia

## RIASSUNTO

### OBIETTIVI

Stili di vita corretti e, in particolare, abitudini alimentari idonee agiscono sullo stress ossidativo e sui meccanismi di regolazione dell'infiammazione, determinando una riduzione dei suoi effetti distruttivi. La presente revisione della letteratura si pone gli obiettivi di evidenziare gli effetti anti-infiammatori della curcumina sui tessuti orali e parodontali.

### MATERIALI E METODI

Per la revisione della letteratura sono state scelte le seguenti parole chiave, in italiano e in inglese: malattia parodontale, parodontite, curcuma, curcumina, medicina anti-aging, stress ossidativo. Sono stati inclusi articoli scientifici e libri di testo pubblicati dal 1989 al 2016.

### RISULTATI

La curcumina ha dimostrato di essere un valido antibatterico con buone capacità di riduzione di placca e di avere effetti anti-infiammatori inducendo una diminuzione dell'infiammazione gengivale. In aggiunta alla terapia parodontale non chirurgica ha mostrato un'importante riduzione delle manifestazioni cliniche di infiammazione gengivale e delle specie batteriche.

### CONCLUSIONI

Sempre più ricerche confermano come le malattie di stampo infiammatorio possano essere meglio gestite intervenendo sull'alimentazione del paziente. Alcuni nutraceutici, infatti, quali la curcumina, possono fungere da suppor-

## ABSTRACT

### OBJECTIVES

Controlled life styles and correct dietary habits operate on oxidative stress and on the mechanisms of inflammatory regulations, causing a reduction of its destructive effects. This literature review has the aim of underline curcumin anti-inflammatory effects on oral and periodontal tissues.

### MATERIALS AND METHODS

A review of the literature was performed by inserting the following key words both in english and italian: periodontal disease, periodontitis, curcuma, curcumin, anti-aging medicine and oxidative stress.

Only scientific articles and textbooks published between 1989 and 2016 were included.

### RESULTS

Curcumin seems to be a valid anti-bacterial agent with good plaque reduction properties and it seems to have anti-inflammatory effects since is able to reduce gingival inflammation. In addition to non surgical periodontal therapy, curcumin showed an important reduction of gingival inflammation signs and bacteria reduction.

### CONCLUSIONS

More and more researches confirm that inflammatory diseases can be managed better interfering with patients alimentation. Some types of food, as curcumin, can act

to alle terapie tradizionali. Anche la parodontite potrebbe essere quindi meglio affrontata con interventi combinati di terapia tradizionale, igiene orale domiciliare e supporto nutrizionale e nutraceutico.

#### PAROLE CHIAVE

- Parodontite
- Curcuma
- Curcumina
- Medicina anti-aging
- Stress ossidativo

*as a support for traditional therapies. Therefore, also periodontitis could be better handled with combined interventions of traditional therapy, oral hygiene and nutritional and nutraceutical support.*

#### KEY WORDS

- Periodontitis
- Curcuma
- Curcumin
- Anti-aging medicine
- Oxidative stress

## 1. INTRODUZIONE

La parodontite è una malattia cronica a eziologia batterica a carico dei tessuti parodontali. Essa è causa della distruzione di questi tessuti (gengiva, osso alveolare, legamento parodontale e cemento radicolare) con progressiva perdita dell'apparato di sostegno dentale, aumentata mobilità dentaria e perdita degli elementi stessi<sup>[1]</sup>.

Va ricordato come l'infezione batterica sia sì la causa primaria della parodontite, ma di per sé non sia sufficiente a scatenarla o a indurne la progressione, in quanto necessita di una risposta dell'ospite non in grado di tenere sotto controllo l'infezione batterica<sup>[2]</sup>. Questo non controllo dell'infezione ha riflessi importanti sull'infiammazione con sofferenza metabolica dei tessuti che, se prolungata nel tempo, determina un'ingente infiammazione con distruzione dei tessuti parodontali<sup>[3]</sup>.

Durante una reazione infiammatoria, i neutrofili, presenti con proporzioni del 40-75% nel sito dell'infezione, rilasciano *in loco* dei radicali liberi di ossigeno, azoto e cloro (ROS, RNS, RCS). Vista la loro instabilità molecolare, questi radicali reagiscono facilmente con qualsiasi molecola si trovi in loro prossimità (carboidrati, lipidi, proteine, acidi nucleici), provocando così seri danni alle cellule limitrofe. I radicali liberi neoformati in seguito a queste reazioni si sommano, a loro volta, ai radicali liberi prodotti fisiologicamente

nei mitocondri delle nostre cellule, secondo un processo di ossidazione che consente di ricavare l'energia necessaria al nostro corpo a partire dal cibo che ingeriamo<sup>[4]</sup>.

La naturale conseguenza è che in condizioni di infiammazione cronica (come avviene, per esempio, in caso di malattia parodontale), i radicali liberi diventano troppi rispetto ai sistemi di difesa antiossidanti presenti nel nostro organismo e determinano uno sbilanciamento fra sostanze ossidanti e antiossidanti, dando origine al fenomeno denominato stress ossidativo<sup>[4-6]</sup>.

Nello specifico, a livello parodontale, la distruzione tissutale sembra essere aggravata dalla perdita dell'equilibrio omeostatico tra gli enzimi proteolitici (per esempio, elastasi dei neutrofili) e i loro inibitori (come l' $\alpha_1$ -antitripsina) e tra le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e i sistemi di difesa antiossidanti (come quelli relativi al glutatione o alla tioredossina) che proteggono e riparano tessuti, cellule e componenti molecolari<sup>[4]</sup>.

La rottura dell'equilibrio fisiologico tra la produzione e l'eliminazione di specie chimiche ossidanti da parte dei sistemi di difesa antiossidanti è dovuta in parte alla genetica (38-82%) e in parte è il risultato di fattori ambientali tra cui fumo e dieta<sup>[7]</sup>.

### Curcuma e curcumina

Stili di vita corretti, e in particolare abitudini alimentari idonee, agiscono sullo

stress ossidativo e sui meccanismi di regolazione dell'infiammazione, determinando una riduzione dei suoi effetti distruttivi<sup>[8]</sup>. Esistono infatti diversi micro e macro-nutrienti con attività antiossidante e anti-infiammatoria a livello sistemico e, conseguentemente, anche parodontale<sup>[9]</sup>.

Il turmerico, detto anche curcuma, è il polifenolo maggiormente usato in alimentazione e il suo componente bioattivo, la curcumina (diferuloilmetano), ha dimostrato di possedere un ampio spettro di azioni biologiche interessanti e favorevoli sia a livello sistemico che parodontale<sup>[10,11]</sup>.

La curcumina è il principale composto attivo estratto dal rizoma di *Curcuma longa*, a cui fornisce la caratteristica colorazione gialla<sup>[12]</sup>. La curcumina è un composto di origine vegetale rappresentante della famiglia dei polifenoli, a cui appartengono anche altre sostanze come il resveratrolo, l'acido caffeico, il carnosolo e diversi composti del tè verde<sup>[13]</sup>.

Gli utilizzi della curcuma spaziano dall'alimentazione, in quanto viene usata come spezia e additivo alimentare, fino alla medicina, soprattutto in campo ayurvedico. Sembra infatti che possa essere ritenuta utile come antisettico per tagli, scottature e contusioni<sup>[14,15]</sup>.

La curcumina possiede effetti benefici a livello sistemico<sup>[10]</sup> e parodontale<sup>[11]</sup>. Sono infatti state ipotizzate in diversi studi

le sue proprietà anti-infiammatorie<sup>[11]</sup>, antiossidanti<sup>[16,17]</sup>, anticancerogene<sup>[18-20]</sup>, anti-ipercolesterolemizzanti<sup>[21]</sup>, antiulcera<sup>[22]</sup>, antipertensive, anticoagulanti<sup>[23]</sup> e antibatteriche<sup>[14,15]</sup>.

Relativamente alla malattia parodontale, gli effetti più importanti della curcumina sono quelli:

- anti-infiammatori<sup>[11]</sup>, per la capacità di inibire la lipossigenasi 1 (LOX1), la ciclossigenasi 2 (COX2), l'ossido nitrico sintasi (iNOS)<sup>[24,25]</sup> e le metalloproteasi (ricordiamo che l'enzima MMP-8 ha la capacità di demolire le fibre collagene parodontali – tipo I-II-III – facendo migrare i granulociti, i macrofagi e gli osteoclasti alla fonte dell'infezione con conseguente distruzione parodontale);
- antiossidanti<sup>[16,26]</sup>, in quanto riduce la produzione di radicali liberi e migliora la vitalità cellulare in una condizione di intenso stress ossidativo;
- antibatterici, antiulcera e anti-ipercolesterolemizzanti<sup>[14,15,21-23]</sup>;
- epigenetici, di modulazione generale dei processi infiammatori e di controllo dello stress ossidativo attraverso l'inibizione della DNA metiltransferasi (DNMTs), la modulazione dell'istone acetiltransferasi (HATs) e dell'istone deacetilasi (HDACs) e la regolazione dei micro RNA (miRNA)<sup>[27]</sup>.

Questi effetti epigenetici coinvolgono importanti controllori della cascata infiammatoria come NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)<sup>[28]</sup> e delle difese antiossidanti come nrf2 Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2<sup>[29]</sup>.

La presente revisione della letteratura si pone gli obiettivi di evidenziare gli effetti anti-infiammatori della curcumina sui tessuti orali e parodontali.

## 2. MATERIALI E METODI

Per la presente analisi della letteratura sono state inizialmente scelte alcune parole chiave quali: malattia parodontale, parodontite, curcuma, curcumina e medicina anti-aging. La ricerca della letteratura esistente è stata effettuata, in italiano e in inglese, sui seguenti motori di ricerca: PubMed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Research Gate, Google Scholar. Data la scarsità di letteratura disponibile, sono state prese in considerazione e incluse tutte le tipologie di articolo scientifico (a eccezione dei case report) e i libri di testo pubblicati a partire dal 1989 fino al 2016. Sono stati invece esclusi articoli in lingua francese e materiale informativo divulgato da aziende produttrici. La presente non segue i criteri richiesti per essere considerata una revisione sistematica della letteratura.

## 3. RISULTATI

Negli ultimi anni, molti autori<sup>[30-51]</sup> hanno studiato i possibili effetti benefici di questo polifenolo a livello parodontale *in vitro* e *in vivo*.

### Curcumina e studi *in vitro*

Scapagnini e colleghi<sup>[30]</sup> hanno dimostrato *in vitro* un importante effetto citoprotettivo della curcumina su di una popolazione di cellule neuronali esposte a stress ossidativo. L'effetto sembra essere dovuto principalmente all'induzione dell'espressione di HO-1 (heme oxygenase) e di alcuni enzimi detossificanti di Fase 2 (chinnone reduttasi e glutatione-S-transferasi), sistemi difensivi fondamentali per gli astrociti contro lo stress ossidativo<sup>[30,31]</sup>.

Queste azioni della curcumina potrebbero correlarsi a una minore incidenza di patologie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, Parkinson) in

cui manca la regolazione dell'espressione di HO-1<sup>[32,33]</sup>.

Un'analoga azione è stata studiata da Motterlini et al.<sup>[34]</sup> sulle cellule endoteliali dell'aorta di bovino, che hanno dimostrato una più alta espressione e attività di HO-1 quando venivano esposte a basse concentrazioni di curcumina (5 μm). È interessante notare, inoltre, che l'incubazione prolungata (18 ore) con curcumina in condizioni di normossia o ipossia portava a una maggiore resistenza cellulare al danno ossidativo.

Ping et al.<sup>[25]</sup> hanno dimostrato *in vitro* come la curcumina interferisca con la produzione di ciclossigenasi nei fibroblasti gengivali, il tipo cellulare più presente nella gengiva. La curcumina infatti regola negativamente l'espressione del fattore nucleare kappa B (NF-κB), importante per il processo di trascrizione di COX-2 mRNA, agendo così in maniera esattamente opposta rispetto al lipopolisaccaride del *P. gingivalis*, che invece regola positivamente il NF-κB, favorendo uno stato infiammatorio.

### Curcumina e studi *in vivo* su modello animale

Uno studio ha dimostrato come somministrazioni intragastriche di curcumina in 30 ratti con parodontite indotta sperimentalmente possano ridurre la perdita di osso alveolare<sup>[11]</sup>. Si evidenziava una riduzione dei livelli intracellulari dei recettori del fattore di necrosi tumorale 11A e 11B, conosciuti come RANK e OPG. Queste due proteine regolano l'attivazione degli osteoclasti. Si è vista anche una ridotta produzione nei tessuti di due importanti citochine pro-infiammatorie, quali TNF-α e IL-6 rispetto ai gruppi di controllo.

In uno studio simile di Guimaraes et al., l'assunzione sistemica di curcumina è stata capace di ridurre l'infiammazione

(assenza di cellule infiammatorie nell'area submarginale e nelle aree delle creste ossee) in 60 topi con parodontite indotta (da legatura con fili di cotone) sui molari inferiori. In questi ratti la curcumina sembra anche avere inibito l'attivazione di NF-kB, l'incremento di PGE<sub>2</sub>-sintasi (PGE<sub>2</sub> stimola il riassorbimento osseo), l'IL-6 e l'espressione del TNF- $\alpha$ <sup>[35]</sup>. La curcumina ha però mostrato una bassa solubilità, bassa biodisponibilità sistemica e rapida metabolizzazione<sup>[39]</sup>. In risposta a ciò sono stati sviluppati una serie di curcuminoidi modificati chimicamente (CMCs) che sembrano possedere migliori proprie-

mina fino a 185 volte<sup>[43]</sup>. È il caso della curcumina micellare ottenuta solubilizzando la molecola lipofila della curcumina con polisorbato-80, che al momento risulta essere più biodisponibile delle forme precedentemente sviluppate<sup>[44]</sup>.

Le capacità mostrate dalla curcumina nel controllo dell'infiammazione su modelli di studio animale hanno suggerito un suo possibile uso sull'uomo in caso di malattia parodontale.

Alcuni trial clinici hanno cercato di indagare se la curcumina potesse essere usata (sotto forma di gel, irrigante sottogengivale e collutorio) in aggiunta a sca-

diminuzione delle specie batteriche parodontopatogene analizzate<sup>[40]</sup>.

Valutando un intero quadrante per ogni paziente, un gel contenente 10 mg di curcumina è stato paragonato a un gel a base di clorexidina all'1% e a un gel con clorexidina 0,2% e metronidazolo. In questo studio clinico controllato e randomizzato a doppio cieco di 60 pazienti, i 20 ai quali era stata applicata la curcumina hanno evidenziato una maggiore capacità di contrastare lo sviluppo di gengivite rispetto ai soggetti trattati con sola clorexidina e un effetto paragonabile a quello ottenuto con il gel di clorexidina addizionata con metronidazolo. Questo risultato è stato ottenuto valutando, a 30 e 60 giorni, parametri clinici e livelli di due marker infiammatori presenti nel fluido crevicolare: la chemochina CCL28 e la citochina IL-1 $\beta$  che favoriscono il processo infiammatorio<sup>[41]</sup>.

In uno studio pilota su 200 siti appartenenti a 20 pazienti con gengivite e tasche parodontali, la curcumina (1%) sotto forma di irrigante sottogengivale è stata confrontata alla clorexidina (0,2%) dopo avere eseguito scaling e root planing. Nonostante il corto follow-up (42 giorni), entrambi gli irriganti sono sembrati efficaci nel ridurre profondità di tasca e sanguinamento al sondaggio, con la curcumina che sembra essere più efficace, almeno nel breve periodo, rispetto alla clorexidina<sup>[42]</sup>.

Al contrario, Gottumukkala e Koneru hanno pubblicato uno studio clinico controllato e randomizzato nel quale, in aggiunta allo scaling e root planing, gli irriganti sottogengivali a base di curcumina all'1% sono risultati essere ugualmente efficaci a quelli della clorexidina (0,2%) nel ridurre i valori infiammatori e microbiologici dopo 1 mese. Al controllo dei 6 mesi però, il gruppo trattato con curcumina ha mostrato più ricadute, sia sotto l'aspetto clinico che microbiologico<sup>[45]</sup>.

## LA CURCUMINA, ESTRATTO DEL RIZOMA DELLA PIANTA **CURCUMA LONGA**, HA DIMOSTRATO DI POSSEDERE **DIVERSE PROPRIETÀ**, SOPRATTUTTO DI TIPO ANTI-INFIAMMATORIO, AGENDO SUI MEDIATORI PRO-INFIAMMATORI E ANTIOSSIDANTI, **CONTRASTANDO I RADICALI LIBERI**

tà rispetto alla curcumina<sup>[40,41]</sup>. Il CMC 2.5, per esempio, rispetto alla curcumina ha dimostrato la capacità di inibire maggiormente la produzione di MMP2, MMP9 e citochine infiammatorie (IL-1 $\beta$ ), sia nelle cellule mononucleate a contatto con LPS, sia nei ratti con parodontite<sup>[42]</sup>.

### Curcumina e studi *in vivo* su uomo

La moderna farmacologia ha sviluppato forme di bio-ottimizzazione in grado di aumentare la biodisponibilità della curcu-

ling e root planing nel trattamento della malattia parodontale (**tab. I**).

È stato osservato come un gel di curcumina all'1%, in aggiunta a scaling e root planing effettuato su 50 siti di 25 pazienti con tasche parodontali profonde almeno 5 mm, sia stato in grado di migliorare i valori di Plaque Index, CAL, PPD e Bleeding Index, a 1, 3 e 6 mesi, rispetto al gruppo di controllo (trattato con il solo scaling e root planing). Questo effetto positivo è stato notato anche da un punto di vista microbiologico, con un'importante

**Tab. I Studi *in vivo* su uomo sulla curcumina**

Articolo	N. pz	N. siti	Prodotto testato	Confronto	Criteri valutati	Tempi	Risultati
Suhag et al. (2007)	20	200	Irrigante sottogengivale con CU 1%+SRP	Irrigante sottogengivale con CHX 0,2%+SRP	PPD BoP	15 gg 21 gg 42 gg	L'irrigante a base di CU è risultato più efficace nella riduzione di PPD e risoluzione di BoP
Waghmare et al. (2011)	100		Collutorio (10 mg CU in 100 ml di H <sub>2</sub> O distillata)	Collutorio con CHX	GI PI	14 gg 21 gg	Il collutorio a base di CXH è risultato più efficace nella riduzione del PI, mentre la riduzione del GI è stata simile
	10	20	Collutorio (10 mg CU in 100 ml di H <sub>2</sub> O distillata)	Collutorio con CHX	Conta microbiologica totale	21 gg	Non sono state rilevate differenze tra i due collutori nella diminuzione della conta batterica
Gottumukkala et al. (2013)	23		Irrigante con CU 1%+SRP	Irrigante con CHX 0,2%+SRP	BoP PI PPD	30 gg 90 gg 180 gg	I risultati migliori nella diminuzione dei parametri clinici si sono ottenuti con l'irrigante a base di CHX
	23		Irrigante con CU 1%+SRP	Irrigante con CHX 0,2%+SRP	BANA test	30 gg 180 gg	Non sono state rilevate differenze tra i due irriganti nella diminuzione della conta batterica
Bhatia et al. (2014)	25	50	Gel con CU 1%+SRP	SRP	PI BI PPD CAL	30 gg 90 gg 180 gg	L'aggiunta di CU allo SRP ha portato al miglioramento di tutti i parametri clinici
	25	50	Gel con CU 1%+SRP	SRP	Test microbiologico	30 gg 90 gg 180 gg	L'aggiunta di CU allo SRP ha portato alla diminuzione delle specie microbologiche analizzate
Pulikkotil et al. (2015)	60	20	Gel 10 mg CU	- Gel CHX 1% - Gel CHX 0,25%+MTZ	GI PI BoP PPD	30 gg 60 gg	I gel a base di CU e di CHX+MTZ sono risultati superiori al gel di CHX nel miglioramento dei parametri clinici
	60		Gel 10 mg CU	- Gel CHX 1% - Gel CHX 0,25%+MTZ	Livelli di IL-1 $\beta$ e CCL28 nel fluido crevicolare	30 gg	I gel a base di CU e di CHX+MTZ sono risultati superiori al gel di CHX nel modificare i livelli di IL-1 $\beta$ e CCL28

CU = curcumina; CHX = clorexidina; PPD = profondità di tasca; BoP = sanguinamento al sondaggio; SRP = scaling e root planing; GI = indice gengivale; PI = indice di placca; BANA = N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide; BI = indice di sanguinamento; CAL = livello di attacco clinico; MTZ = metronidazolo; IL-1 $\beta$  = interleuchina 1b; CCL28 = chemochinaL28

In uno studio pilota su 30 pazienti parodontali su cui è stato effettuato scaling e root planing non sono state osservate differenze di efficacia tra due collutori (uno con clorexidina e l'altro a base di

curcumina) nel ridurre i valori di Gingival Index e Plaque Index<sup>[46]</sup>. La curcumina sotto forma di collutorio (0,01%) è stata confrontata con la clorexidina (0,2%) anche in associazione al

solo spazzolamento meccanico su di un campione di 100 pazienti, divisi in due gruppi da 50. In entrambi è stato osservato un miglioramento significativo dei valori di Plaque Index e Gingival Index,

con la clorexidina più abile ad abbassare l'indice di placca e ugualmente utile a migliorare l'indice gengivale rispetto alla curcumina. Gli autori confermano gli effetti antibatterici e anti-infiammatori dei due composti, suggerendo al contempo che la differenza di sostantività della curcumina rispetto alla clorexidina si tradurrebbe in una minore capacità di riduzione della placca batterica<sup>[47]</sup>.

#### 4. DISCUSSIONE

Per quanto riguarda gli effetti della curcumina sull'infezione parodontale, la letteratura odontoiatrica è ancora scarsa. Dai pochi studi eseguiti con un di-

così un miglior controllo della patologia parodontale nonché una prevenzione più importante e mirata di molte altre patologie croniche<sup>[48]</sup>.

La curcumina, estratto del rizoma della pianta *Curcuma longa*, ha dimostrato di possedere diverse proprietà, soprattutto di tipo anti-infiammatorio, agendo sui mediatori pro-infiammatori (COX-2, NF-kB, PGE<sub>2</sub>-sintasi, IL-6, TNF- $\alpha$ , metalloproteinasi) e antiossidante, contrastando i radicali liberi (ROS, RNS).

Sotto forma di collutorio, la curcumina ha dimostrato di essere un valido antibatterico con buone capacità di riduzione della placca, anche se sembra non essere in grado di raggiungere i risultati di riduzio-

Sotto forma di gel orale, come ausilio alla routinaria terapia igienica domiciliare, a oggi la curcumina presenta ancora ridotte evidenze.

Quando è stato confrontato un gel a base di curcumina con uno a base di clorexidina e un altro composto da clorexidina e metronidazolo – tutti utilizzati in una mascherina, nella stessa quantità e per la stessa durata di tempo – il primo ha mostrato una maggiore tendenza a contrastare le manifestazioni cliniche e dell'infiammazione gengivale. Il gel di curcumina ha, inoltre, mostrato valori equivalenti a quello con clorexidina e metronidazolo per quanto riguarda i livelli di citochine IL-1 $\beta$  e CCL28<sup>[41]</sup>. Si può quindi ipotizzare che quando associato a una corretta rimozione meccanica della placca, un gel a base di curcumina sia equivalente o addirittura superiore alla clorexidina nella riduzione dell'infiammazione gengivale.

Un recente studio ha testato un gel di curcumina (all'1%) come integrazione alla terapia parodontale non chirurgica. È stato osservato come l'aggiunta di questo gel a fine seduta, rispetto al solo scaling e root planing, fosse d'aiuto nel ridurre i sintomi clinici di infiammazione gengivale e le specie batteriche a 6 mesi dal trattamento<sup>[40]</sup>. In terapia parodontale non chirurgica esistono numerosi agenti irriganti che vengono iniettati nelle tasche al termine delle sedute di scaling e root planing, nel tentativo di migliorare i parametri clinici della parodontite<sup>[42]</sup>. In uno studio del 2007 sono stati confrontati diversi irriganti tra cui la curcumina, utilizzati dopo strumentazione sottogengivale. L'irrigante a base di curcumina è stato quello che ha mostrato risultati migliori nell'immediato (5 giorni) nella riduzione di sanguinamento al sondaggio e rossore gengivale, ed è sembrato essere il più efficace nella riduzione della profondità di sondaggio<sup>[42]</sup>.

## SOTTO FORMA DI COLLUTORIO, LA CURCUMINA HA DIMOSTRATO DI ESSERE UN VALIDO ANTIBATTERICO CON BUONE CAPACITÀ DI RIDUZIONE DELLA PLACCA

scritto follow-up è sembrata emergere la teoria che la curcumina, compresa in gel parodontali o irriganti sottogengivali, possa essere d'aiuto alla terapia parodontale meccanica tradizionale nel miglioramento dei parametri clinici e microbiologici dell'infezione. Quello che attualmente manca in letteratura sono studi clinici randomizzati e controllati, con un adeguato periodo di osservazione, che possano confermare o meno l'efficacia di questa sostanza in ambito parodontale.

Recenti evidenze suggeriscono che la dieta possa modulare in maniera estremamente efficace la cascata infiammatoria e lo stress ossidativo, consentendo

ne di indice di placca ottenibili mediante l'utilizzo di clorexidina<sup>[47]</sup>.

Diversi studi, inoltre, hanno evidenziato le proprietà della curcumina nel ridurre l'infiammazione gengivale, supportando l'ipotesi che il suo effetto anti-infiammatorio possa essere dovuto alla sua azione inibitrice sulla sintesi di prostaglandine e sull'azione stabilizzatrice sulle membrane lisosomiali<sup>[47,49-51]</sup>.

Da un punto di vista puramente clinico quindi, nella scelta di un collutorio si può optare per la curcumina con l'obiettivo di sfruttare le sue proprietà anti-infiammatorie, ma anche come antibatterico, in quei casi in cui si vuole evitare l'utilizzo della clorexidina.

## 5. CONCLUSIONI

Sempre più ricerche confermano come le malattie di stampo infiammatorio possano essere meglio gestite intervenendo sull'alimentazione del paziente e, più in generale, sul suo stile di vita. La scelta degli alimenti, il livello di attività fisica e la qualità del sonno sono, per esempio, importanti regolatori a livello epigenetico che possono contribuire a modulare i processi infiammatori. Alcuni alimenti in particolare, sia in forma naturale che come nutraceutici, quali la curcumina, hanno le potenzialità per fungere da supporto alle terapie tradizionali. Questo sembra poter essere il caso anche della parodontite che potrebbe essere dunque meglio affrontata con un intervento integrato costituito da terapia tradizionale, igiene orale domiciliare e supporto nutrizionale e nutraceutico. ■

### CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

### FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente lavoro.

### BIBLIOGRAFIA

- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW.** Periodontal disease. *Lancet* 2005;19;366(9499):1809-20.
- Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M.** Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol* 2013;503754.
- Lamster IB, Novak MJ.** Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:31-60.
- Chapple ILC, Matthews JB.** The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007;43:160-232.
- Mealey BL.** Periodontal disease and diabetes - a two-way street. *JADA* 2006;137(Suppl 10):26S-36S.
- Ongaro F.** *Mangiare ci fa belli.* Milano: Ed. Piemme, Gruppo Mondadori, 2013.
- Michalowicz BS, Appeli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JG, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL.** Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991;62:293-9.
- Ritchie CS, Kinane DF.** Nutrition, inflammation, and periodontal disease. *Nutrition* 2003;19:475-6.
- Kaur G, Katharaiya R, Bansal S, Singh A, Shahakar D.** Dietary antioxidants and their indispensable role in periodontal health. *J Food Drug Anal* 2016;24:239-46.
- Pari L, Tewas D, Eckel J.** Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:127-49.
- Zhou T, Chen D, Li Q, Sun X, Song Y, Wang C.** Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats. *Acta Odontol Scand* 2013;71:349-56.
- Ammon HP, Wahi MA.** *Pharmacology of Curcuma longa.* *Planta Med* 1991;57:1-7.
- Zhao BL, Li XJ, He RG, Cheng SJ, Xin WJ.** Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys* 1989;14:175-85.
- Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R.** Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci* 2014;116:1-7.
- Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K.** A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Res Int* 2014;2014:186864.
- Osawa T, Sugiyama Y, Inayoshi M, Kawakishi S.** Antioxidative activity of the tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:1609-12.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H.** Curcumin, the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:1-75.
- Aggarwal B, Kumar A, Bharti AC.** Anticancer potential of curcumin, preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23:363-98.
- Huang MT, Newmark HL, Frenkel K.** Inhibitory effects of curcumin on tumorigenesis in mice. *J Cell Biochem Suppl* 1997;27:26-34.
- Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Malone WA, Boone CW, Kopelovich L, Hawk ET, Lieberman R, Lawrence JA, Ali I, Viner JL, Sigman CC.** Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000;130: 467S-471S.
- 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;40:201-10.
- Yadav SK, Sah AK, Jha RK, Sah P, Shah DK.** Turmeric (curcumin) remedies gastroprotective action. *Pharmacogn Rev* 2013;7:42-6.
- Kim DC, Ku SK, Bae JS.** Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep* 2012;45:221-6.
- Began G, Sudharshan E, Appu Rao AG.** Inhibition of lipoxygenase 1 by phosphatidylcholine micelles-bound curcumin. *Lipids* 1998;33: 1223-8.
- Hu P, Huang P, Chen MW.** Curcumin attenuates cyclooxygenase-2 expression via inhibition of the NF-κB pathway in lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts. *Cell Biol Int* 2013;37:443-8.
- Menon VP, Sudheer AR.** Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:105-25.

- 27. Boyanapalli SS, Kong ANT.** "Curcumin, the King of Spices": epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases. *Curr Pharmacol Rep* 2015;1:129-39.
- 28. Banik U, Parasuraman S, Adhikary AK, Othman NH.** Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36:98.
- 29. González-Reyes S, Guzmán-Beltrán S, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J.** Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents heme-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:801418.
- 30. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'agata V, Arielli E, Sapienza M, Quattrone A, Calabrese V.** Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:395-403.
- 31. Le WD, Xie WJ, Appel SH.** Protective role of heme oxygenase-1 in oxidative stress-induced neuronal injury. *J Neurosci Res* 1999;56:652-8.
- 32. Maines MD.** The heme oxygenase system and its functions in the brain. *Cell Mol Biol* 2000;46:573-85.
- 33. Takahashi M, Dore S, Ferris CD, Tomita T, Sawa A, Wolosker H, Borchelt DR, Iwatsubo T, Kim SH, Thinakaran G, Sisodia SS, Snyder SH.** Amyloid precursor proteins inhibit heme oxygenase activity and augment neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neuron* 2000;28:461-73.
- 34. Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ.** Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1303-12.
- 35. Guimaraes MR, Coimbra LS, de Aquino SG, Solidario LC, Kirkwood KL, Ross C Jr.** Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease *in vivo*. *J Periodontol Res* 2011;46:269-79.
- 36. Begum AN, Jones MR, Limet GP.** Curcumin structure, function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:196-208.
- 37. Zhang Y, Golub LM, Johnson F, Wishnia A.** pKa, zinc- and serum albumin-binding of curcumin and two novel biologically-active chemically-modified curcumins. *Curr Med Chem* 2012;19:4367-75.
- 38. Zhang Y, Gu Y, Lee HM.** Design, synthesis and biological activity of new polyenolic inhibitors of matrix metalloproteinases: a focus on chemically-modified curcumins. *Curr Med Chem* 2012;19:4348-58.
- 39. Elburki MS, Rossa C, Guimaraes MR, Goodenough M, Lee HM, Curylofo FA, Zhang Y, Johnson F, Golub LM.** A novel chemically modified curcumin reduces severity of experimental periodontal disease in rats: initial observations. *Mediators Inflamm* 2014;2014:959471.
- 40. Bhatia M, Urolagin SS, Pentylala KB, Urolagin SB, K B M, Bhoi S.** Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *J Clin Diagn Res* 2014;8:ZC65-9.
- 41. Pulikkotil SJ, Nath S.** Effects of curcumin on crevicular levels of IL-1 $\beta$  and CCL28 in experimental gingivitis. *Aust Dent J* 2015;60:317-27.
- 42. Suhag A, Dixit J, Dhan P.** Role of curcumin as a subgingival irrigant: a pilot study. *Perio* 2007;4:115-21.
- 43. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM.** Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* 2014;13:11.
- 44. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J.** 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;58:516-27.
- 45. Gottumukkala SNVS, Koneru S.** Effectiveness of sub gingival irrigation of an indigenous 1% curcumin solution on clinical and microbiological parameters in chronic periodontitis patients: a pilot randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2013;4:186-91.
- 46. Muglikar S, Patil KC, Shivswami S, Hegde R.** Efficacy of curcumin in the treatment of chronic gingivitis: a pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2013;11:81-6.
- 47. Waghmare PF, Chaudhari AU, Karhadkar VM, Jamkhande AS.** Comparative evaluation of turmeric and chlorhexidine gluconate mouthwash in prevention of plaque formation and gingivitis: a clinical and microbiological study. *J Contemp Dent Pract* 2011;12:221-4.
- 48. Kaput J, Rodriguez RL.** Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004;16:166-77.
- 49. Soudamini KK, Kuttan R.** Cytotoxic and tumour reducing properties of curcumin. *Indian J Pharmacol* 1988;2:95-101.
- 50. Nagpal M, Sood S.** Role of curcumin in systemic and oral health: an overview. *J Nat Sci Biol Med* 2013;4:3-7.
- 51. Kohli K, Ali J, Ansari MJ, Raheman Z.** Curcumin: a natural anti-inflammatory agent. *Indian J Pharmacol* 2005;37:141-7.

## Long Abstract

### INTRODUCTION

Controlled life styles and correct dietary habits operate on oxidative stress and on the mechanisms of inflammatory regulations, causing a reduction of its destructive effects. In fact, there are several micro and macro-nutrients with antioxidant and anti-inflammatory activity at the systemic level acting, consequently, also at the periodontal level. Turmeric, also called turmeric, is the most used polyphenol in the diet. Its bioactive component, curcumin (diferuloylmethane), has been shown to possess a wide spectrum of interesting and favorable biological

properties both at systemic and periodontal levels. In fact, the anti-inflammatory properties, antioxidants, anti-cancer, anti-cholesterol-lowering agent, antiulcers, antihypertensives, anticoagulants and antibacterials have been hypothesized in various studies. With regard to periodontal disease, the most important effects of curcumin include: anti-inflammatories; antioxidants; antibacterial, antiulcer and anti-hypercholesterolemic agents; epigenetics; of general modulation of inflammatory processes and control of oxidative. In this literature review the authors aimed to overview curcumin

anti-inflammatory effects on oral and periodontal tissues.

### MATERIALS AND METHODS

A review of the literature was performed by inserting the following key words both in english and italian: periodontal disease, periodontitis, curcuma, curcumin, anti-aging medicine and oxidative stress. The following web sites were used: PubMed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Research Gate, Google Scholar. Only scientific articles and textbooks published between 1989 and 2016 were finally included in the review.

### RESULTS

The literature analyses revealed that curcumin seems to be a valid anti-bacterial agent with good plaque reduction properties and it seems to have anti-inflammatory effects since is able to reduce gingival inflammation. In addition to non-surgical periodontal therapy, curcumin showed an important reduction of gingival inflammation signs and bacteria proliferation and activity.

### CONCLUSIONS

More and more researches confirm that inflammatory diseases can be managed better interfering with patient's alimentation. Some types of food, as curcumin, can act as a support for traditional therapies. Therefore, also periodontitis could be better managed with combined interventions of traditional therapy, oral hygiene and nutritional and nutraceutical supports.

### CLINICAL SIGNIFICANCE

More and more researches confirm how inflammatory diseases can be better managed by intervening on the eating habits of the patients and more generally on his lifestyle. The choice of food, the level of physical activity, and the quality of sleep are some important regulators at the epigenetic level that can help to modulate inflammatory processes. Some foods in particular, both in natural form and as nutraceuticals, such as curcumin, have the potential to serve as support for traditional therapy. This seems to be the case also for periodontitis which could therefore be better addressed with an integrated intervention consisting of traditional therapy, oral hygiene at home and nutritional and nutraceutical support.