

L'ESTRATTO DI CURCUMA LONGA MIGLIORA I MARKER INFIAMMATORI E LA SALUTE MENTALE IN SOGGETTI SANI DI ETÀ COMPRESA TRA 50 E 69 ANNI E IN SOVRAPPESO: uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo.

Uchio et al. 2021; Nutrition Journal.

RIASSUNTO

Ai partecipanti sani e in sovrappeso di età compresa tra 50 e 69 anni è stato somministrato l'estratto di *Curcuma longa* e sono stati valutati i valori dei marker infiammatori per un periodo di 12 settimane. Al termine del periodo di studio il gruppo che aveva assunto la curcuma mostrava un peso corporeo e un indice di massa corporea significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo. Inoltre, questo gruppo presentava un miglioramento significativo nei punteggi dei test per la valutazione della salute mentale e dell'aggressività (rabbia e ostilità).

La spezia dorata dietetica *Curcuma longa*, nota semplicemente come curcuma, ha diversi effetti biologici. Sia l'estratto liquido che l'estratto supercritico con anidride carbonica di *C. longa* hanno mostrato attività antinfiammatorie negli studi condotti sugli animali. Tuttavia, l'effetto antinfiammatorio nell'uomo di una miscela di questi due tipi di estratti di *C. longa* (CLE) è ancora poco conosciuto. Pertanto, è stato studiato l'effetto del CLE contenente turmeronoli antinfiammatori sull'infiammazione cronica e sulla salute generale dell'uomo.

METODI

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in soggetti sani di età compresa tra 50 e 69 anni in sovrappeso. I partecipanti hanno assunto due capsule contenenti CLE (gruppo CLE, n = 45) o due capsule di placebo (gruppo placebo, n = 45) al giorno per 12 settimane e sono stati misurati i valori dei marker infiammatori nel sangue. I partecipanti hanno anche completato due questionari: il Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) ovvero il questionario SF-36 che indaga su quella che è sia la salute fisica che mentale del paziente e la scala Profile of Mood States (POMS) ovvero un metodo per identificare e quantificare stati affettivi particolari. Gli effetti del trattamento sono stati analizzati mediante un'analisi della varianza a due vie seguita da un test (livello di significatività, $p < 0,05$).

RISULTATI

Al termine dello studio durato 12 settimane il gruppo CLE aveva un peso corporeo ($p < 0,05$) e un indice di massa corporea ($p < 0,05$) significativamente più basso rispetto al gruppo

placebo e livelli sierici di proteina C-reattiva significativamente più bassi ($p < 0,05$) così come per la proteina C3 del complemento ($p < 0,05$). Inoltre, il gruppo CLE ha mostrato un miglioramento significativo del punteggio per la valutazione della salute mentale MOS SF-36 ($p < 0,05$) e del punteggio per la valutazione dell'aggressività (rabbia-ostilità) POMS ($p < 0,05$).

CONCLUSIONE

Il CLE ovvero la miscela di estratto liquido e estratto supercritico con anidride carbonica di *C. longa* è in grado di agire favorevolmente sull'infiammazione cronica di basso grado.

STUDIO

L'infiammazione è una risposta fisiologica dell'organismo ad una infezione o danno tissutale che comporta vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e reclutamento di leucociti nei tessuti infiammatori per eliminare i microrganismi patogeni e le cellule morte, con conseguente induzione della riparazione e rigenerazione dei tessuti [1]. D'altra parte, l'infiammazione cronica è una risposta infiammatoria persistente mediata da cellule del sistema immunitario e non che possono avere vari effetti indesiderati, tra cui danno tissutale, inibizione della guarigione, stimolo della fibrosi e alterazione dell'omeostasi [1, 2]. Recentemente, l'infiammazione di basso grado è stata riconosciuta come uno stato in cui i mediatori dell'infiammazione sistemica hanno valori solo leggermente più elevati rispetto ai livelli osservati nell'infiammazione acuta [3, 4]. Questo tipo di infiammazione non è stato chiaramente definito ma è considerato correlato all'invecchiamento [5], all'obesità [4] e a uno stile di vita malsano [6] in assenza di infezioni evidenti o lesioni tissutali [3]. Studi precedenti hanno mostrato che l'infiammazione cronica di basso grado è potenzialmente associata a un aumentato rischio di sindrome metabolica [7], malattia aterosclerotica [8], malattia di Alzheimer [9], malattia neurodegenerativa [2], disturbi comportamentali e dell'umore [10], cancro [11] e mortalità [12, 13].

I marker infiammatori includono la proteina C-reattiva (PCR), le proteine del complemento e il fibrinogeno, che vengono indotti da citochine infiammatorie in risposta ai segnali di danno tissutale e allo stress metabolico [1, 3, 4, 14]. La PCR è stata spesso utilizzata come indice di misura e valutazione dell'infiammazione di basso grado ed è ben nota per opsonizzare batteri e cellule apoptotiche per la loro eliminazione attraverso le proteine del sistema del complemento e la fagocitosi [15]. Inoltre, è stato riportato che la PCR promuove la produzione di citochine/chemochine pro-infiammatorie nei macrofagi umani [16] e aumenta l'adesione monociti-cellule endoteliali [17]. L'infiammazione attiva il sistema del complemento, portando alla formazione di due diverse convertasi del componente 3 (C3) del complemento: si ottiene C4bC2b nella via classica e nella via della lectina e C3bBb nella via alternativa. Queste convertasi C3 scindono C3 in due frammenti: C3a, un mediatore infiammatorio, e C3b, che induce la formazione di complessi di attacco della membrana che va incontro a lisi di cellule e batteri [18].

Il fibrinogeno ha un ruolo importante non solo nell'attivazione della cascata della coagulazione, ma anche nel favorire l'infiammazione inducendo la produzione di citochine, l'infiltrazione dei leucociti nei tessuti infiammati e l'aggregazione piastrinica [19]. È noto che alti livelli sistemici di questi marcatori infiammatori sono associati a un aumentato rischio di malattie infiammatorie croniche [2, 19, 20]. Inoltre, l'aumento dei livelli circolanti di PCR e C3 può essere associato a una ridotta qualità della vita (QOL) e disturbi dell'umore [21, 22, 23]

La *Curcuma longa* è un membro della famiglia delle Zingiberaceae ed è una spezia tradizionale che svolge diverse attività fisiologiche [24]. Gli estratti acquosi di curcuma hanno effetti antiossidanti e antinfiammatori [25], promuovono la guarigione delle ferite corneali [26], mostrano attività antidepressiva [27] e hanno un effetto antitumorale [28]. Inoltre è stato dimostrato che gli estratti acquosi di *C. longa* agiscono favorevolmente sulla prevenzione di varie malattie infiammatorie croniche in modelli animali, tra cui il granuloma indotto da pellet di cotone [29], l'epatite indotta da tetracloruro di carbonio [30] e la steatoepatite non alcolica [31, 32], andando ad agire e provocando una riduzione dell'espressione dei geni che codificano per le citochine infiammatorie e le molecole di adesione cellulare. Gli estratti supercritici con anidride carbonica di *C. longa* hanno anche dimostrato di avere attività antiossidante in vitro e di inibire l'infiammazione indotta da carragenina nella zampa di ratto [33].

Per valutare l'effetto di una miscela di entrambi gli estratti di *C. longa* sull'infiammazione cronica e sulle condizioni di salute associate, sono stati misurati i livelli ematici di marker infiammatori e valutato la salute generale con due questionari, il Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Indagine (SF-36) e il Profilo di Mood States (POMS) scale, in soggetti di mezza età ed anziani in sovrappeso.

Questo studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo della durata di 12 settimane è stato condotto per studiare l'effetto di una miscela di un estratto acquoso e un estratto supercritico con anidride carbonica di *C. longa* (CLE) sull'infiammazione cronica e sulla salute generale nei partecipanti ovvero soggetti di mezza età e anziani in sovrappeso. È stato mostrato che l'assunzione di CLE ha portato ad una riduzione significativa del peso corporeo, dell'IMC e dei livelli sierici di PCR e C3. Inoltre, il gruppo CLE mostrava un punteggio MH (Mental health) significativamente più alto sull'SF-36 e un punteggio AH (Anger-Hostility) significativamente più basso sul POMS. Questi risultati suggeriscono che l'assunzione giornaliera di CLE potrebbe potenzialmente ridurre l'infiammazione cronica e migliorare la salute mentale e gli stati d'animo negativi dell'individuo.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, sovrappeso e obesità vengono definiti come un accumulo di grasso anormale o eccessivo che porta ad un potenziale rischio per la salute. Il BMI è l'indicatore più comunemente usato per valutare sovrappeso e obesità. Il BMI mostra variazioni in base alla stagione; per esempio in inverno rispetto all'estate, l'IMC, la massa grassa e l'assunzione di grassi nella dieta risultano più elevati e l'attività fisica risulta ridotta [44, 45]. In questo studio, è stato anche mostrato come il peso corporeo e l'IMC siano aumentati dall'inizio dello studio cominciato in estate fino alla fine delle 12

settimane terminate in inverno. Valori elevati di BMI sono fattori di rischio per malattie metaboliche, malattie cardiovascolari, morbo di Alzheimer, depressione e cancro [46]. Nel presente studio, il gruppo CLE ha mostrato un BMI significativamente più basso rispetto al valore misurato ad inizio studio e dopo 4, 8 e 12 settimane rispetto al gruppo placebo ma il numero di partecipanti che hanno riferito di fare esercizio non era diverso tra CLE e gruppo placebo. Studi sugli animali hanno anche dimostrato che l'assunzione con la dieta dell'estratto di *C. longa* ha inibito significativamente l'aumento di peso corporeo e l'accumulo di grasso viscerale nei ratti obesi indotto da una dieta ricca di grassi [47, 48]. Pertanto, CLE può inibire l'accumulo di grasso viscerale, con conseguente miglioramento dei valori di BMI. Tuttavia, la ricerca futura dovrà chiarire l'effetto del CLE sul volume di grasso viscerale nell'uomo con l'analisi della scansione tomografica computerizzata [49] o l'analisi dell'impedenza bioelettrica addominale [50].

Le proteine della fase acuta dell'infiammazione come PCR e C3 sono generalmente utilizzate come marcatori di infiammazione sistemica [14, 20]. È stato anche mostrato che queste proteine presentano variazioni stagionali, ovvero hanno valori più elevati in inverno rispetto all'estate [51, 52, 53]. Nel presente studio, è stato anche osservato che i livelli sierici di PCR e C3 erano più elevati all'inizio dello studio (estate) rispetto alla dodicesima settimana in cui termina lo studio (inverno). Lievi aumenti di PCR rilevati con precisione dal test hsCRP sono ora considerati un marker di infiammazione di basso grado [3, 4]. È stato riportato che un valore di hsCRP leggermente elevato (0,07-0,11 mg/dL) è associato ad un aumentato rischio di sindrome metabolica [7], malattie cardiovascolari [8], malattia coronarica [54], infarto del miocardio [55], diabete [56] e cancro al colon [11]. L'aumento della C3 sierica è stato correlato allo sviluppo di malattie associate a un'infiammazione di basso grado [20] e i rischi di malattia possono essere ridotti dagli agenti antinfiammatori [57, 58, 59]. Nel presente studio su partecipanti di mezza età e anziani in sovrappeso, il gruppo CLE ha migliorato significativamente i livelli sierici di PCR e C3. Questi risultati suggeriscono che il CLE può ridurre l'infiammazione sistemica di basso grado associata all'invecchiamento e all'obesità e quindi può essere in grado di ridurre il rischio di malattie infiammatorie croniche.

L'infiammazione di basso grado è indotta da diversi fattori, tra cui l'assunzione eccessiva di nutrienti (acidi grassi e glucosio) [6], lo stress del reticolo endoplasmatico [3] e i modelli molecolari associati ai danni (DAMP) [4]. È stato riportato che questi stimoli promuovono l'espressione di citochine pro-infiammatorie che inducono la produzione di marcatori infiammatori, inclusi PCR, proteine del complemento e fibrinogeno [3, 4, 6]. Nel presente studio, CLE ha migliorato significativamente i livelli di PCR e C3 ma non i livelli di C4 e fibrinogeno. È noto che l'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF- κ B) ovvero un fattore di trascrizione che favorisce la produzione epatica di PCR e C3 [14], ma non i geni di C4 e fibrinogeno invece non hanno siti di legame NF- κ B vicino alla regione del promotore [60, 61, 62, 63]. Infatti, è stato riportato che gli attivatori di NF- κ B, come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina- 1β (IL- 1β), non sono in grado di indurre la produzione di C4 e fibrinogeno [64, 65, 66]. È stato riportato che un estratto acquoso di *C. longa* inibisce la fosforilazione indotta da TNF- α di I kappa B-alfa (I κ B α), che può portare all'attivazione di NF- κ B [37]. Inoltre, è stato dimostrato che il turmeronolo A e il turmeronolo B isolati da

C. longa inibiscono l'attivazione di NF-κB indotta da lipopolisaccaridi nei macrofagi [67]. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che il CLE può ridurre PCR e C3 ma non C4 e fibrinogeno attraverso l'inibizione della via NF-κB.

La QOL è definita come la percezione di un individuo della propria posizione nella vita inserita in un contesto culturale, sociale e ambientale [68]. La QOL correlata alla salute (HR-QOL) può essere valutata dal questionario SF-36, che misura e valuta la salute fisica e mentale. Nel presente studio, CLE ha migliorato significativamente il punteggio della sottoscala SF-36 per la salute mentale (MH). L'infiammazione cronica di basso grado può essere correlata a una ridotta HR-QOL [69]: è noto che l'infiammazione riduce i livelli di energia cellulare e causa infiammazione del sistema nervoso centrale, disfunzione circadiana e affaticamento, che insieme possono portare a problemi di salute mentale, come depressione, ansia e disturbi del sonno [10, 70, 71]. È stato riportato che i partecipanti di mezza età con affaticamento avevano livelli plasmatici di PCR aumentati [72]. Uno studio di follow-up ha mostrato che alti livelli di PCR predicevano una condizione di affaticamento [73]. Inoltre, rispetto ai partecipanti senza affaticamento, i partecipanti con affaticamento e infiammazione di basso grado misurati dalla PCR hanno dimostrato di avere problemi di salute mentale, inclusi disagio psicologico, depressione e problemi di sonno [72]. In precedenza, studi eziologici hanno mostrato un'associazione negativa tra i livelli sierici di PCR e il punteggio SF-36 MH in pazienti con una lesione neurale, come la lesione del midollo spinale [21]. È stato riportato che i partecipanti depressi avevano livelli sierici di C3 significativamente più elevati rispetto ai partecipanti sani [74]. In precedenti studi clinici, l'assunzione giornaliera di alimenti medicinali con attività antinfiammatoria ha migliorato il punteggio SF-36 MH in individui sani con peso normale e sovrappeso [75, 76]. Pertanto, CLE può migliorare la salute mentale alleviando i sintomi indesiderati legati all'infiammazione.

Il POMS è un questionario ampiamente utilizzato che misura gli stati d'animo negativi e positivi ed è stato anche utilizzato per valutare i disturbi dell'umore [41]. Nel presente studio, l'assunzione di CLE ha migliorato significativamente l'umore negativo, come indicato dal miglioramento del punteggio POMS AH. È noto che gli stati d'umore negativi sono influenzati dall'infiammazione. Studi trasversali hanno trovato una correlazione positiva significativa tra rabbia e ostilità e livelli sierici di PCR [22]. Un precedente studio clinico ha mostrato come soggetti sottoposti al test di stress sociale, il Trier Social Stress Test, mostravano aumenti dei livelli sistemici di PCR [77] e citochine infiammatorie, insieme a disturbi dell'umore, tra cui rabbia [78] e ansia [79]. In uno studio di follow-up, i partecipanti con problemi psicologici (rabbia e ostilità) hanno dimostrato di avere livelli sierici di C3 più elevati rispetto ai partecipanti sani [23]. Pertanto, in questo studio CLE potrebbe aver migliorato lo stato d'animo negativo di rabbia e ostilità riducendo l'infiammazione sistemica di basso grado.

È noto che problemi di salute mentale e disturbi dell'umore sono associati non solo all'infiammazione sistemica [79, 82] ma anche alla neuroinfiammazione [83, 84]. I macrofagi cerebrali, noti anche come cellule microgliali, sono protagonisti nel promuovere lo sviluppo della neuroinfiammazione producendo citochine infiammatorie che portano

alla produzione di indolamina 2,3-diossigenasi (IDO)[83]. L'induzione dell'espressione di IDO promuove il metabolismo del triptofano nei metaboliti neurotossici della chinurenina e diminuisce il livello di molecole antidepressive naturali come la serotonina, che deriva dal triptofano [82]. È stato dimostrato che i sintomi simili alla depressione migliorano nei modelli animali trattati con inibitori dell'IDO [84]. Inoltre, una revisione sistematica e una meta-analisi di 18 studi clinici hanno dimostrato un effetto antidepressivo per la minociclina, un soppressore dell'attivazione microgliale [85]. Nelle cellule microgliali attivate, è stato scoperto che l'estratto di *C. longa*, il turmeronolo A e il turmeronolo B inibiscono la produzione di mediatori dell'infiammazione, inclusi TNF- α e IL-6 [86, 87]. Inoltre, in studi sugli animali, l'estratto di *C. longa* ha inibito la neuroinfiammazione associata a stanchezza [88], depressione [27], compromissione della memoria [86] e anomalie comportamentali indotte da ansia e privazione del sonno [89, 90]. Nel presente studio, l'integrazione alimentare con CLE ha migliorato la salute mentale e lo stato d'animo negativo, suggerendo che questi miglioramenti potrebbero essere correlati in parte all'inibizione dell'attivazione della microglia nel sistema nervoso centrale. Gli studi futuri devono studiare l'effetto del CLE sull'attivazione della microglia umana.

CONCLUSIONE

È stato condotto uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su partecipanti di mezza età e anziani in sovrappeso. Rispetto al gruppo placebo, peso corporeo, BMI e livelli sierici di PCR e C3 erano significativamente più bassi nel gruppo CLE. Inoltre, il gruppo CLE ha mostrato un miglioramento significativo nel punteggio SF-36 per la salute mentale e il punteggio POMS per rabbia e ostilità. Questi risultati suggeriscono che l'assunzione di una miscela di un estratto di acquoso e di un estratto supercritico con anidride carbonica di *C. longa* può potenzialmente migliorare la salute mentale e lo stato d'animo negativo riducendo l'infiammazione cronica di basso grado.

Bibliografia

1. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18:826–31.
2. Furman D, Campisi J, Verdin E. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25:1822–32.
3. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “low-grade” inflammation. *Arthritis care & research.* 2010;62:442–6.
4. Leon-Pedroza JI, Gonzalez-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodriguez D, Escobedo G, Gonzalez-Chavez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir.* 2015;83:543–51.
5. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Dore J, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev.* 2017;40:95–119.
6. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia.* 2010;53:10–20.
7. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:443–9.
8. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103:1813–8.
9. Tao Q, Ang TFA, DeCarli C, Auerbach SH, Devine S, Stein TD, et al. Association of Chronic low-grade Inflammation with Risk of Alzheimer disease in ApoE4 carriers. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e183597.
10. Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21:95–101.
11. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Group JPHCBPS: plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan public health center-based prospective study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2006;15:690–5.
12. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, Russo A, Carter C, Capoluongo E, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1679–85.
13. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, et al. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica.* 2016;101:1434–41.
14. Zhou Z, Xu MJ, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Mol Immunol.* 2016;13:301–15.
15. Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:282–9.
16. Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1397–402.
17. Devaraj S, Davis B, Simon SI, Jialal I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1170–6.
18. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into

- the spotlight. *Am J Pathol.* 2007;171:715–27.
19. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34:43–62.
20. Nadar SK, Lip GY. New insights into complement C3 and inflammation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21:261–3.
21. Sabour H, Latifi S, Soltani Z, Shakeri H, Norouzi Javidan A, Ghodsi SM, et al. C-reactive protein as an available biomarker determining mental component of health-related quality of life among individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2017;40:329–37.
22. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med.* 2004;66:684–91.
23. Boyle SH, Jackson WG, Suarez EC. Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period. *Brain Behav Immun.* 2007;21:816–23.
24. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—a review. *J Tradit Complement Med.* 2017;7:205–33.
25. Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: identification of novel components of turmeric. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:1529–42.
26. Mehra KS, Mikuni I, Gupta U, Gode KD. *Curcuma longa* (Linn) drops in corneal wound healing. *Tokai J Exp Clin Med.* 1984;9:27–31.
27. Yu ZF, Kong LD, Chen Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J Ethnopharmacol.* 2002;83:161–5.
28. Li Y, Shi X, Zhang J, Zhang X, Martin RC. Hepatic protection and anticancer activity of curcuma: a potential chemopreventive strategy against hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* 2014;44:505–13.
29. Anandakumar S, Joseph JA, Bethapudi B, Agarwal A, Jung E-B. Anti-inflammatory effects of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on acute and chronic inflammation models. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition.* 2014;43:612–7.
30. Sengupta M, Sharma GD, Chakraborty B. Hepatoprotective and immunomodulatory properties of aqueous extract of *Curcuma longa* in carbon tetra chloride intoxicated Swiss albino mice. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011;1:193–9.
31. Uchio R, Murosaki S, Ichikawa H. Hot water extract of turmeric (*Curcuma longa*) prevents non-alcoholic steatohepatitis in mice by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammation. *J Nutr Sci.* 2018;7:e36.
32. Mun J, Kim S, Yoon HG, You Y, Kim OK, Choi KC. Water extract of *Curcuma longa* L. Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2019;11:2536.
33. Nagavekar N, Singhal RS. Supercritical fluid extraction of *Curcuma longa* and *Curcuma amada* oleoresin: optimization of extraction conditions, extract profiling, and comparison of bioactivities. *Ind Crop Prod.* 2019;134:134–45.
44. Kucukerdonmez O, Rakicioglu N. The effect of seasonal variations on food consumption, dietary habits, anthropometric measurements and serum vitamin levels of university students. *Prog Nutr.* 2018;20:165–75.
45. Iwao T, Sakai K, Ando E. Seasonal fluctuations of glycated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients: effect of diet and physical activity. *Diabetol Int.* 2013;4:173–8.
46. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:288–98.
47. Kim JH, Kim OK, Yoon HG, Park J, You Y, Kim K, et al. Anti-obesity effect of extract from fermented *Curcuma longa* L through regulation of adipogenesis and lipolysis pathway in high-fat diet-induced obese rats. *Food Nutr*

Res. 2016;60:30428.

48.Song WY, Choi JH. Korean Curcuma longa L. induces lipolysis and regulates leptin in adipocyte cells and rats. *Nutr Res Pract.* 2016;10:487–93.

49.Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999;211:283–6.

50. Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiya A, Nishida M, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care.* 2005;28:451–3.

51.Sung KC. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. *Int J Cardiol.* 2006;107:338–42.

52.Liu B, Taioli E. Seasonal variations of complete blood count and inflammatory biomarkers in the US population – analysis of NHANES data. *PLoS One.* 2015;10:e0142382.

53.Kumae T, Sugawara K, Machida K, Shimaoka A. Seasonal changes in immune function. 1. Seasonal changes in the levels of immunoglobulins, complements and some proteins. *Jpn J Biometeor.* 1986;23:19–27.

54.Arima H, Kubo M, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1385–91.

55. Iso H, Noda H, Ikeda A, Yamagishi K, Inoue M, Iwasaki M, et al. The impact of C-reactive protein on risk of stroke, stroke subtypes, and ischemic heart disease in middle-aged Japanese: the Japan public health center-based study. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:756–66.

56. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K, et al. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care.* 2005;28:2497–500.

57. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973–9.

58. Mizoguchi M, Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Oba T, et al. Pioglitazone attenuates atherosclerotic plaque inflammation in patients with impaired glucose tolerance or diabetes a prospective, randomized, comparator-controlled study using serial FDG PET/CT imaging study of carotid artery and ascending aorta. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:1110–8.

59. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1602–12.

60. Vaishnav AK, Mitchell TJ, Rose SJ, Walport MJ, Morley BJ. Regulation of transcription of the TATA-less human complement component C4 gene. *J Immunol.* 1998;160:4353–60.

61. Mizuguchi J, Hu CH, Cao Z, Loeb KR, Chung DW, Davie EW. Characterization of the 5' -flanking region of the gene for the gamma chain of human fibrinogen. *J Biol Chem.* 1995;270:28350–6.

62. Dalmon J, Laurent M, Courtois G. The human beta fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. *Mol Cell Biol.* 1993;13:1183–93.

63.Duan HO, Simpson-Haidaris PJ. Functional analysis of interleukin 6 response elements (IL-6REs) on the human gamma-fibrinogen promoter: binding of hepatic Stat3 correlates negatively with transactivation potential of type II IL-6REs. *J Biol Chem.* 2003;278:41270–81.

64. Falus A, Rokita H, Walcz E, Brozik M, Hidvégi T, Merétey K. Hormonal regulation of complement biosynthesis in human cell lines--II. Upregulation of the biosynthesis of complement components C3, factor B and C1 inhibitor by interleukin-6 and interleukin-1 in human hepatoma cell line. *Mol Immunol.* 1990;27:197–201.

65. Sartain SE, Turner NA, Moake JL. TNF regulates essential alternative complement pathway components and

- impairs activation of protein C in human glomerular endothelial cells. *J Immunol.* 2016;196:832–45.
66. Rein-Smith CM, Anderson NW, Farrell DH. Differential regulation of fibrinogen chain splice isoforms by interleukin-6. *Thromb Res.* 2013;131:89–93.
67. Okuda-Hanafusa C, Uchio R, Fuwa A, Kawasaki K, Muroyama K, Yamamoto Y, et al. Turmeronol A and turmeronol B from *Curcuma longa* prevent inflammatory mediator production by lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages, partially via reduced NF- κ B signaling. *Food Funct.* 2019;10:5779–88.
68. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996;334:835–40.
69. Garvin P, Nilsson E, Ernerudh J, Kristenson M. The joint subclinical elevation of CRP and IL-6 is associated with lower health-related quality of life in comparison with no elevation or elevation of only one of the biomarkers. *Qual Life Res.* 2016;25:213–21.
70. Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The high costs of low-grade inflammation: persistent fatigue as a consequence of reduced cellular-energy availability and non-adaptive energy expenditure. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:78.
71. Liukkonen T. Low-grade inflammation in depression, Anxiety and Sleep Disturbances: University of Oulu; 2011.
72. Seiler A, Murdock KW, Fagundes CP. Impaired mental health and low-grade inflammation among fatigued bereaved individuals. *J Psychosom Res.* 2018;112:40–6.
73. Cho HJ, Kivimäki M, Bower JE, Irwin MR. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with new-onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol Med.* 2013;43:1773–83.
74. Al-Hakeim HK. Serum cortisol, immunoglobulins and some complements among depressed patients. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23:76–80.
75. Boix-Castejón M, Herranz-López M, Gago AP, Olivares-Vicente M, Caturla N, Roche E, et al. Hibiscus and lemon verbena polyphenols modulate appetite-related biomarkers in overweight subjects: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018;9:3173–84.
76. Morita H, Ikeda T, Kajita K, Fujioka K, Mori I, Okada H, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J.* 2012;11:77.
77. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom Med.* 2005;67:679–87.
78. Childs E, Van Dam NT, de Wit H. Effects of acute progesterone administration upon responses to acute psychosocial stress in men. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2010;18:78–86.
79. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014;140:774–815.
82. Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16:533–58.
83. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141–54.
84. Hopper AT, Jones KA, Campbell BM, Li G. Neuroinflammation in mood disorders: mechanisms and drug targets. *Annu Rev Med Chem.* 2013;48:317–31.
85. Rosenblatt JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* 2018;227:219–25.
86. Kim JE, Shrestha AC, Kim HS, Ham HN, Kim JH, Kim YJ, et al. WS-5 extract of *Curcuma longa*, *Chaenomeles sinensis*, and *Zingiber officinale* contains anti-AChE compounds and improves β -amyloid-induced memory impairment in mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:5160293.

87. Xu J, Ji F, Kang J, Wang H, Li S, Jin DQ, et al. Absolute configurations and NO inhibitory activities of Terpenoids from *Curcuma longa*. *J Agric Food Chem*. 2015;63:5805–12.

88. Vasileva LV, Saracheva K, Ivanovska MV, Petrova AP, Sucouglu E, Murdjeva MA, et al. Beneficial Effect of Chronic Treatment with Extracts from *Rhodiola Rosea* L. and *Curcuma Longa* L. on the Immunoreactivity of Animals Subjected to a Chronic Mild Stress Model. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59:443–53.

89. Ibrionke G, Alemonu O. Effects of ethanol extract of *curcuma longa* rhizome on Neurobehavioural activities in stressed rats. *Afr J Biomed Res*. 2013;16:193–7.

90. Kumar A, Singh A. Possible nitric oxide modulation in protective effect of (*Curcuma longa*, Zingiberaceae) against sleep deprivation-induced behavioral alterations and oxidative damage in mice. *Phytomedicine*. 2008;15:577–86.