

# PREVENIRE IL DECLINO COGNITIVO ASSOCIATO ALLA SINDROME METABOLICA TRAMITE L'USO DEI POLIFENOLI DELLA CURCUMA: IL PROGETTO EPICURO



Letizia Giona<sup>1,2</sup>, Alessandra Berry<sup>1</sup>, Giulia Zanchi<sup>3</sup>, Rosaria Vari<sup>3</sup> e Francesca Cirulli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, ISS

<sup>2</sup>Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>3</sup>Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

**RIASSUNTO** - Il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, coadiuvato dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, coordina il Progetto EPICURO - "Effetto della supplementazione nutrizionale con CURcuma sulla performance cOgnitiva in soggetti con sindrome metabolica", in collaborazione con la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. La sindrome metabolica rappresenta un cluster di fattori di rischio per le patologie cardiovascolari e il diabete ed è stata associata a un aumento del rischio di declino cognitivo a causa dell'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio e pro-ossidante a livello sistemico. Lo scopo del Progetto è quello di verificare se una supplementazione nutrizionale con il polifenolo curcumina ad alta biodisponibilità, agendo attraverso le sue proprietà anti-infiammatorie e anti-ossidanti, possa essere efficace nell'attenuare il declino cognitivo in uomini e in donne anziani/e affetti/e da sindrome metabolica.

**Parole chiave:** sindrome metabolica; declino cognitivo; polifenoli

**SUMMARY** (*Prevention of the metabolic syndrome-related cognitive decline through the use of polyphenols: the EPICURO Project*) - The Center for Behavioral Sciences and Mental Health is coordinating, jointly with the Center for Gender-specific Medicine of the National Institute of Health, the project EPICURO "Effect of nutritional supplementation with turmeric on cognitive performance in subjects with metabolic syndrome". The project is carried-out in collaboration with the Foundation Agostino Gemelli Hospital IRCCS. Metabolic syndrome is a cluster of risk factors for cardiovascular diseases and diabetes that can increase vulnerability for cognitive decline due to the induction of a pro-inflammatory and pro-oxidant systemic status. The aim of the study is to evaluate whether nutritional supplementation with the polyphenol curcumin, by acting through its anti-inflammatory and anti-oxidant properties, can attenuate cognitive decline in aged men and women with metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome; cognitive decline; polyphenols

francesca.cirulli@iss.it

**N**egli ultimi decenni si sta assistendo a una "transizione nutrizionale", ossia un cambiamento nelle abitudini alimentari per cui si è passati dal consumo di diete ricche di cereali integrali, legumi e prodotti vegetali poco lavorati, all'utilizzo di prodotti raffinati e ad alto contenuto calorico (1). Tale transizione ha portato a un'aumentata incidenza di patologie metaboliche, come diabete e obesità, che possono rappresentare importanti fattori di rischio anche per la funzionalità cerebrale e le funzioni cognitive, soprattutto in popolazioni vulnerabili, quali i soggetti anziani (2).

## La sindrome metabolica e il rischio di declino cognitivo: messa a punto di strategie preventive basate sull'uso di polifenoli

La sindrome metabolica (S-Met) rappresenta un cluster di fattori di rischio per le patologie cardiovascolari e il diabete mellito ed è definita dalla compresenza di almeno tre delle seguenti condizioni tra obesità addominale, ipertensione, alti livelli di glucosio, alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL nel sangue. A causa dell'eterogeneità di questa sindrome e dei differenti criteri diagnostici utilizzati negli studi, ►

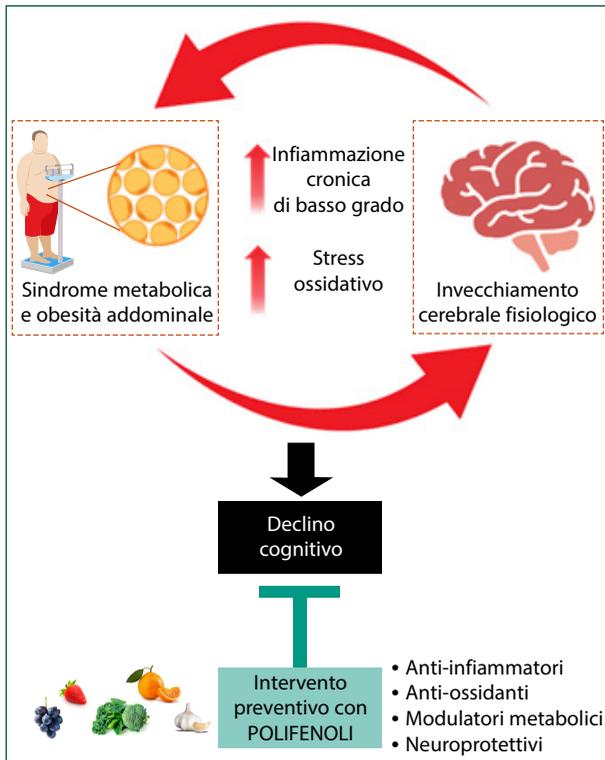
la prevalenza è variabile, ma si stima che circa il 20,1% della popolazione mondiale ne sia affetta, con differenze di vulnerabilità di genere che variano in base all'età, al gruppo etnico e al grado di obesità della popolazione considerata (3). Le cause sottostanti lo sviluppo della S-Met non sono ancora state del tutto chiarite, ma sono stati identificati dei fattori di rischio sia non modificabili (predisposizione genetica e processo di invecchiamento), che modificabili (tra cui rivestono un ruolo di particolare importanza uno stile di vita basato sul consumo di diete ricche in grassi e zuccheri e la ridotta o assente attività fisica).

L'obesità addominale gioca un ruolo chiave nella patofisiologia della S-Met, in quanto il tessuto adiposo può agire come un vero e proprio organo endocrino e produrre mediatori pro-infiammatori e ormoni che regolano l'appetito e il senso di sazietà, nonché l'infiammazione stessa. Gli individui con S-Met sono caratterizzati da uno stato infiammatorio cronico di basso grado a cui si associano aumentati livelli di stress ossidativo che, agendo in sinergia, possono aumentare la vulnerabilità allo sviluppo di malattie croniche non trasmissibili. A questo proposito, è interessante notare come numerosi studi abbiano evidenziato un'associazione tra disfunzioni metaboliche, quali ad esempio insulino-resistenza, ipertensione, obesità addominale (per menzionarne solo alcune) e il rischio di sviluppare declino cognitivo o, se già presente, la sua la sua progressione in demenza conclamata (2, 4). Tale rischio viene ulteriormente aumentato, in particolare in uomini e in donne anziani/e, in presenza di S-Met che, come detto in precedenza, è una condizione di rischio cardiovascolare caratterizzata dalla comorbidità tra più fattori dismetabolici (5). Alla base di questa associazione potrebbe esserci un fenomeno di sinergia e di mutuo rinforzo che vede in gioco l'ambiente pro-ossidante e pro-infiammatorio sistemico caratteristico del processo di invecchiamento (il cosiddetto *inflammaging*) che viene potenziato dalla S-Met, accelerando così l'invecchiamento di organi e tessuti e il declino di tutte le funzioni fisiologiche. A tale proposito è importante notare che il cervello è caratterizzato da scarse difese anti-ossidanti e anti-infiammatorie e da un elevato tasso metabolico; inoltre, è costituito da cellule che non si rinnovano, pertanto risulta particolarmente sensibile a insulti quali stress ossidativo e infiammazione, che possono inficiare le funzioni cognitive. A oggi non esistono terapie efficaci per il trattamento delle demenze conclamate. Infatti, i pochi farmaci

autorizzati, agiscono rallentando la progressione della patologia senza essere risolutivi e presentano numerosi effetti collaterali. La ricerca scientifica si sta, quindi, sempre più orientando verso strategie volte a prevenire la perdita delle funzioni cognitive. Un report recentemente pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha evidenziato come uno stile di vita sano possa promuovere l'invecchiamento in buona salute (6). In particolare, un crescente numero di studi mostra come un'alimentazione sana e bilanciata, unitamente al regolare esercizio fisico, possano rappresentare una strategia efficace per ridurre il rischio di declino cognitivo, riducendo l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo. Alla luce di tali evidenze appare ancora più chiaro come la S-Met rappresenti una condizione in grado di ostacolare fortemente l'invecchiamento attivo. Cambiare stile di vita per contrastare la S-Met in età avanzata non è tuttavia semplice; pertanto, la ricerca scientifica si sta orientando verso lo studio degli effetti benefici dei polifenoli, sostanze naturali presenti in molte verdure, frutti e spezie comunemente utilizzate in cucina caratterizzate da un elevato potere antiossidante e anti-infiammatorio. In particolare, è stato dimostrato che numerosi polifenoli promuovono l'invecchiamento in buona salute agendo come modulatori metabolici e neuro-protettori (7, 8) (Figura 1). Il limite nell'utilizzo terapeutico di queste sostanze è rappresentato dal loro scarso assorbimento intestinale che si traduce nella necessità di consumare quantità elevate dell'alimento o della spezia che li contiene per riuscire a evidenziare effetti anti-invecchiamento. Sono, dunque, necessari degli studi clinici *ad hoc* che valutino l'efficacia di formulazioni specifiche dei polifenoli per prevenire il declino cognitivo associato alla S-Met.

#### **Il Progetto EPICURO: "Effetto della supplementazione nutrizionale con CURcuma sulla performance cOgnitiva in soggetti con sindrome metabolica"**

Il Progetto EPICURO si inserisce nel contesto delle evidenze scientifiche precedentemente menzionate avendo come obiettivo principale quello di caratterizzare l'efficacia della supplementazione nutrizionale con curcumina ad aumentata biodisponibilità nella prevenzione del declino cognitivo in uomini e donne con S-Met. La curcumina è il polifenolo presente in maggiore quantità nella curcuma, una spezia ottenuta dal rizoma di *Curcuma longa* ampiamente utilizzata in



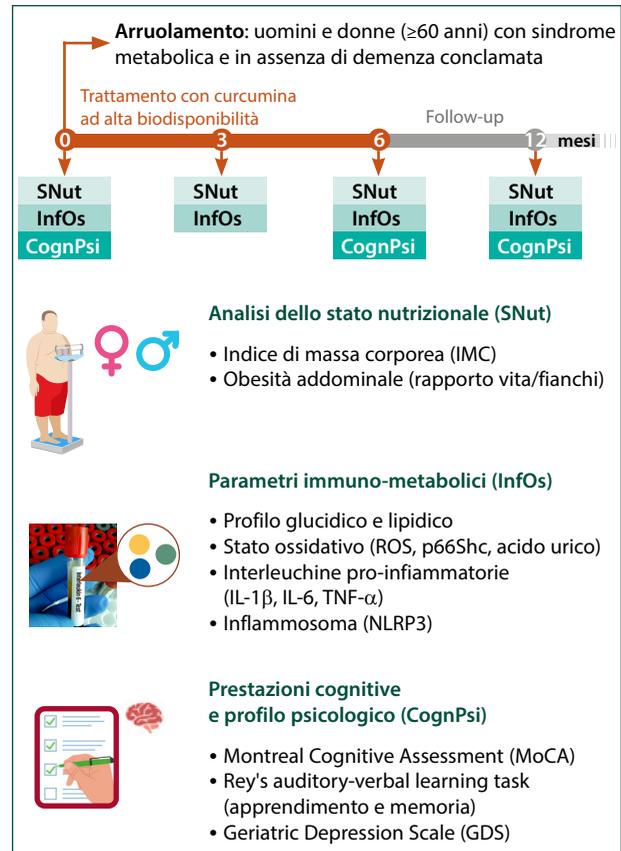
**Figura 1** - Patofisiologia del declino cognitivo associato alla sindrome metabolica (S-Met) e possibili strategie di intervento

cucina e nella medicina tradizionale indiana e cinese. È considerata un composto sicuro in grado di modulare le vie di segnalazione dell'infiammazione e dello stress ossidativo; numerosi studi preclinici e clinici hanno mostrato i suoi effetti benefici per il trattamento di molteplici patologie croniche, tra cui il diabete, le malattie cardiovascolari e i disturbi gastrointestinali e neurologici (9, 10). L'ipotesi alla base del Progetto EPICURO è che la curcumina possa agire contrastando le alterazioni sistemiche associate alla S-Met, principalmente mediante le sue proprietà anti-infiammatorie e anti-ossidanti, e possa quindi prevenire la perdita delle funzioni cognitive in una popolazione a rischio, quali uomini e donne anziani. Per rendere più efficace la somministrazione di curcumina, viene utilizzata una formulazione specifica che ne faciliti l'assorbimento a livello intestinale.

Lo studio clinico (doppio cieco randomizzato) è articolato in due bracci di trattamento - bilanciati rispetto al genere maschile/femminile - in cui un gruppo di partecipanti viene trattato con curcumina ad aumentata biodisponibilità e un altro gruppo con placebo per un totale di sei mesi. Più in dettaglio, ogni soggetto in studio viene visitato quattro volte nell'arco di un anno per valutare: 1) lo stato immuno-

metabolico, ossidativo e neurologico prima di iniziare il trattamento (fase di arruolamento, tempo - T 0); 2) eventuali effetti acuti dopo 3 mesi dall'inizio della somministrazione (T 3); 3) l'efficacia della curcumina sui profili immuno-metabolico, ossidativo e neurologico al termine del trattamento (T 6); 4) eventuali effetti di lungo termine dopo sei mesi dal termine del trattamento (T 12). Ogni parametro viene analizzato dando particolare importanza alle differenze di genere (Figura 2).

La realizzazione dello studio si basa sulla collaborazione tra gruppi di ricerca con elevata competenza in campo endocrinologico, neurologico, psichiatrico, biologico, biochimico e biomolecolare. In particolare, l'arruolamento della popolazione in studio viene svolto presso l'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Presso lo stesso ospedale, un'attenta valutazione dello stato nutrizionale, endocrino-metabolico e neurologico-psichiatrico dei soggetti arruolati viene effettuata da personale esperto attraverso l'analisi bioimpedenziometrica, le analisi di laboratorio e l'utilizzo ►



**Figura 2** - Rappresentazione schematica dello Studio EPICURO

di specifici test e questionari, rispettivamente. Il coordinamento scientifico del Progetto è affidato al Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale coadiuvato dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, in cui presso i laboratori vengono effettuate le analisi biochimiche e biomolecolari per l'identificazione di marcatori biologici di infiammazione, stress ossidativo e della composizione del microbiota intestinale, nonché la raccolta e l'analisi statistica dei dati.

## Conclusioni

Sebbene la S-Met rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di declino cognitivo, è importante sottolineare che non tutti coloro che ricevono una diagnosi di S-Met andranno incontro a demenza o a una patologia neurodegenerativa. I fattori di rischio non modificabili, infatti, giocano un ruolo chiave nel determinare le manifestazioni delle patologie e il processo di invecchiamento. Limitare il consumo di cibi ipercalorici e poveri di nutrienti, dando la priorità a vegetali e a spezie ricche in polifenoli appare di fondamentale importanza per mitigare il rischio di conseguenze negative negli individui particolarmente vulnerabili. I dati ottenuti all'interno del Progetto EPICURO hanno la potenzialità di contribuire a identificare fattori di vulnerabilità genere-specifici e conseguentemente a sviluppare strategie personalizzate per la prevenzione del declino cognitivo associato a comorbidità metaboliche. ■

**Finanziamenti:** Indena SpA Codice studio CUR-01-2019.

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## Riferimenti bibliografici

1. Popkin BM, Ng SW. The nutrition transition to a stage of high obesity and noncommunicable disease prevalence dominated by ultra-processed foods is not inevitable. *Obes Rev* 2022;23(1):e13366 (doi: 10.1111/obr.13366).
2. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004;292(18):2237-42 (doi: 10.1001/jama.292.18.2237).

3. Ferrari CKB. Epidemiology of metabolic syndrome: global scenario. In: Mukhopadhyay S, Mondal S (Ed.). *Metabolic Syndrome: From Mechanisms to Interventions*. Elsevier; 2024. p. 59-71 (doi: 10.1016/B978-0-323-85732-1.00038-4).
4. Marseglia A, Darin-Mattsson A, Skoog J, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Poor Cognition: A Population-Based Study of 70-Year-Old Adults without Dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76(12):2275-83 (doi: 10.1093/gerona/glab195).
5. Qureshi D, Collister J, Allen NE, et al. Association between metabolic syndrome and risk of incident dementia in UK Biobank. *Alzheimer's Dement* 2024;20(1):447-58 (doi: 10.1002/alz.13439).
6. World Health Organization (WHO). *Regional Office for Europe. Promoting physical activity and healthy diets for healthy ageing in the WHO European Region*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373061/WHO-EURO-2023-8002-47770-70520-eng.pdf?sequence=1>).
7. Giona L, Musillo C, De Cristofaro G, et al. Western diet-induced cognitive and metabolic dysfunctions in aged mice are prevented by rosmarinic acid in a sex-dependent fashion. *Clin Nutr* 2024;43(10):2236-48 (doi: 10.1016/j.clnu.2024.08.012).
8. Musillo C, Borgi M, Saul N, et al. Natural products improve healthspan in aged mice and rats: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;121:89-105 (doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.001).
9. Vari R, Scazzocchio B, Silenzi A, et al. Obesity-associated inflammation: Does curcumin exert a beneficial role? *Nutrients* 2021;13(3):1021 (doi: 10.3390/nu13031021).
10. Berry A, Collacchi B, Masella R, et al. *Curcuma longa*, the "golden spice" to counteract neuroinflammation and cognitive decline-what have we learned and what needs to be done. *Nutrients* 2021;13(5):1519 (doi: 10.3390/nu13051519).

## TAKE HOME MESSAGES

### Perché questa ricerca è utile?

Per valutare in modo rigoso l'efficacia della curcumina ad alta biodisponibilità nel prevenire il declino cognitivo in soggetti anziani con S-Met, una condizione associata a un aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo sistemico che può avere effetti negativi sulle funzioni cerebrali.

### Che ricaduta avrà sulla salute?

Potrà promuovere l'invecchiamento attivo contrastando gli effetti di stili di vita non salutari soprattutto quando è richiesto un intervento sulle abitudini alimentari, ma l'aderenza alla prescrizione è ridotta, come nel caso di soggetti anziani.

### Quali nuove prospettive apre questo studio?

Lo studio EPICURO, in un contesto di medicina di precisione, ha la potenzialità di identificare le differenze di genere nel rischio di declino cognitivo associato a comorbidità metaboliche e nella risposta al trattamento preventivo con curcumina.