

Curcumin SAP

Curcumine extraite de racine de curcuma, basée sur la science

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante originaire du sud de l'Inde et de l'Indonésie qui a été utilisé en Asie pendant des milliers d'années en tant qu'épice et herbe médicinale. En médecine Ayurvédique, il est utilisé pour la cicatrisation des plaies et les affections respiratoires. Des preuves substantielles provenant d'études humaines cliniques et précliniques démontrent les nombreuses propriétés bénéfiques, y compris les activités anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices de l'extrait de rhizome de curcuma. Les propriétés médicinales des extraits de curcuma sont principalement attribuées aux composés polyphénoliques bioactifs appelés curcuminoïdes, en particulier la curcumine. La curcumine a été largement étudiée pour son large éventail de bienfaits pour la santé tels que le soutien de la santé du côlon, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, la santé de la prostate, l'immunomodulation, la neuroprotection et la promotion de la santé cardiovasculaire. Cependant, la curcumine a une faible biodisponibilité en raison de sa faible solubilité dans l'eau et de son métabolisme rapide et de son élimination systémique lors de la consommation orale. NFH offre le **Curcumin SAP** avec de la pipérine ajoutée qui aide à améliorer la biodisponibilité et l'efficacité de la curcumine pour une santé optimale.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale sans OGM contient :

Curcumine, 95 % de curcuminoïdes	500 mg
Extrait de fruit de poivre noir (<i>Piper nigrum</i>), 98 % de pipérine.....	5 mg

Fournissant curcumine I, déméthoxycurcumine, et biséméthoxycurcumine

Ce produit est sans OGM.

Ne contient pas : Gluten, soja, blé, maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

Curcumin SAP (antioxydant) contient 90 capsules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 1-2 capsules par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Consulter un praticien de soins de santé pour une utilisation au-delà de 12 semaines.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consulter un praticien de soins de santé avant d'utiliser si vous êtes enceinte; si vous prenez des médicaments antiplaquettaires ou des anticoagulants; si vous avez des calculs biliaires ou une obstruction du conduit biliaire; si vous avez des ulcères d'estomac ou un surplus d'acides gastriques; ou si vous prenez d'autres médicaments ou produits de santé naturels, puisque le poivre noir / la pipérine peut altérer leur efficacité. Consulter un praticien de soins de santé si les symptômes persistent ou s'aggravent.

INDICATIONS

- Curcumin SAP peut aider à améliorer l'inflammation chronique pour gérer les maladies inflammatoires de l'intestin.
- Curcumin SAP peut être utilisé pour favoriser la santé du côlon et du côlon sigmoïde
- Curcumin SAP peut aider à promouvoir une immunomodulation optimale.

EXTRACTION POUR AMÉLIORER LA TENEUR

Curcumin SAP est préparé en utilisant une extraction de *Curcuma longa* à l'éthanol pour une isolation optimale des curcuminoïdes.

PURETÉ, PROPRETÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de Curcumin SAP ont été validés par un laboratoire externe pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :
recherche nutraceutique ajoutée
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

CURCUMINE EXTRAIT DE RACINE DE CURCUMA, BASÉE SUR LA SCIENCE

La curcumine (diferuloylméthane) est un polyphénol isolé de la plante *Curcuma longa* (curcuma), qui est largement utilisée comme épice et comme plante médicinale en Chine et en Inde depuis plus de 2000 ans.^[1,2] En médecine ayurvédique, le curcuma est utilisé pour les infections courantes de l'œil, les blessures, les maladies des voies respiratoires, et l'accouplement^[2]. Des recherches récentes sur cette épice jaune vibrante ont révélé ses nombreuses propriétés bénéfiques, y compris les activités anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices qui ont été démontrées dans des essais cliniques humains et précliniques.^[1,2] Elle a également démontré une activité antithrombotique et antiplaquétaire, et l'efficacité thérapeutique de la curcumine contre diverses maladies humaines - y compris le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'arthrite, les maladies neurogénétiques incluant la maladie d'Alzheimer^[1] et la maladie de Crohn - a été très bien documentée.^[1,2] Ces propriétés médical sont principalement attribuées à des composés polyphénoliques bioactifs appelés curcuminoïdes qui comprennent trois composants principaux, à savoir la curcumine (diferuloylméthane 77 %), la déméthoxycurcumine (également connue sous le nom de curcumine I, 17 %) et la bisdéméthoxycurcumine (également connue sous le nom de curcumine II 6 %). Les curcuminoïdes sont obtenus à partir de rhizomes séchés de curcuma et exercent des effets anti-inflammatoires et cardioprotecteurs significatifs.^[1]

SYNERGIE DE CURCUMINE-PIPERINE

La combinaison de curcumine / curcuminoïdes et de pipérine de l'extrait de *Piper nigrum* a été cliniquement démontrée pour augmenter la biodisponibilité des curcuminoïdes de près de 20 fois^[3]. Les chercheurs ont signalé l'augmentation spécifique de la biodisponibilité de la curcumine elle-même et non de ses métabolites de phase II. La biotransformation rapide de la curcumine par le métabolisme de phase II diminue la bioactivité de la curcumine. La pipérine inhibe la formation de métabolites de phase II en inhibant la glucuronidation hépatique et intestinale^[4]. La consommation simultanée de 5 mg de pipérine et de curcuminoïdes a montré une augmentation de la biodisponibilité de la curcumine^[4]. En outre, l'activité thermogénique de la pipérine facilite la subsistance du processus métabolique et permet une meilleure absorption des nutriments dans l'intestin.^[5,6]

COLON ET SANTÉ DIGESTIVE

Maladies inflammatoires de l'intestin

La curcumine est connue pour favoriser la santé du côlon en jouant un rôle clé en modulant les cytokines pro-inflammatoires NF-κB et la voie de signalisation IL-6 / STAT3 et pourrait être thérapeutiquement utile dans plusieurs maladies inflammatoires coliques, telles que la maladie intestinale inflammatoire (IBD; la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn)^[7]. Deux études cliniques ont évalué l'utilisation de la curcumine dans les cas de MCI chez 99 patients atteints de CU et de MC^[7,8] en association avec la sulfasalazine (Sz) ou la mésalamine (dérivés de l'acide 5-aminosalicylique [5-ASA] ou corticothéroides), la curcumine administrée entre 1100 et 2000 mg / jour pendant une période de 2 à 6 mois a significativement amélioré les symptômes chez les patients atteints de CU / MC comparativement au placebo et a permis de réduire la dose de corticothéroides ou de dérivés du 5-ASA. Les chercheurs ont rapporté que la petite étude de 10 patients, certains patients ont même arrêté de prendre des corticothéroides ou du 5-ASA.^[7] Les chercheurs ont également noté que la curcumine avait une meilleure efficacité clinique que le placebo dans la prévention des réchutes et était bien tolérée. Sur la base de ces preuves, la curcumine pourrait être une thérapie prometteuse et sûre pour maintenir la rémission chez les patients atteints de MCI et peut être utilisée comme agent d'induction épargnant les stéroïdes dans la colite légère à modérée ou comme complément pour maintenir la rémission chez les patients non répondre. I've aux immunomodulateurs.

Cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes au Canada^[9]. Les facteurs de risque de la maladie incluent l'âge avancé, les polypes colorectaux, la maladie inflammatoire de l'intestin, un régime alimentaire riche en viande rouge, l'inactivité physique, l'obésité et le diabète de type II^[10]. Il a été démontré que la curcumine atténue la progression du CRC en agissant sur plusieurs processus moléculaires pour arrêter le cycle cellulaire, inhiber l'inflammation et la réponse au stress oxydatif, et ralentir l'angiogenèse^[11,12,13]. Une étude *in vitro* examinant les lignées de cellules HCT-116 et SW480 discerne que l'inhibition du protéasome des cellules cancéreuses, menant à la suppression de la prolifération cellulaire et l'apoptose ultérieure, pourrait être l'un des mécanismes pour des rôles chimopréventif ou thérapeutique de la curcumine dans le cancer du côlon humain.^[14]

La curcumine module également d'autres acteurs clés impliqués dans la cancérogenèse, tels que la cyclooxygénase-2 (COX-2), les métalloprotéases matricielles 2 et 9 et la molécule d'adhésion des cellules vasculaires induite par le facteur de nécrose tumorale α^[15]. Dans deux essais cliniques distincts, l'effet de la curcumine sur les maladies et les niveaux de marqueurs tumoraux chez quinze patients atteints de CRC avancé refractaire aux chimiothérapies standard a été étudié.^[16] Les patients ont reçu un extrait de *C. longa* standardisé sous forme de capsule (à des doses allant de 440 à 2200 mg / j, correspondant à 36-180 mg de curcumine) pendant 4 mois. L'extract de *C. longa* était bien toléré et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. Dans une deuxième étude de suivi de l'escalade de dose où les doses ont été augmentées à 0,45 et 3,6 g / j pendant 4 mois, des baisses de 62 et 57% des concentrations plasmatiques inducibles de prostaglandine E2 (PGE2) ont été observées.^[16] La PGE2 est un produit final de la cyclo-oxygénase qui stimule la croissance des cellules cancéreuses colorectales humaines^[16]. Dans une autre étude évaluant les effets des niveaux de curcumine dans le colon et la pharmacodynamie de la curcumine chez 12 patients avec CRC confirmé, un niveau de dosage de 3,6 g de curcumine était pharmacologiquement efficace pour réduire les niveaux de M1G, mais pas les taux de COX-2, tissu colorectal malin.^[17] Il est intéressant de noter que les taux de curcumine sont plus élevés dans le tissu normal du cæcum et du côlon ascendant que dans le côlon transverse, la flexure splénique et le côlon descendant, ce qui suggère un effet local.^[17]

Il a été observé que la curcumine agissait comme adjuant en combinaison avec d'autres agents pour la prévention et le traitement du CCR.^[18] La polyposé adénomateuse familiale (FAP) est un trouble autosomique dominant caractérisé par des centaines d'adénomes colorectaux qui se développent finalement en CRC. Dans une étude, une supplémentation en association curcumine-quercétine (480 mg et 20 mg, respectivement), pendant 6 mois a supprimé les adénomes chez les patients atteints de FAP, démontrée par la réduction de la taille et du nombre de polypes iléaux et rectaux.^[18] Dans une autre étude, une supplémentation orale en curcumine à raison de 4 g / jour pendant 1 mois a réduit significativement le nombre de foyers de cryptes anormaux. La curcumine a démontré le potentiel d'être bénéfique dans les 3 stades de la cancérogenèse^[19]. Une étude récente sur la culture cellulaire a montré que la curcumine détruit sélectivement les cellules cancéreuses du côlon en épargnant les cellules normales en augmentant le taux d'arrêt de croissance et la protéine inducible à l'ADN (GADD45-α), qui est activée pendant l'ADN. Il est intéressant de noter que la curcumine n'a pas déclenché l'augmentation de la même protéine dans les cellules normales^[20]. Ces observations suggèrent le rôle chimopréventif potentiel de la curcumine dans le cancer du côlon.

SOLUBILITÉ DANS L'EAU DU CURCUMINE ET BIODISPONIBILITÉ

Un aspect crucial du métabolisme des nutriments est sa biodisponibilité et l'efficacité clinique de la curcumine a été limitée en raison de sa faible biodisponibilité découlant de son instabilité aux faibles valeurs du pH intestinal et de sa faible solubilité dans l'eau^[21]. En outre, la curcumine subit un métabolisme rapide entraînant une conjugaison et une élimination systémique. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 12 g chez des adultes en bonne santé ont toujours été bien tolérées sans toxicité limitant la dose.^[2,22] Cependant, les curcuminoïdes sont hydrophobes et de nombreuses études rapportent de faibles concentrations plasmatiques et tissulaires même avec une supplémentation à forte dose, être due à une mauvaise absorption, à un métabolisme rapide et à une élimination systémique rapide.^[21] Malgré cela, l'efficacité clinique de la curcumine ne peut être niée; même les études qui rapportent une absorption minimale de la curcumine ont montré un effet thérapeutique significatif.^[23] Le défi consiste à mettre la curcumine en circulation, et d'habitude la curcumine serait stable dans le plasma et serait même accessible à d'autres tissus de l'organisme, comme le cerveau. Plusieurs approches existent qui aident à améliorer la biodisponibilité du plasma et l'augmentation de la solubilité dans l'eau de la curcumine est suggéré pour augmenter la biodisponibilité par plus multiples, jusqu'à l'ordre de > 20 fois.^[2,21,22]

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique qui provoque une destruction articulaire progressive, une disformité et un handicap, et qui touche environ 1 % de la population canadienne.^[24] Dans une étude croisée à double insu menée auprès de patients atteints de rhumatismes, 1200 mg / jour de curcumine se sont avérés bien tolérés sans effets secondaires et ont exercé une activité antirhumatismale comparable à 300 mg de phenylbutazone, un AINS couramment prescrit aux patients atteints de PR.^[24] Cette condition est caractérisée par une hyperplasie des fibroblastes synoviaux due en partie à une diminution de l'apoptose^[25] et une inflammation synoviale induite par la cyclo-oxygénase (COX) de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG)^[25]. De plus, il a été démontré que la COX-2 diminue l'apoptose cellulaire, exacerbant l'épaississement synovial^[26]. L'exposition des fibroblastes synoviaux à la curcumine *in vitro* a entraîné une diminution de la croissance des fibroblastes par l'induction de l'apoptose des fibroblastes, ainsi que des taux réduits de COX-2 et de PG2^[26], suggérant un mécanisme possible pour le rôle de la curcumine dans le traitement de patients atteints de PR.

ACTIVITÉ IMMUNOMODULATOIRE ET CHIMIOPRÉVENTIONNELLE DE LA CURCUMINE

La curcumine a démontré son potentiel chimopréventif en inhibant le développement et la progression, en ciblant plusieurs étapes de la voie vers la malignité^[27]. Des études spécifiques du cancer ont démontré les effets chimopréventifs de la curcumine dans les cancers de la leucémie^[28] et colorectal^[21,22,23], prostate^[26,27], vessie^[28], ovarienne^[29], cervicale^[29] et gliome malin^[29].

PROSTATE HEALTH

Le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué chez les hommes c'est la deuxième cause de décès par cancer en Amérique du Nord.^[29] Les options de traitement médical conventionnel - y compris la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie - ont démontré une efficacité limitée, en particulier dans les stades avancés de la maladie, et la maladie métastatique reste incurable.^[29] Les tumeurs sensibles aux hormones répondent bien à la thérapie de réduction des androgènes, mais les clones hormono-réfractaires sont souvent générés après le traitement.^[29] Le ligand induceur de l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) est une nouvelle option de traitement du cancer avancé de la prostate qui induit l'apoptose dans divers types de cellules cancéreuses *in vitro* avec peu ou pas de cytotoxicité sur les cellules normales et présente une activité antitumorale *in vivo* sans toxicité systémique.^[29,30] L'administration concomitante de curcumine augmente la sensibilité des cellules cancéreuses de la prostate hormone-réstituantes à TRAIL, ce qui entraîne une apoptose accrue^[29,31].

LA CURCUMINE EST NEUROPROTECTRICE

Les AVC sont la 3^e cause de décès au Canada, représentant 7 % de tous les décès, et affectent les femmes plus que les hommes^[32]. L'AVC ischémique représente 80 % de tous les AVC et se déroule en deux étapes : dans la première heure de reperfusion après 2 h d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne, le tissu est largement rétabli, mais une détérioration secondaire est observée 4 h après le rétablissement et après^[33]. Pour étudier les effets neuroprotecteurs de la curcumine, l'ischémie cérébrale fut induite dans des rats par obstruction thromboembolique de l'artère cérébrale moyenne, et la curcumine fut administrée après 4 h. Des injections intrapéritonéales de curcumine ont entraîné des réductions selon la dose de l'infarctus cérébral, du volume de l'œdème, de l'infiltration des neutrophiles cérébraux, et des niveaux neuronaux de dérivés réactifs de l'oxygène, et ont facilité le maintien du statut glutathion^[34]. Une supplémentation de curcumine a aussi réduit notablement les déficits des fonctions sensorimotrices qui évaluent 24 h après l'AVC^[34]. Dans une autre étude explorant les effets neuroprotecteurs de la curcumine, les cellules neuronales cultivées avec des cellules microgliales ont été exposées à la dopamine, aux LPS, et à l'ΑΒ, trois stimuli connus pour activer les cellules microgliales, leur faisant produire des médiateurs inflammatoires qui induisent la mort des cellules neuronales^[35]. La dopamine induit aussi directement l'apoptose des cellules neuronales, en générant des métabolites toxiques comme le peroxyde d'hydrogène^[35]. Il a été noté que, bien que la curcumine n'ait pas protégé contre la mort des cellules neuronales induite par la dopamine, elle a bloqué selon la dose la production de médiateurs inflammatoires et cytotoxiques comme le NO, le TNF-α, l'IL1α, et l'IL6 produits à partir des microglies stimulées par l'ΑΒ et les LPS, indiquant que les effets neuroprotecteurs médiés par la curcumine peuvent être principalement dus à son activité antiinflammatoire^[35].

RÉFÉRENCES

1. Park, J., Lee, D., Tewas, and J. Eckel. "Role of curcumin in health and disease." *Archives of Physiology and Biochemistry* Vol. 114, No. 2 (2008): 127-143.
2. Hatchett, H., et al. "Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials." *Cellular and Molecular Life Sciences* Vol. 65, No. 11 (2008): 1631-1652.
3. Anand, P., et al. "Biavailability of curcumin: problems and promises." *Mol Pharm*. 2007 Nov-Dec;4(6):807-18. Epub 2007 Nov 14.
4. Sahebkar A. Are curcuminoïdes effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res*. 2014 May;28(5):633-42.
5. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed R, Rajendran R, Srinivas PS. *Planta Med*. 1998; 64 (4), 353-6.
6. Singh J, Dey J, Joseph T, Majeed R, Rajendran R, Srinivas PS. *J Pharm Pharmacol*. 1986; 28, 488-93.
7. Hwang SS, Kim YJ, Cho CS, et al. Curcumin and curcuminoids in cancer prevention. *Int J Cancer*. 2005; 119: 2191-2193.
8. Hanai, H., et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4, 1502-1506.
9. Colorectal Cancer Association of Canada
10. American Cancer Society
11. Villegas, I., S. Sánchez-Fidalgo, and C. Alarcón de la Lastra. "New mechanisms and therapeutic potential of curcumin for colorectal cancer." *Molecular Nutrition & Food Research* Vol. 52, No. 9 (2008): 1040-1061.
12. Watson, J.L., et al. "Curcumin induces apoptosis in HCT-116 human colon cancer cells in a p21-independent manner." *Experimental and Molecular Pathology* Vol. 86, No. 2 (2009): 103-108.
13. Ryu, M., et al. "Natural derivative of curcumin attenuates the Vimentin-β-catenin pathway through downregulation of the transcriptional regulator p200." *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
14. Milacic, V., et al. "Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells in vitro and in vivo." *Cancer Research* Vol. 68, No. 18 (2008): 7283-7292.
15. Dulbecco, P., & Savarino, V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28; 19(48): 9256-9270.
16. Sharma, R.A., et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6847-6854.
17. Garcea, G., et al. Comparison of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colon and pharmacokinetic pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 120-125.
18. Cruz-Correa, M., et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1035-1032.
19. Carroll, R.E., et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 354-364.
20. Naick, H., et al. GAD65/66 modulates curcumin sensitivity through c-Ab1- and JNK-dependent signaling pathways in a mismatch repair-dependent manner. *Mol Cell Biochem*. 2016 Mar;414(1-2):213-22.
21. Sahin, K., et al. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF-κB and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 147-152.
22. Azizi, S., et al. Curcumin inhibits water soluble curcumin derivative on experimental type-1 diabetes mellitus (short term study). *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012;2012.
23. Park, C., et al. "Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E2 production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis." *International Journal of Molecular Medicine* Vol. 20, No. 3 (2007): 365-372.
24. Goel, A., et al. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic." *Biochemical Pharmacology* Vol. 75, No. 4 (2008): 787-798.
25. Su, C., et al. "Curcumin inhibits WEHI-3 leukemia cells in BALB/c mice in vivo." *In Vivo* Vol. 22, No. 1 (2008): 63-68. Vol. 37, No. 4 (2008): 1304-1309.
26. Deepa, D., et al. "Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting NF-κB and c-Jun N-terminal kinase." *Molecular Cancer Therapeutics* Vol. 3, No. 7 (2004): 803-812.
27. Deepa, D., et al. "Chemosensitization of hormone-refractory prostate cancer cells by curcumin to TRAIL-induced apoptosis." *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* Vol. 5, No. 2 (2005): 81-91.
28. Tian, B., et al. "Effects of curcumin on bladder cancer cells and development of urothelial tumors in a rat bladder carcinogenesis model." *Cancer Letters* Vol. 264, No. 2 (2008): 299-308.
29. Javadi, P., et al. "The chemopreventive agent curcumin is a potent radiosensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive oxygen species production and overactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway." *Molecular Pharmacology* Vol. 73, No. 5 (2008): 1491-1501.
30. Wu, X., et al. "Curcumin enhances Apo2L/TRAIL-induced apoptosis in chemoresistant ovarian cancer cells." *Gynecologic Oncology* Vol. 105, No. 1 (2007): 104-112.
31. Gao, X., et al. "Curcumin differentially sensitizes malignant glioma cells to TRAIL/Apo2L-mediated apoptosis through activation of proapoptotic and release of cytochrome C from mitochondria." *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* Vol. 5, No. 1 (2005): 39-48.
32. Heart and Stroke Foundation of Canada
33. Dohare, P., et al. "Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of curcumin in thromboembolic model of rat." *Behavioural Brain Research* Vol. 193, No. 2 (2008): 289-297.
34. Lee, H., et al. "Neuroprotective effect of curcumin is mainly mediated by blockade of microglial cell activation." *Die Pharmazie* Vol. 62, No. 12 (2007): 937-942.

Curcumin SAP

Science-based curcumin extract from turmeric root

Turmeric (*Curcuma longa*) is a plant native to South India and Indonesia that has been valued in Asia for thousands of years as a spice and medicinal herb. In Ayurvedic medicine, it is used for wound healing and respiratory conditions. Substantial evidence from pre-clinical and human clinical studies demonstrate the numerous beneficial properties, including anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory activities of turmeric rhizome extract. Turmeric extracts medicinal properties are mainly attributed to the bioactive polyphenolic compounds called curcuminoids, especially curcumin. Curcumin has been extensively studied for its vast range of health benefits such as supporting colon health, including inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis, prostate health, immunomodulation, neuroprotection and promoting cardiovascular health. However, curcumin has poor bioavailability owing to its low water solubility and rapid metabolism and systemic elimination upon oral consumption. NFH offers evidence-based **Curcumin SAP** with added piperine that helps improve bioavailability and efficacy of curcumin for optimal health.

ACTIVE INGREDIENTS

Each vegetable capsule contains:

Turmeric (*Curcuma longa*) root extract, 95% curcuminoids 500 mg
Black pepper (*Piper nigrum*) fruit extract, 98% piperine 5 mg
NFH's **Curcumin SAP** is tested for curcumin I, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin.

This product is non-GMO.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

Curcumin SAP (antioxidant) contains 90 capsules per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 1–2 capsules daily or as directed by your health-care practitioner. Consult a health-care practitioner for use beyond 12 weeks.

CAUTIONS AND WARNINGS

Consult a health-care practitioner prior to use if you are pregnant; if you are taking antiplatelet medication or blood thinners; if you have gallstones or a bile duct obstruction; if you have stomach ulcers or excess stomach acid; or if you are taking any other medications or natural health products, as black pepper/piperine may alter their effectiveness. Consult a health-care practitioner if symptoms persist or worsen. Do not take Curcumin SAP concurrently with chemotherapy, as it may interfere with the activity of chemotherapy drugs. Curcumin SAP may be taken before and after completion of chemotherapy protocol.

INDICATIONS

- Curcumin SAP can help improve chronic inflammation to manage inflammatory bowel diseases.
- Curcumin SAP can be used to promote colon and sigmoid colon health.
- Curcumin SAP can help promote optimal immunomodulation.

EXTRACTION TO ENHANCE CONTENT

Curcumin SAP has been prepared using an ethanol extraction of *Curcuma longa* for optimal curcuminoid isolation.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all Curcumin SAP lot numbers have been validated by a third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

SCIENCE-BASED CURCUMIN EXTRACT FROM TURMERIC ROOT

Turmeric (*Curcuma longa L.*) is a medicinal plant reputed for its use as a spice and herbal remedy in China and India for over 2000 years.^[1, 2] In Ayurvedic medicine, turmeric is used for common eye infections, wounds, respiratory ailments, and childbirth.^[2] Recent research on this vibrant yellow spice has revealed its numerous beneficial properties, including anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory activities that have been demonstrated in pre-clinical and human clinical trials.^[1, 2] It has also demonstrated antithrombotic and antiplatelet activity, and the therapeutic efficacy of curcumin against various human diseases – including cancer, cardiovascular diseases, diabetes, arthritis, neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease,^[3] and Crohn's disease – has been very well documented.^[1, 2] These medicinal properties of turmeric are mainly attributed to bioactive polyphenolic compounds called curcuminoids which include three principal components namely curcumin (diferuloylmethane; 7%), demethoxycurcumin (also known as curcumin I; 17%) and bisdemethoxycurcumin (also known as curcumin II; 6%).^[3] Curcuminoids are obtained from dried rhizomes of turmeric and exert significant anti-inflammatory and cardioprotective effects.^[4]

CURCUMIN-PIPERINE SYNERGY

Combination of curcumin/curcuminoids and piperine from *Piper nigrum* extract has been clinically shown to increase the bioavailability of curcuminoids by almost 20 folds.^[5] Researchers reported the specific increase in bioavailability of curcumin itself and not its phase II metabolites. The rapid biotransformation of curcumin via phase II metabolism lowers the bioactivity of curcumin. Piperine is known to inhibit the formation of phase II metabolites by inhibiting hepatic and intestinal glucuronidation.^[6] Simultaneous consumption of 5 mg of piperine along with Curcuminoids has shown to increase the bioavailability of curcumin.^[6] In addition, the thermogenesis activity of piperine facilitates sustenance of the metabolic process and enables better absorption of nutrients in the intestine.^[5, 6]

COLON AND DIGESTIVE HEALTH

Inflammatory Bowel diseases

Curcumin has been known to promote colon health by playing a key role by modulating NF- κ B pro-inflammatory cytokines and the IL-6/STAT3 signaling pathway and could be therapeutically useful in several colonic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD); ulcerative colitis and Crohn's disease)^[7, 8]. Two clinical studies have evaluated the use of curcumin in IBD in 99 patients with UC and CD.^[7, 8] As an adjunct to mainstream therapy (sulfasalazine (SSZ) or mesalamine (5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives or corticosteroids), curcumin dosed at 1100-2000 mg/day over 2-6 months duration has been shown to significantly improve patient symptoms in UC/CD patients compared to the placebo and enabled dosage reduction of corticosteroids or 5-ASA derivatives.^[7, 8] Researchers reported that in the small study of 10 patients, some patients even stopped taking corticosteroids or 5-ASA.^[7] Researchers also noted that curcumin had better clinical efficacy over placebo in the prevention of relapse and was well-tolerated.^[8] Based on this evidence, curcumin could be a promising and safe therapy for maintaining remission in patients with IBD and can be used as a steroid-sparing induction agent in mild to moderate colitis or as an adjunct to maintain remission in patients non-responsive to immunomodulators.

Colorectal Cancer

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer deaths in Canadian men and women.^[9] Risk factors for the disease include advancing age, colorectal polyps, inflammatory bowel disease, a diet high in red meat, physical inactivity, obesity, and type II diabetes.^[10] Curcumin has been shown to attenuate the progression of CRC by acting on multiple molecular processes to arrest the cell cycle, inhibit the inflammatory and oxidative stress responses, and slow angiogenesis.^[11, 12, 13] An *in vitro* study examining metastatic colon cancer cell lines HCT-116 and SW480 discerned that inhibition of the cancer cell proteasome, leading to suppression of cell proliferation and subsequent apoptosis, could be one of the mechanisms for the chemopreventive roles of curcumin in human colon cancer.^[14] Curcumin also modulates other key players involved in carcinogenesis, such as cyclooxygenase-2 (COX-2), matrix metalloproteinases 2 and 9 and tumor necrosis factor α -induced vascular cell adhesion molecule.^[15] In two separate clinical trials, the effect of curcumin on malignancies and tumor marker levels in fifteen patients with advanced CRC refractory to standard chemotherapies was explored.^[16] Patients were administered a standardized *C. longa* extract in capsule form (at doses ranging from 440 to 2200 mg/d, corresponding to 36-180 mg of curcumin) for up to 4 months. *C. longa* extract was well-tolerated, and dose-limiting toxicity was not observed. In a follow-up second dose-escalation study where doses were increased to 0.45 and 3.6 g/d for 4 months, decreases of 62% and 57% in inducible plasma prostaglandin E2 (PGE2) levels were observed.^[16] PGE2 is an end product of cyclooxygenase that has been shown to stimulate the growth of human colorectal cancer cells.^[16] In another study evaluating the effects of curcumin levels in the colonrectum and the pharmacodynamics of curcumin in 12 patients with confirmed CRC, a dosage level of 3.6 g of curcumin was reported to be pharmacologically efficacious in reducing MIG levels, but not COX-2 levels in malignant colorectal tissue.^[17] Noteworthy, curcumin levels were found to be highest in the normal tissue of the cecum and the ascending colon as opposed to the transverse colon, the splenic flexure and the descending colon, which suggests a local effect.^[17] Curcumin has been observed to act as an adjunct in combination with other agents for the prevention and treatment of CRC.^[18] Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal-dominant disorder characterized by hundreds of colorectal adenomas that eventually develop into CRC. In one study, supplementation with curcumin-quercetin combination (480 mg and 20 mg, respectively), for 6 months suppressed adenomas in patients with FAP evidenced by the reduction in size and number of ileal and rectal polyps.^[18] In another study, oral curcumin supplementation at 4 g/day for 1 month significantly reduced the number of abnormal crypt foci. Curcumin has demonstrated the potential to be beneficial in all 3 stages of carcinogenesis.^[19] A recent cell culture study found that curcumin curcumin selectively destroys colon cancer cells sparing normal cells by increasing the level of the growth arrest and DNA-damage-inducible protein (GADD45- α), which is known to be activated during DNA damage. Interestingly, curcumin was found to not trigger the increase of the same protein in normal cells.^[20] These observations suggest the potential chemopreventive role of curcumin in colon cancer.

CURCUMIN WATER SOLUBILITY AND BIOAVAILABILITY

A crucial aspect of nutrient metabolism is its bioavailability and the clinical efficacy of curcumin has been limited due to its poor bioavailability stemming from its instability at low intestinal pH values, and low water solubility.^[21] Also, curcumin undergoes rapid metabolism resulting in conjugation and systemic elimination. Daily doses of up to 12 g in healthy adults have consistently been well tolerated with no dose-limiting toxicity.^[2, 3] However, curcuminoids are hydrophobic, and numerous studies report low plasma and tissue levels even with high-dose supplementation that may be due to poor absorption, rapid metabolism, and rapid systemic elimination.^[22] Despite this, the clinical efficacy of curcumin cannot be denied; even studies that report minimal curcumin absorption have shown significant therapeutic effect.^[23] The challenge is to get curcumin into circulation and usually curcumin is reported to be stable in plasma and even accessible to other tissues in the body such as the brain. Several approaches exist that help improve plasma bioavailability of curcumin and increasing the water solubility of curcumin is suggested to increase bioavailability by multiple folds, up to the order of > 20 folds.^[3, 21, 22]

RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, causing progressive joint destruction, deformity and disability, and that afflicts approximately 1% of the Canadian population.^[24] In a double-blind crossover study of rheumatic patients, 1200 mg/d of curcumin was found to be well tolerated with no side effects, and exerted comparable antirheumatic activity to 300 mg phenylbutazone,

an NSAID commonly prescribed to RA patients.^[24] This condition is characterized by hyperplasia of the synovial fibroblasts due in part to decreased apoptosis,^[25] and synovial inflammation which is mediated through the cyclooxygenase (COX) catalysis of arachidonic acid into prostaglandins (PG).^[25] Additionally, COX-2 has been shown to downregulate cell apoptosis, exacerbating synovial thickening.^[23] Exposure of synovial fibroblasts to curcumin *in vitro* resulted in decreased fibroblast growth via induction of fibroblast apoptosis, as well as reduced levels of COX-2 and PGE2,^[23] suggesting a possible mechanism for the role of curcumin in treating patients with RA.

IMMUNOMODULATORY AND CHEMOPREVENTIVE ACTIVITY OF CURCUMIN

Curcumin has demonstrated its chemopreventive potential by inhibiting development and progression, targeting several steps in the pathway to malignancy.^[2] Cancer-specific studies have demonstrated the chemopreventive effects of curcumin in leukemia^[26] and colorectal,^[11, 12, 13] prostate,^[26, 27] bladder,^[28] ovarian,^[29] cervical,^[30] and malignant glioma^[31] cancers.

PROSTATE HEALTH

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men and is the second leading cause of cancer-related deaths in North America.^[32] Conventional medical treatment options – including surgery, chemotherapy, and radiation therapy – have demonstrated limited efficacy, particularly in the advanced stages of the disease, and metastatic disease remains incurable.^[32] Hormone-sensitive tumours respond well to androgen reduction therapy, but hormone-refractory clones are often generated after treatment.^[32] Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is a new treatment option for advanced prostate cancer that works by inducing apoptosis in various cancer cell types *in vitro* with little or no cytotoxicity to normal cells, and exhibits antitumour activity *in vivo* without systemic toxicity.^[32] Concomitant supplementation with curcumin increases the sensitivity of hormone-refractory prostate cancer cells to TRAIL, leading to enhanced apoptosis.^[32, 27]

CURCUMIN IS NEUROPROTECTIVE

Strokes are the 3rd leading cause of death in Canada, accounting for 7% of all deaths, and afflicting women more than men.^[32] Ischemic stroke accounts for 80% of all strokes and occurs in two stages: in the first hour of reperfusion following 2 h of occlusion of the middle cerebral artery, the tissue is extensively restored, but secondary deterioration is observed at 4 h after recovery and onwards.^[32] To study the neuroprotective effects of curcumin, cerebral ischemia was induced in rats via thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery, and curcumin was administered after 4 h. Intraperitoneal curcumin injections resulted in dose-dependent reductions in cerebral infarct, edema volume, brain neutrophil infiltration, and neuronal reactive oxygen species levels, and aided in the maintenance of glutathione status.^[32] Curcumin supplementation also significantly reduced sensory motor function deficits as evaluated 24 h poststroke.^[32] In another study exploring curcumin's neuroprotective effects, neuronal cells cultured with microglia cells were exposed to dopamine, LPS, and A β , three stimuli known to activate microglia cells, causing them to produce inflammatory mediators that induce neuronal cell death.^[32] Dopamine also directly induces apoptosis of neuronal cells, by generating toxic metabolites such as hydrogen peroxide.^[32] It was found that while curcumin failed to protect against dopamine-directed neuronal cell death, it exhibited dose-dependent blockade of the production of inflammation and cytotoxic mediators such as NO, TNF- α , IL1 α , and IL6 produced from A β and LPS-stimulated microglia, suggesting that curcumin-mediated neuroprotective effects may be mostly due to its anti-inflammatory activity.^[32]

REFERENCES

1. Pari, L., D. Tewas, and J. Eckel. "Role of curcumin in health and disease." *Archives of Physiology and Biochemistry* Vol. 114, No. 2 (2008): 127-149.
2. Hatcher, H., et al. "Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials." *Cellular and Molecular Life Sciences* Vol. 65, No. 11 (2008): 1631-1652.
3. Anand, P., et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm*. 2007 Nov-Dec;4(6):807-18. Epub 2007 Nov 14.
4. Saha, S., et al. Curcuminoids: effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytomed Res*. 2014 May;28(5):633-42.
5. Shoba, G., Joy, D. Joseph, T. Majeed, M. Rajendran, R. Srivivas. *PLoS Med*. 1998, 64 (4), 353-6.
6. Singh J, Dubey RK, Atal CK. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986, 236 (2), 489-93.
7. Holt, P.R., Katz, S., Kirshoff, R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. *Dig. Sci.* 2005, 50, 2191-2193.
8. Hanai, H., et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2006, 4, 1502-1506.
9. Colorectal Cancer Association of Canada
10. American Cancer Society
11. Villegas, I., Sánchez-Fidalgo, and C. Alarcón de la Lastra. "New mechanisms and therapeutic potential of curcumin for colorectal cancer." *Molecular Nutrition & Food Research* Vol. 52, No. 9 (2008): 1040-1061.
12. Watson, J.L., et al. "Curcumin induces apoptosis in HCT-116 human colon cancer cells in a p21-independent manner." *Experimental and Molecular Pathology* Vol. 84, No. 3 (2008): 230-233.
13. Ryu, M., et al. Curcumin degrades the Wnt/beta-catenin pathway through downregulation of the transcriptional coactivator p300. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
14. Milasic, V., et al. "Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells *in vitro* and *in vivo*." *Cancer Research* Vol. 68, No. 18 (2008): 7293-7299.
15. Dulbecco, P., & Savarino, V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28; 19(48): 9256-9270.
16. Sharma, R.A., et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6847-6854.
17. Garcea, G., 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: 120-125.
18. Cruz-Correa, M., et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1035-1038.
19. Carroll, R.E., et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 352-357.
20. Nair, H., et al. GADD45- α modulates curcumin sensitivity through c-Abl- and JNK-dependent signaling pathways in a mismatch repair-dependent manner. *Mol Cell Biochem*. 2016 Mar;414(1-2):13-22.
21. Sahin, K., et al. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways and improves performance: an *in vivo* model. *J Inflamm Res*. 2016; 59: 147-154.
22. Aziz, M.T., et al. Effect of novel water soluble curcumin derivative on experimental type- 1 diabetes mellitus (short term study). *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012;4:30.
23. Park, C., et al. "Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E2 (PGE2) production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis." *International Journal of Molecular Medicine* Vol. 20, No. 3 (2007): 365-372.
24. Goel, A., et al. Curcumin inhibits WEHI-3 leukemia cells in BALB/c mice *in vivo*." *In Vivo* Vol. 22, No. 1 (2008): 63-68. Vol. 377, No. 4 (2008): 787-809.
25. Su, C., et al. "Curcumin inhibits WEHI-3 cells in BALB/c mice *in vivo*." *In Vivo* Vol. 22, No. 1 (2008): 63-68. Vol. 377, No. 4 (2008): 787-809.
26. Deeb, D., et al. "Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting nuclear factor- κ B phosphorylation." *Molecular Cancer Therapeutics* Vol. 3, No. 7 (2004): 803-811.
27. Deeb, D., et al. "Chemosensitization of hormone-refractory prostate cancer cells by curcumin to TRAIL-induced apoptosis." *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* Vol. 5, No. 2 (2005): 81-91.
28. Tian, B., et al. "Effects of curcumin on bladder cancer cells and development of urothelial tumors in a rat bladder carcinogenesis model." *Cancer Letters* Vol. 264, No. 2 (2008): 299-308.
29. Javadi, P., et al. "The chemopreventive agent curcumin is a potent radiosensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive oxygen species production and overactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway." *Molecular Pharmacology* Vol. 73, No. 5 (2008): 1491-1501.
30. Wahl, H., et al. "Curcumin enhances Apo2L/TRAIL-induced apoptosis in chemoresistant ovarian cancer cells." *Gynecologic Oncology* Vol. 105, No. 1 (2007): 104-112.
31. Gao, X., et al. "Curcumin differentially sensitizes malignant glioma cells to TRAIL/Apo2L-mediated apoptosis through activation of p38-ERK cascades and release of cytochrome C from mitochondria." *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* Vol. 5, No. 1 (2005): 39-49.
32. Heart and Stroke Foundation of Canada
33. Dohare, P., et al. "Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of curcumin in thromboembolic model of rat." *Behavioural Brain Research* Vol. 193, No. 2 (2008): 289-297.
34. Lee, H., et al. "Neuroprotective effect of curcumin is mainly mediated by blockade of microglial cell activation." *Die Pharmazie* Vol. 62, No. 12 (2007): 937-942.