

## Streszczenie

Kurkumina jest polifenolem występującym w kurkumie, sproszkowanym kłączu ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.). Kurkuma stosowana jest od wieków w tradycyjnej medycynie indyjskiej oraz jako przyprawa. W licznych pracach sugeruje się, że kurkumina może stanowić potencjalny bezpieczny lek lub czynnik wspomagający w leczeniu wielu chorób, w tym osteoporozy. Kurkumina moduluje aktywność czynników transkrypcyjnych, kinaz białkowych i innych enzymów, cytokin, czynników wzrostu, receptorów, z których wiele bierze w regulacji metabolizmu kostnego. Dotychczasowe wyniki badań działania kurkuminy na układ kostny są niespójne.

Biorąc od uwagę szerokie promowanie kurkuminy jako bezpiecznego suplementu diety stosowanego długotrwale i w dużych dawkach u ludzi, celem przeprowadzonej pracy było zbadanie wpływu kurkuminy w dawkach zbliżonych do osiągalnych u ludzi (10 mg/kg p.o.) oraz większych (100 mg/kg p.o.) na zmiany w układzie kostnym szczurów samców w różnych modelach osteoporozy, wywołanej różnymi czynnikami: niedoborem androgenów, nadmiarem glikokortykosteroidów, nieswoistym zapaleniem jelit, cukrzycą typu I, a ponadto na zmiany wywołane wymuszonym wysiłkiem fizycznym.

Badania przeprowadzono na dojrzałych szczurach samcach szczepu Wistar, podzielonych na 6 grup: I – szczury kontrolne zdrowe, II – szczury z niedoborem androgenów wywołanym orchidektomią, III – szczury z nadmiarem glikokortykosteroidów (sól sodowa półbursztynianu prednizolonu, 7 mg/kg s.c.), IV – szczury otrzymujące 2% roztwór siarczanu sodowego dekstranu w wodzie pitnej (model nieswoistego zapalenia jelit), V - szczury z cukrzycą typu I wywołaną streptozotocyną (60 mg/kg i.p. jednorazowo), VI - szczury poddawane wymuszonemu wysiłkowi fizycznemu (bieżnia o nachyleniu 5°, 25 m/min, 1 h/dobę). W każdym modelu doświadczalnym zwierzęta podzielono na następujące grupy (n=10-11): **a** - szczury otrzymujące wodę kranową w objętości 2 ml/kg p.o., **b** – szczury otrzymujące kurkuminę w dawce 10 mg/kg p.o., **c** – szczury otrzymujące kurkuminę w dawce 100 mg/kg p.o. Kurkuminę lub wodę kranową podawano szczurom wszystkich grup raz dziennie przez cztery tygodnie, sondą dożołądkową, zaczynając od pierwszego dnia stosowania prednizolonu (grupa III) lub siarczanu sodowego dekstranu (grupa IV) lub po 2 tygodniach od wywołania cukrzycy przez podanie streptozotocyny (grupa V), po 4 tygodniach od zabiegu orchidektomii (grupa II) albo po 3 dniach adaptacji do wysiłku fizycznego (grupa VI). Po 4 tygodniach od rozpoczęcia podawania kurkuminy zwierzęta poddawano eutanazji. Określano masę prostaty, grasicy i wątroby, masę i parametry

makrometryczne kości udowej, piszczelowej i kręgu L-4, parametry histomorfometryczne kości o utkaniu gąbczastym oraz zbitym, a także właściwości mechaniczne trzonu kości udowej (kość zbita), przynasady bliższej kości piszczelowej (kość gąbczasta) oraz szyjki kości udowej. W surowicy oznaczano stężenia biochemicznych wskaźników resorpcji kości (CTX-I) oraz kościotworzenia (osteokalcyny).

Badania przeprowadzone w niniejszej pracy u szczurów kontrolnych zdrowych (grupa I) potwierdziły możliwość różnokierunkowego działania kurkuminy na układ kostny. Kurkumina stosowana w dawce 10 mg/kg p.o. wykazywała tendencję do pogarszania parametrów wytrzymałościowych kości, natomiast stosowana w dawce 100 mg/kg p.o. - do ich poprawy. U szczurów z niedoborem androgenów pod wpływem kurkuminy wystąpiła tendencja do poprawy właściwości mechanicznych kości, bez korzystnego wpływu na masę, mineralizację i parametry histomorfometryczne kości. Działanie kurkuminy na układ kostny szczurów z nadmiarem glikokortykosteroidów nie było jednoznaczne: kurkumina wykazywała różnokierunkowe, zarówno korzystne (poprawa parametrów histomorfometrycznych kości gąbczastej), jak i niekorzystne (tendencja do pogarszania właściwości mechanicznych przynasady kości piszczelowej w niższej dawce) działania. W modelu zmian kostnych wywołanych stosowaniem siarczanu sodowego dekstranu kurkumina wywierała różnokierunkowe działania na układ kostny, przeciwdziałając jednym (poprawa parametrów makrometrycznych kości) i nasilając inne (pogorszenie parametrów histomorfometrycznych kości gąbczastej wskazujące na nasilenie resorpcji). Wyniki niniejszej pracy wskazują, że kurkumina nie przeciwdziałała zmianom w układzie kostnym rozwijającym się w przebiegu cukrzycy typu I, natomiast u szczurów poddanych wymuszonemu wysiłkowi fizycznemu wywierała słabe korzystne działanie na układ kostny.

Podsumowując, przeprowadzone badania pozwoliły na jednoznaczne wykazanie, że kurkumina nie powinna być stosowana w celu profilaktyki osteoporozy.

Słowa kluczowe: kurkumina, osteoporoza, niedobór androgenów, nieswoiste zapalenie jelit, glikokortykosteroidy, cukrzyca, wysiłek fizyczny.

## Abstract

Curcumin is a polyphenol present in turmeric, powdered rhizomes of turmeric plant (*Curcuma longa* L.). Turmeric has been used for centuries in traditional Indian medicine, and as a dietary spice. In many articles, it is suggested that curcumin may be a potential safe drug or a supportive agent in the treatment of many diseases, including osteoporosis. Curcumin modulates the activity of transcription factors, protein kinases and other enzymes, cytokines, growth factors and receptors, many of which are involved in regulation of bone metabolism. Results of previous investigations on the effect of curcumin on the skeletal system are inconsistent.

Taking into account the widespread promotion of curcumin as a safe diet supplement for long-term and high-dose use in patients, the aim of the present study was to investigate the effects of curcumin at doses similar to those achievable in humans (10 mg/kg) and greater (100 mg/kg) on the changes in the skeletal system of male rats in models of osteoporosis induced by various factors: androgen deficiency, excess of glucocorticosteroids, inflammatory bowel disease, type I diabetes and on the changes induced by forced exercise.

The study was conducted on mature male Wistar rats, divided into 6 groups: I - healthy control rats, II - rats with androgen deficiency induced by orchidectomy, III - rats with excess of glucocorticosteroids (prednisolone hemisuccinate sodium salt, 7 mg/kg s.c.), IV - rats receiving 2% dextran sulphate sodium in drinking water (a model of inflammatory bowel disease), V – rats with type I diabetes induced by streptozotocin (60 mg/kg i.p., a single dose), VI - rats subjected to forced exercise (a treadmill; 5° inclination, 25 m/min, 1h/day). In each experimental model, the animals were divided into the following groups (n=10-11): a - rats receiving tap water (2 ml/kg p.o.), b - rats receiving curcumin at 10 mg/kg p.o., c - rats receiving curcumin 100 mg/kg p.o. Curcumin or tap water was administered to rats of all groups once daily for four weeks, by oral gavage, starting on the first day of the administration of prednisolone (group III) or dextran sulphate sodium (group IV), 2 weeks after induction of diabetes by streptozotocin (group V), 4 weeks after orchidectomy (group II), and on the day following 3-day adaptation to the exercise (group VI). The animals were euthanized 4 weeks after the start of curcumin administration. The mass of prostate, thymus and liver, mass and macrometric parameters of the femur, tibia and L-4 vertebra, histomorphometric parameters of cancellous and compact bone, mechanical properties of the femoral diaphysis (compact bone), proximal tibial metaphysis (cancellous bone) and femoral

neck were determined. Serum levels of bone resorption (CTX-I) and bone formation (osteocalcin) markers were also determined.

Experiments conducted in the study in healthy control rats (group I) confirmed the possibility of differential effects of curcumin on the skeletal system. Curcumin used at a dose of 10 mg/kg p.o. tended to worsen bone strength, and at a dose of 100 mg/kg p.o. - to improve it. In androgen-deficient rats, curcumin tended to improve bone mechanical properties without beneficial effects on bone mass, mineralization and histomorphometric parameters. The effect of curcumin on the skeletal system of rats with glucocorticosteroid excess was not conclusive: curcumin exerted both favorable (improvement of histomorphometric parameters of cancellous bone) and unfavorable (tendency to impair mechanical properties of the tibial metaphysis at the lower dose) effects. In the model of bone changes induced by the use of dextran sulphate sodium, curcumin exerted differential effects on the skeletal system, counteracting some of them (improvement of macrometric bone parameters) and exacerbating others (deterioration of histomorphometric parameters of cancellous indicating intensification of bone resorption). Results of the study demonstrated that curcumin did not counteract the development skeletal changes induced by type 1 diabetes mellitus. In rats subjected to the forced exercise, curcumin exerted a slight beneficial effect on the skeletal system.

In conclusion, the study unequivocally demonstrated that curcumin should not be used in the prophylaxis of osteoporosis.

Key words: curcumin, osteoporosis, androgen deficiency, inflammatory bowel disease, glucocorticosteroids, diabetes, exercise.