

**Efeitos da suplementação de curcumina em pacientes com Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura**

*Effects of curcumin supplementation in patients with Metabolic Syndrome: a literature review*

*Mariana Rosa Cavalcante Melo<sup>1</sup>, Daniela Canuto Fernandes Almeida<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

<sup>2</sup> Docente do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de alterações que predispõe os indivíduos a um maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas. O objetivo do estudo foi analisar os efeitos da curcumina nos parâmetros antropométricos e metabólicos em pacientes com SM.

**Métodos:** Realizou-se busca no Pubmed, com recorte temporal dos últimos 10 anos, usando-se as palavras-chave: 'curcumin', 'curcumin and Metabolic Syndrome'.

**Resultados:** Foram encontrados 9 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 5 metanálises. A idade da população acompanhada nos estudos variou de 18 a 75 anos. Nos ECRs, a dose de curcumina variou entre 800 mg/dia e 1890 mg/dia, com duração de 6 a 12 semanas. Nas metanálises, a dose diária variou entre 45 mg/dia a 2400 mg/dia, com duração de 4 a 36 semanas. O perfil lipídico foi um desfecho estudado em 5 estudos (ECRs=2; metanálise=3) que observaram melhora significativa em algumas das frações após a suplementação com a curcumina, tendo sido observada a redução dos níveis séricos de triglicérides (n=5), redução de LDL-c (n=3) e aumento nos níveis séricos de HDL-c (n=3). O efeito da suplementação de curcumina na glicemia de jejum foi estudado em 3 artigos, sendo que 2 relataram melhora significativa.

**Conclusão:** A suplementação de curcumina parece reduzir os níveis séricos de triglicérides e de LDL-c e aumento dos níveis séricos de HDL-c. A melhora na glicemia também foi observada a partir da suplementação de curcumina. Os estudos não indicaram efeitos positivos na perda de peso e na redução de gordura corporal.

**Palavras-chave:** Compostos bioativos. Síndrome metabólica. Distúrbios do metabolismo dos lipídeos. Curcuma longa. Açafrão.

## Abstract

**Background:** *Metabolic Syndrome (MetS) is characterized by a set of changes that predispose individuals to a higher risk of chronic diseases. In the present study, our aim was to analyze the effects of curcumin on anthropometric and metabolic parameters in patients with MS.*

**Methods:** *A search was carried out in Pubmed, with a time frame of the last 10 years, using the keywords: 'curcumin', 'curcumin and Metabolic Syndrome'.*

**Results:** *9 randomized controlled trials (RCTs) and 5 meta-analyses were found. The age of the population followed in the studies ranged from 18 to 75 years. In RCTs, the dose of curcumin ranged from 800 mg/day to 1890 mg/day, with a duration of 6 to 12 weeks. In meta-analyses, the daily dose ranged from 45 mg/day to 2400 mg/day, lasting from 4 to 36 weeks. Lipid profile was an outcome studied in 5 studies (RCTs=2; meta-analysis=3) that observed a significant improvement in some of the fractions after supplementation with curcumin, with a reduction in serum triglyceride levels (n=5), reduction in LDL-c (n=3) and increase in serum levels of HDL-c (n=3). The effect of curcumin supplementation on fasting blood glucose was studied in 3 articles, 2 of which reported significant improvement.*

**Conclusion:** *Curcumin supplementation appears to reduce serum triglyceride and LDL-c levels and increase serum HDL-c levels. Improvement in blood glucose was also observed from curcumin supplementation. Studies haven't indicated positive effects on weight loss and body fat reduction.*

**Keywords:** *Bioactive compounds. Metabolic syndrome. Lipid metabolism disorders. Tumeric. Curcuma.*

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) se caracteriza por um conjunto de alterações que predis põe os indivíduos a um maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas, como o diabetes, doenças cardiovasculares, dentre outras<sup>1</sup>. Os critérios diagnósticos para SM são: alto nível de glicose sérica ( $\geq 100$ mg/dL ou em tratamento), baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) sérico ( $< 40$ mg/dL para homens e  $< 50$ mg/dL para mulheres, ou em tratamento), alto nível de triglicérides (TG) sérico ( $\geq 150$ mg/dL, ou em tratamento), circunferência de cintura (CC) aumentada ( $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulher) e pressão arterial elevada (PAs  $\geq 130$  mmHg ou PAd  $\geq 85$  mmHg, ou em tratamento). Neste caso, de acordo com a AHA (2019), o paciente que apresentar 3 ou mais desses fatores de risco já se enquadra no diagnóstico de SM<sup>1</sup>.

Cabe destacar que não há um medicamento específico para a SM, sendo a modificação do estilo de vida a abordagem terapêutica mais utilizada<sup>2</sup>. Tal abordagem, inclui tanto a modificação para uma vida mais ativa, quanto para um hábito alimentar mais saudável, visto que o sedentarismo e o consumo de alimentos menos saudáveis estão associados ao aumento de comorbidades em todo o mundo<sup>3</sup>. No que tange à alimentação, um estudo de coorte realizado durante 25 anos com adultos afro-americanos e caucasianos, que no início tinham de 18 a 30 anos, mostrou efeitos positivos na redução do risco da SM ao adotarem um padrão dietético rico em frutas, vegetais, grãos integrais, nozes e peixes<sup>4</sup>.

No contexto de uma alimentação saudável e equilibrada, além dos macros e micronutrientes, destacam-se também os compostos bioativos presentes e que possuem inúmeros benefícios à saúde<sup>2</sup>. Nesta perspectiva, alguns estudos têm investigado a ação destes compostos na redução tanto dos efeitos quanto da progressão da SM. Dentre eles, <sup>5</sup>. Um estudo randomizado realizado com indivíduos adultos, entre 18 e 70 anos, com diagnóstico de síndrome metabólica, submetidos à 30 dias de modificação no estilo de vida e à suplementação com extrato de *Cúrcuma longa* (800 mg/dia) mesclada com fosfolipídios de girassol (20% de fosfatidilserina) e 8 mg/dia de piperina por mais 30 dias, observou o efeito da curcumina no aumento da perda de peso (de 1,88 para 4,91%), aumento da porcentagem de redução da gordura corporal (de 0,70 a 8,43%), aumento da redução da circunferência da cintura (de 2,36 para 4,14%), aumento da redução da circunferência do quadril (de 0,74 para 2,51%) e aumento da redução do índice de massa corporal (IMC) (de 2,10 para 6,43%)<sup>6</sup>.

Uma metanálise feita com base em 7 estudos (649 indivíduos asiáticos) realizados no intervalo de 4 semanas a 6 meses, nos quais foram ministrados placebo e/ou extrato de cúrcuma e/ou curcumina, analisou que o açafão em sua forma mais natural e a curcumina apresentaram

efeitos positivos na SM. Apesar da baixa biodisponibilidade da curcumina, o presente estudo ainda mostrou uma redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e TG séricos, sugerindo que sejam realizados mais estudos para definição das quantidades a serem ministradas em relação à biodisponibilidade<sup>7</sup>.

Nesta perspectiva, este artigo teve o objetivo de investigar na literatura os efeitos da suplementação de curcumina nos parâmetros antropométricos e metabólicos de indivíduos com SM.

## 2 MÉTODO

### 2.1 BASES DE DADOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED, WEB OF SCIENCE e SCOPUS, com recorte temporal dos últimos 10 anos. As palavras-chave utilizadas foram: *bioactive compounds*, *metabolic syndrome*, *curcumin*, *tumeric*. Além disso, as referências dos artigos selecionados foram consultadas, a fim de ampliar a busca.

### 2.2 SELEÇÃO DE ARTIGOS E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Para a seleção dos artigos, nas bases de dados, foi realizada a leitura dos títulos e resumos visando a verificação da pertinência destes ao tema.

Os artigos selecionados foram, posteriormente, lidos na íntegra para avaliação conforme critérios de inclusão e de exclusão (Quadro 1).

#### Quadro 1. Critérios de inclusão e de exclusão

Parâmetros	Critérios	
	Inclusão	Exclusão
População	Adultos e idosos com diagnóstico de SM	Crianças e adolescentes
Tipo de estudo	Ensaio clínico e metanálise	Estudos observacionais e revisões sistemáticas
Recorte Temporal	Últimos 10 anos	Artigos publicados em anos anteriores ao recorte
Desfechos	Mudanças nos parâmetros antropométricos e metabólicos	Mudanças em parâmetros não relacionados à SM

### 2.3 ANÁLISE CRÍTICA

Os artigos elegíveis foram lidos integralmente e, as informações metodológicas, os resultados principais, bem como as conclusões, foram tabulados em um quadro específico. Na

avaliação crítica, analisou-se os seguintes itens: detalhamento dos critérios de inclusão e de exclusão dos participantes, descrição completa do delineamento experimental e coerência e objetividade na apresentação de resultados e discussão.

### 3 RESULTADOS

A partir da busca bibliográfica, foram encontrados 9 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 5 metanálises que analisaram o efeito da suplementação de curcumina em indivíduos com síndrome metabólica. Em relação à ambos os tipos de estudos, observou-se que a idade da população acompanhada variou de 18 a 75 anos. Alguns artigos (n=5) não relataram a idade dos participantes do estudo<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Nos ECRs (n=9), a dose de curcumina variou entre 800 mg/dia e 1890 mg/dia, sendo que a duração destes foi de 6 a 12 semanas. Nas metanálises (n=5), a dose diária variou entre 45 mg/dia a 2400 mg/dia, com duração de 4 a 36 semanas de estudo. Um dos estudos utilizou a dose de 20 mg/kg para o cálculo da quantidade de curcumina ofertada para os participantes<sup>12</sup>.

O perfil lipídico foi um desfecho estudado em 5 estudos (ECRs=2; metanálise=3) que observaram melhora significativa em algumas das frações após a suplementação com a curcumina (Quadro 2). Todos os 5 estudos relataram redução dos níveis séricos de triglicérides, e em 3 deles, foi observada a redução de LDL-c<sup>7,8,13</sup>. Em 3 estudos, houve o aumento nos níveis séricos de HDL-c<sup>8,12,13</sup>. Apenas 2 estudos constataram redução do colesterol total sérico e em 1 foi relatada a redução sérica da lipoproteína (a)<sup>11,13</sup>.

O efeito da suplementação de curcumina no peso e em outros parâmetros antropométricos foi investigado em 4 estudos. Apenas 1 estudo relatou aumento na perda de peso (de 1,88% para 4,91%) e redução de IMC após a suplementação com a curcumina<sup>6</sup>. Os demais estudos não observaram diferença significativa na mudança de peso e percentual de gordura corporal total ou no IMC<sup>14,15</sup>.

A relação entre a suplementação de curcumina e perfil de glicose foi estudada em 3 artigos, sendo que 2 deles relataram melhora significativa na glicemia de jejum<sup>11,12</sup>. O estudo de Yang et al. (2014) não constatou nenhum efeito na glicemia após a suplementação<sup>8</sup>.

A suplementação de curcumina e os efeitos nos marcadores inflamatórios foi investigada em 3 artigos<sup>9,10,16</sup>. Após a revisão, observou-se que em dois estudos houve redução significativa na proteína C-reativa ultrasensível (PCR ultrasensível) e nos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)<sup>9,10</sup>. Apenas 1 estudo analisou os efeitos anti-inflamatórios e

antioxidantes da curcumina nos níveis séricos de anti-Hsp 27, proteína liberada mediante quadro de inflamação e de estresse oxidativo, característico da SM, porém, não relatou resultado significativo<sup>14</sup>. Outro estudo analisou os efeitos da suplementação de curcumina em relação aos níveis séricos de catepsina D, não observando melhora significativa nos níveis séricos dessa protease lisossomal<sup>15</sup>. Outrossim, o papel antioxidante da curcumina também foi investigado em relação ao balanço pro-oxidante-antioxidante (PAB), sendo que os autores relataram aumento significativo de PAB no grupo suplementado com curcumina<sup>17</sup>.

Quanto aos efeitos da curcumina em relação aos níveis séricos de vitamina E, não foi observado resultado significativo com a suplementação de curcumina<sup>18</sup>. Outros efeitos investigados foram as mudanças nas concentrações séricas de zinco e na relação zinco/cobre. Os autores observaram melhora nos níveis de Zn (no grupo de curcumina isolada e no grupo que recebeu curcumina com fosfatidilcolina de soja e celulose) e na relação Zn/Cu (no grupo que recebeu curcumina isolada)<sup>19</sup>.

#### 4 DISCUSSÃO

A cúrcuma (*Curcuma longa L*), conhecida no Brasil como açafrão-da-terra, possui uma coloração amarelo-alaranjada atribuída à presença da curcumina. A curcumina é um composto polifenólico lipofílico, que compõe cerca de 2% a 5% da cúrcuma. Esse composto vem sendo bastante estudado devido suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-ateroscleróticas e anti-trombóticas, além de apresentar benefícios em relação aos fatores de risco na Síndrome Metabólica<sup>20,21,22</sup>.

Analisando os efeitos da curcumina quanto às alterações no perfil lipídico, observou-se resultados positivos nos níveis séricos de TG, LDL-c, HDL-c, colesterol total (CT) e lipoproteína (a). A redução nos níveis séricos de TG pode ser explicada pela excreção fecal de lipídeos e de ácidos biliares, por meio da ligação destes com a curcumina. Ademais, a curcumina pode reduzir os níveis séricos de CT, ao aumentar a atividade da enzima CYP7A1, responsável por controlar a homeostase do colesterol<sup>23</sup>. No estudo realizado por Yang et al. (2014) foi observada melhora no perfil lipídico, tendo sido relatado o aumento do HDL-c (de  $40,96 \pm 8,59$  para  $43,76 \pm 2,79$  mg/dL -  $p < 0,05$ ), diminuição do LDL-c (de  $120,55 \pm 36,81$  para  $106,51 \pm 25,02$  mg/dL -  $p < 0,05$ ) e redução de triglicérides em 65 mg/dL. Assim, de acordo com os autores, a suplementação de curcumina parece modificar os parâmetros relacionados ao colesterol, em pacientes com SM, em decorrência dos efeitos hipolipemiantes positivos<sup>8</sup>.

Por outro lado, o estudo realizado por Qin et al. (2017) não observou melhora significativa nos níveis séricos de HDL-c, o que pode ser explicado devido à baixa biodisponibilidade da curcumina isolada, usada no estudo, que tem uma rápida metabolização e eliminação do organismo<sup>7</sup>.

Quanto aos efeitos da curcumina em parâmetros antropométricos, 44 indivíduos diagnosticados com SM, entre 18 e 70 anos, foram submetidos a duas etapas: (1) modificações no estilo de vida durante 30 dias; e (2) 22 indivíduos foram submetidos a 30 dias de suplementação de *Curcuma longa* (800 mg/dia) complexada/mesclada com fosfolipídios de girassol (20% de fosfatidilserina) e 8 mg/dia de piperina, enquanto os outros 22 receberam um suplemento composto por 400 mg/dia de fosfatidilserina pura. O grupo suplementado com curcumina apresentou aumento na perda de peso e reduções da gordura corporal, da circunferência da cintura, da circunferência do quadril e do IMC, enquanto o grupo suplementado com fosfatidilserina pura não apresentou qualquer efeito<sup>6</sup>. Destaca-se que a suplementação de fosfatidilserina pode gerar uma redução dos níveis séricos de cortisol, hormônio que, em excesso no organismo, pode gerar o aumento da fome. Paralelo a isso, a curcumina atua inibindo a ação da enzima 11 $\beta$ -HSD1, que é responsável por aumentar os glicocorticoides no fígado, nos tecidos adiposos e estimular a produção de cortisol<sup>24,25,26</sup>. Dessa forma, os autores discutem que a suplementação da fosfatidilserina associada ao extrato de *Cúrcuma longa*, em sua forma biodisponível, poderia auxiliar na redução tanto das medidas antropométricas quanto da composição de gordura em pacientes com SM. Quanto à ausência de efeitos positivos no grupo que recebeu somente fosfatidilserina, os autores atribuem esse resultado à baixa dose utilizada e o curto período de duração do estudo<sup>6</sup>.

Por outro lado, Mohammadi et al. (2018) não obtiveram resultados positivos quanto à redução do peso, IMC, CC e gordura corporal total em 120 indivíduos com SM que foram acompanhados por 6 semanas. De acordo com os autores, o tempo de acompanhamento foi curto, a quantidade de indivíduos foi limitada e outras dosagens de curcumina deveriam ser avaliadas<sup>14</sup>. O estudo de Yang et al. (2014) corrobora essa discussão anterior, relatando que a ausência de efeito no peso corporal em indivíduos com SM, após ingestão diária de extrato de curcumina (1890 mg) por 12 semanas, pode ter ocorrido em razão da curta duração do estudo e do tamanho da amostra<sup>8</sup>.

Vale ressaltar que, nos estudos que avaliaram os efeitos da curcumina sobre parâmetros antropométricos, os participantes também foram submetidos à modificações no estilo de vida e hábitos alimentares ou acompanhamento médico e nutricional, conforme AHA<sup>6,14,15</sup>.

No que tange às modificações na glicemia, estudos realizados por Azhdari et al. (2018) mostraram que a suplementação de curcumina apresentou uma melhora significativa nos níveis de glicemia de jejum ( $p=0,01$ ), o que pode estar relacionado a ação da curcumina na inibição da ativação induzida por produtos finais de glicação avançada (AGEs) das células estreladas hepáticas (HSCs)<sup>12,27</sup>. A metanálise realizada por Tabrizi et al. (2018) indicou uma redução significativa na glicemia em jejum, resistência à insulina (HOMA-IR) e hemoglobina glicada (HbA1c), sugerindo que a curcumina, além de ativar o receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ), estimula a produção de insulina ao induzir a atividade elétrica das células  $\beta$  pancreáticas<sup>11,28,29</sup>.

Quanto aos efeitos da curcumina nas concentrações séricas de citocinas em homens e mulheres com SM, um ensaio clínico randomizado acompanhou por 8 semanas um total de 117 indivíduos (Quadro 1). Os autores observaram que a suplementação de curcumina reduziu significativamente os níveis séricos das citocinas IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1). Em contrapartida, os participantes que receberam placebo apresentaram redução sérica somente da citocina TGF- $\beta$ . Dessa forma, observou-se que a curcumina reduziu significativamente os níveis séricos de citocinas em indivíduos com SM<sup>10</sup>. Essa redução parece ocorrer por meio da ação pleiotrópica da curcumina em diversos alvos do processo inflamatório, sendo capaz de regular a resposta inflamatória por meio do mecanismo *down-regulation* da atividade da enzima cicloxigenase-2 (COX-2), lipoxigenase e das enzimas *óxido nítrico sintase induzível* (iNOS), além de bloquear a produção das citocinas pró-inflamatórias e reduzir a regulação das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e Janus quinases (JAKs)<sup>30</sup>.

Cabe acrescentar que um estudo realizado com idosas ( $n=44$ ) no qual a suplementação de curcumina foi combinada ou não com o exercício observou que a suplementação de nano-curcumina isolada, ou aliada ao exercício aeróbico, durante 6 semanas, apresentou melhoras significativas na inflamação, nas concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e nos índices de estresse oxidativo<sup>31</sup>. Este estudo não foi considerado no resultado da revisão por incluir o exercício físico na avaliação. No entanto, discute-se que a nano-curcumina pode estar envolvida em processos que inibem a produção de citocinas no tecido adiposo, além de inibir fatores de transcrição, como a via do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), gerando uma supressão da expressão gênica de citocinas inflamatórias<sup>32</sup>.

A curcumina parece desempenhar um papel antioxidante por meio da inibição da peroxidação lipídica, eliminando tanto o radical superóxido quanto o radical hidroxila<sup>33</sup>. No que tange ao estresse oxidativo, Samuhasaneeto et al. (2009) relataram que a curcumina, ao reduzir o estresse oxidativo e inibir a ação do fator NF- $\kappa$ B, poderia promover a recuperação de tecidos



hepáticos<sup>34</sup>. Nesse contexto, um estudo indicou que a curcumina isolada aumentou significativamente ( $p < 0,001$ ) o equilíbrio pró-oxidante-antioxidante, sendo este um dos marcadores de risco cardiovascular importante na SM, em indivíduos que receberam 1 g/dia, durante seis semanas, ao contrário dos indivíduos que receberam curcumina complexada com fosfolipídios (1 g/dia)<sup>17</sup>.

Analisando os efeitos da curcumina em parâmetros inflamatórios, um estudo realizado por Shirmohammadi et al. (2019) investigou os efeitos da curcumina sobre os níveis séricos de catepsina D, um mediador pró inflamatório, já que a inflamação é uma característica da SM. Durante 6 semanas, 73 indivíduos com SM (Quadro 1) receberam diariamente duas cápsulas de 500 mg de um complexo contendo fosfatidilcolina e curcumina. Os autores não relataram diferenças significativas nos níveis séricos de catepsina D, indicando que o uso da curcumina não influenciou na redução dos níveis séricos deste mediador pró-inflamatório em pacientes com SM, sugerindo que esse efeito seja investigado em novos estudos, incluindo novas análises e considerando diferentes quantidades de curcumina. Outrossim, os estudos devem avaliar a biodisponibilidade da curcumina, assim como a análise deste fator inflamatório em outros tecidos, como o baço, no qual a concentração deste mediador parece ser maior<sup>15</sup>.

Sabe-se que na SM, o estresse oxidativo pode também afetar os minerais antioxidantes cobre (Cu) e zinco (Zn). A deficiência de zinco (Zn) e o excesso de cobre (Cu) no organismo podem ter relação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes<sup>35</sup>. Nesta perspectiva, Safarian et al. (2018) estudaram, durante seis semanas, 120 indivíduos com SM que foram divididos aleatoriamente em três grupos e suplementados com duas cápsulas de 500 mg por dia de curcumina isolada, curcumina complexada com fosfolipídios ou placebo. Os autores observaram um aumento na proporção da razão Zn:Cu em participantes que receberam a curcumina isolada. Já os participantes que receberam curcumina complexada com fosfolipídios apresentaram o maior aumento nas concentrações séricas de Zn<sup>19</sup>. Essa forma complexada parece apresentar melhor biodisponibilidade quando comparada à curcumina isolada<sup>20</sup>.

A partir dos estudos revisados, cabe discutir alguns pontos que devem ser considerados na aplicação prática da curcumina. A curcumina possui baixa biodisponibilidade e, além disso, passa por muitas conjugações metabólicas no organismo. O efeito e benefício destes metabólitos ainda não está bem elucidado na literatura. A combinação de curcumina com algumas substâncias carreadoras pode aumentar sua biodisponibilidade, como visto em alguns estudos que a combinam com piperina. A piperina, um alcaloide presente na pimenta negra (*Piper nigrum* L.), pode aumentar sobremaneira a biodisponibilidade da curcumina. Outrossim, a complexação com

fosfolípidios, observada em alguns estudos revisados, também aumenta a biodisponibilidade, quando comparada à curcumina pura, aumentando a absorção e biodisponibilidade, conforme revisado por Sahebkar (2012)<sup>22</sup>. Estas substâncias aliadas à curcumina podem aumentar a biodisponibilidade e, portanto, possibilitar os efeitos benéficos desta.

Observou-se que a suplementação de curcumina parece ter efeitos positivos no perfil lipídico de indivíduos com a síndrome metabólica. Entretanto, mais estudos dose-resposta são necessários para se estabelecer a dose ótima e o tempo de suplementação. Além disso, os efeitos da curcumina na inflamação precisam ser investigados em mais estudos, a fim de se elucidar os mecanismos e os efeitos decorrentes da suplementação.

## **5 CONCLUSÃO**

A suplementação de curcumina parece reduzir os níveis séricos de triglicérides e de LDL-c e aumento dos níveis séricos de HDL-c. A melhora na glicemia também foi observada a partir da suplementação de curcumina. Em relação aos parâmetros antropométricos, as evidências não foram suficientes para indicar efeito da curcumina na perda de peso e redução de gordura corporal. Os efeitos da suplementação de curcumina nos parâmetros inflamatórios precisam ser melhor estudados e investigados, pois poucos estudos foram encontrados. Nas pesquisas que avaliaram esse efeito, a ingestão de curcumina melhorou os marcadores inflamatórios, com redução da proteína C-reativa ultrasensível e nos níveis de TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1. A suplementação de curcumina parece ter efeito promissor no tratamento da SM, no entanto, há necessidade de novos estudos para se estabelecer a dose e tempo de suplementação eficientes.

**Quadro 1.** Resumo dos artigos selecionados para a revisão de literatura

Autor	Tipo de estudo	Desenho experimental	Forma oferecida	Quantidade e tempo de suplementação	Desfechos analisados	Resultados principais
Panahi et al. 2014 <sup>13</sup>	Ensaio clínico randomizado	<b>Grupos</b> (1) Grupo curcumina: N= 59 (2) Grupo placebo: N= 58  <b>Idade</b> 25 a 75 anos	(1) Grupo curcumina: Complexo Curcumina C3 (Sami Labs LTD, Bangalore, Índia) + Bioperina (piperina, Sami Labs, LTD, Bangalore, Índia).  (2) Grupo placebo: Lactose mais Bioperina.	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina: 1000 mg de curcuminoides + 10 mg de Bioperina.  Grupo placebo: 500 mg de placebo + 5 mg de Bioperina.  <b>Duração</b> 8 semanas	(1) perfil lipídico	(1) Grupo curcumina: melhora significativa no perfil lipídico. - Aumento do HDL-c ( $31,50 \pm 3,49$ para $36,96 \pm 7,43$ mg/dL, $p=0,235$ ); - Redução do LDL-c ( $190,46 \pm 35,36$ para $165,58 \pm 14,40$ , $p=0,833$ ) - Redução do colesterol total ( $220,29 \pm 31,81$ para $195,88 \pm 13,86$ , $p=0,042$ ); - Redução dos triglicerídeos ( $199,60 \pm 22,33$ para $183,62 \pm 9,63$ , $p=0,003$ ); - Redução da lipoproteína(a) ( $82 \pm 10,44$ para $74 \pm 5,56$ , $p<0.001$ ).
Qin et al. 2017 <sup>7</sup>	Metanálise	<b>Número de artigos</b> 7 estudos	(1) Grupo curcumina/cúrcuma;  (2) Grupo placebo (não informado).	<b>Duração</b> 4 semanas a 6 meses.	(1) perfil lipídico	- Cúrcuma e curcumina reduziram significativamente os níveis séricos de LDL-c ( $p<0,0001$ ) e TG ( $p=0,007$ ) em comparação ao grupo placebo.  - Não observou melhora nos níveis de HDL-c.
Yang et al. 2014 <sup>8</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	<b>Grupos</b> (1) Grupo curcumina: F= 18 M= 12  (1) Grupo	(1) Grupo curcumina: cápsula contendo 630 mg de extrato de curcumina (95% de curcuminoides e 5% de agentes volumosos, incluindo farinha de arroz)	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina: 3 cápsulas ao dia (630 mg cada).  Grupo placebo: 3 cápsulas ao dia.	(1) perfil lipídico (2) perfil de glicose (3) perfil de peso	- Grupo curcumina: melhora significativa no perfil lipídico, com aumento do HDL-c ( $40,96 \pm 8,59$ para $43,76 \pm 2,79$ mg/dL, $p<0,05$ ), redução do LDL-c ( $120,55 \pm 36,81$ para $106,51 \pm 25,02$ mg/dL, $p<0,05$ ), redução de 28,8% dos

		placebo: F= 12 M= 17	(2) Grupo placebo: não informado pelos autores.	<b>Duração</b> 12 semanas		triglicerídeos. - Não foi observado nenhum efeito significativo em relação ao peso e a homeostase de glicose em pacientes com SM.
Azhdari et al. 2018 <sup>12</sup>	Metanálise de ensaio clínico randomizado	<b>Número de artigos</b> 7 estudos  <b>Idade</b> 18 a 65 anos	(1) Grupo curcumina/cúrcuma;  (2) Grupo placebo: placebo não informado ou lactose ou fosfatidilserina ou cápsula de casca de ispaguula ou amido.	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina: 800 a 2400 mg/dia; 20mg/kg  <b>Duração</b> 4 a 12 semanas	(1) perfil lipídico (2) perfil de glicose (3) perfil de PAD	(1) Grupo curcumina: suplementação de cúrcuma/curcumina apresentou melhora significativa nos níveis de triglicerídeos (p<0,001) e HDL-c (p=0,003); - Melhora significativa nos níveis de glicemia de jejum (p=0,01); - Melhora significativa na PAD (p=0,007).
Tabrizi et al. 2018 <sup>11</sup>	Metanálise de ensaio clínico randomizado	<b>Número de artigos</b> 26 estudos	(1) Curcuminóides: 9 ECR  (2) Curcumina: 15 ECR  (3) Nano-curcumina: 1 ECR  (4) Curcumina e metformina: 1 ECR	<b>Quantidade</b> 45 a 2400 mg/dia  <b>Duração</b> 4 a 36 semanas	(1) perfil de glicose (2) perfil lipídico	(1) Grupo curcumina apresentou melhora nos níveis de glicose em jejum. - Melhora nos níveis de HOMA-IR, HbA1c. - Melhora nos níveis de triglicéridos e colesterol total. - Não apresentou melhora nos níveis de LDL-c, HDL-c e insulina.
Panahi et al. 2015 <sup>9</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e metanálise atualizada	<b>Grupos</b> Curcuminóides: N= 59  Placebo correspondente: N= 58	(1) Grupo curcuminóides: Curcumin C3 Complex (Sami Labs LTD, Bangalore, Índia) + Bioperina (piperina, Sami Labs, LTD, Bangalore, Índia).  (2) Grupo placebo	<b>Quantidade</b> Grupo curcuminóide: 1000 mg de curcuminóides, 5 mg de piperina (Bioperina) a	(1) marcadores inflamatórios	(1) Grupo curcuminóide: apresentou redução significativa nos níveis séricos de hs-PCR (p<0,001), MDA (p<0,001), glicose (p<0,001) e HbA1c (p = 0,048). No entanto, levou ao aumento das atividades de SOD (p<0,001).

			correspondente: não informado pelos autores.	cada 500 mg de curcuminóide.  Grupo placebo correspondente.  <b>Duração</b> 8 semanas		- Tanto no grupo curcuminóide, quanto no placebo correspondente, os níveis de PAS e PAD apresentaram redução no fim do ensaio.
Panahi et al. 2016 <sup>10</sup>	Análise post-hoc de ensaio clínico randomizado	<b>Grupos</b> Curcumina: N= 59  Placebo correspondente: N= 58	(1) Grupo curcumina: Curcumin C3 Complex (Sami Labs LTD, Bangalore, Índia) + Bioperina (piperina, Sami Labs, LTD, Bangalore, Índia).  (2) Grupo placebo correspondente: não informado pelos autores.	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina: 1000 mg de curcuminoides, 5 mg de piperina (Bioperina) a cada 500 mg de curcuminoides.  Grupo placebo correspondente.  <b>Duração</b> 8 semanas	(1) marcadores inflamatórios	(1) Grupo curcumina: após a suplementação, observou-se redução significativa nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ (p<0,001), IL-6 (p<0,001), TNF- $\beta$ (p<0,001) e MCP-1 (p<0,001).  (2) Grupo placebo correspondente: observou-se diminuição nos níveis séricos de TGF- $\beta$ , os demais mantiveram-se inalterados.
White et al. 2019 <sup>16</sup>	Metanálise de ensaio clínico randomizado	<b>Número de artigos</b> 19 estudos  <b>Idade</b> 29 a 63 anos	(1) Grupo cúrcuma – açafrão.  (2) Grupo curcumina – curcuminoides.	<b>Duração</b> 4 a 16 semanas	(1) marcadores inflamatórios	Não houve diferença significativa, entre os grupos que receberam cúrcuma ou curcumina, nos níveis de: - PCR (MD -2,71 mg / L, 95% CI - 5,73 a 0,31, p = 0,08, 5 estudos) - PCR ultrasensível (MD -1,44 mg / L, 95% CI -2,94 a 0,06, p = 0,06, 6 estudos) IL-1 $\beta$ (MD -4,25 pg / mL, 95% CI - 13,32 a 4,82, p = 0,36, 2 estudos), IL-

						6 (MD-0,71 pg / mL, 95% CI -1,68 a 0,25, p = 0,15) - TNF- $\alpha$ (MD -1,23 pg / mL, IC 95% - 3,01 a 0,55, p = 0,18, 7 estudos). - Os marcadores inflamatórios não apresentaram redução significativa entre os grupos que receberam cúrcuma ou curcumina.
Di Pierro et al. 2015 <sup>6</sup>	Ensaio clínico randomizado	<b>Grupos</b> (1) Grupo curcumina: N= 22  (2) Grupo controle: N= 22  <b>Idade</b> 18 a 70 anos	(1) Extrato de <i>Curcuma longa</i> (95% curcumin; Indena, Milan, Italy) com fosfolipídeos de girassol (20% fosfatidilserina) e piperina (Biperina, Sabinsa Europe GmbH, Langen, Germany).  (2) Fosfatidilserina pura (Neobros, Fidia, Abano Terme, PD, Italy).	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina: 800mg/dia  Grupo controle: 400mg/dia  <b>Duração</b> 60 dias (30 dias de intervenção no estilo de vida + 30 dias de suplementação com curcumina complexada com fosfolipídios).	(1) perfil de peso (2) antropometria	(1) Grupo curcumina: aumento da perda de peso (1,88 para 4,91%); - Aumento da porcentagem de redução de gordura corporal (0,70 para 8,43%); - Aumento da redução da CC (2,36 para 4,14%); - Aumento da redução da CQ (0,74 para 2,51%); - Aumento da redução do IMC (2,10 para 6,43%).
Mohammadi et al. 2018 <sup>14</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	<b>Grupos</b> (1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: N= 40  (2) Grupo	(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: complexo de curcumina e fosfatidilcolina de soja em uma proporção em peso de 1:2 e duas partes de celulose microcristalina	<b>Quantidade</b> Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: 2 capsulas de 500 mg por dia.  Grupo curcumina:	(1) nível sérico de anti-Hsp 27. (2) perfil de peso (3) macro e micronutrientes	- Não houve diferenças significativas nos três grupos nas características basais ou nas alterações do nível sérico de anti-Hsp 27.  - Não houve diferenças significativas na mudança de peso (p=0,574), CC (p=0,979), IMC (p=0,574) e % de

		<p>curcumina: N=40</p> <p>(3) Grupo placebo: N=40</p> <p><b>Idade</b> 18 a 65 anos</p>	<p>para melhor fluidez (Meriva, Indena SpA, Itália) sendo o teor de curcumina de 20% (Belcaro et al., 2010; Semalty, Semalty, Rawat, &amp; Franceschi, 2010).</p> <p>(2) Grupo curcumina não modificada.</p> <p>(3) Grupo placebo: não informado.</p>	<p>2 capsulas de 500 mg por dia.</p> <p>Grupo placebo: 2 capsulas de 500 mg por dia.</p> <p><b>Duração</b> 6 semanas.</p>		<p>gordura corporal total (p= 0,276).</p> <p>- Não houve diferença significativa nas alterações de macronutrientes e micronutrientes (p&gt;0,05), exceto ácidos graxos saturados (p=0,045).</p>
Shirmohammadi et al. 2019 <sup>15</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	<p><b>Grupos</b></p> <p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: N= 40 F= 25 M= 15</p> <p>(2) Grupo placebo: N= 40 F=30 M= 10</p> <p><b>Idade</b> 18 a 65 anos</p>	<p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: cápsulas de curcumina com fosfatidilcolina</p> <p>(2) Grupo placebo: não informado.</p>	<p><b>Quantidade</b></p> <p>Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: 2 cápsulas de 500mg por dia</p> <p>Grupo placebo: 2 cápsulas de 500mg por dia</p> <p><b>Duração</b> 6 semanas.</p>	<p>(1) perfil de peso (2) antropometria (3) cathepsina D</p>	<p>- Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao peso (p=0,069), IMC (p=0,406), CC (p=0,195) e cathepsina D (p=0,856).</p> <p>- Não apresentou efeitos significativos nos níveis séricos de cathepsina D.</p>

Ghazimoradi et al. 2017 <sup>17</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	<p><b>Grupos</b></p> <p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídeos N= 37</p> <p>(2) Grupo curcumina N= 36</p> <p>(3) Grupo controle N= 36</p> <p><b>Idade</b> 18 a 65 anos</p>	<p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: cápsula de curcumina com fosfolipídeos.</p> <p>(2) Grupo curcumina: cápsulas de curcumina.</p> <p>(3) Grupo controle: cápsulas de placebo (lactose)</p>	<p><b>Quantidade</b></p> <p>Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: 2 cápsulas de 500mg por dia.</p> <p>Grupo curcumina: 2 cápsulas de 500mg por dia.</p> <p>Grupo controle: 2 cápsulas de 500mg por dia.</p> <p><b>Duração</b> 6 semanas.</p>	<p>(1) balanço pro-oxidante-antioxidante (PAB).</p>	<p>- O balanço pro-oxidante-antioxidante (PAB) aumentou significativamente no grupo curcumina (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>- No grupo da curcumina complexada com fosfolipídios não houve aumento significativo (<math>p=0,053</math>).</p> <p>- No grupo placebo houve redução dos níveis de PAB, entretanto não foi significativa (<math>p=0,128</math>).</p>
Mohammadi et al. 2017 <sup>18</sup>	Ensaio clínico randomizado	<p><b>Grupos</b></p> <p>(1) Grupo curcumina modificada: N= 37</p> <p>(2) Grupo curcumina: N= 36</p> <p>(3) Grupo placebo: N= 36</p> <p><b>Idade</b> 18 a 65 anos</p>	<p>(1) Grupo curcumina modificada: curcumina enriquecida com fosfolipídeos, para melhor absorção.</p> <p>(2) Grupo curcumina: curcumina em sua forma biodisponível.</p> <p>(3) Grupo placebo: lactose e amido na proporção 2:1.</p>	<p><b>Quantidade</b></p> <p>Grupo curcumina modificada: 1 g/dia (equivalente a 200 mg de curcumina pura/dia).</p> <p>Grupo curcumina: 1 g/dia.</p> <p>Grupo placebo: 1 capsula/dia.</p> <p><b>Duração</b></p>	<p>(1) níveis séricos de Vit. E.</p>	<p>- Grupo curcumina modificada: não apresentou efeitos significativos nos níveis séricos de Vit. E.</p> <p>- Grupo curcumina: não apresentou efeitos significativos nos níveis séricos de Vit. E.</p> <p>- Grupo placebo: apresentou diferenças significativas nos níveis séricos de Vit. E em relação aos outros dois grupos (<math>p&lt;0,01</math>). Além disso, apresentou uma relação Vit. E/LDL maior que no grupo curcumina.</p>



				6 semanas.		
Safarian et al. 2018 <sup>19</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	<p><b>Grupos</b></p> <p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: N= 37</p> <p>(2) Grupo curcumina: N= 36</p> <p>(3) Grupo placebo: N= 36</p> <p><b>Idade</b> 18 a 65 anos</p>	<p>(1) Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: curcumina e fosfolipídios</p> <p>(2) Grupo curcumina: curcumina não modificada</p> <p>(3) Grupo placebo: não informado</p>	<p><b>Quantidade</b></p> <p>Grupo curcumina complexada com fosfolipídios: 2 cápsulas (500mg cada) de curcumina não modificada ao dia.</p> <p>Grupo curcumina: 2 cápsulas (500mg cada) de complexo de curcumina, fosfatidilcolina de soja e celulose ao dia (teor de 20% de curcumina).</p> <p>Grupo placebo: 2 cápsulas (500 mg cada) de placebo não informado.</p> <p><b>Duração</b> 6 semanas.</p>	<p>(1) cobre</p> <p>(2) zinco</p> <p>(3) relação cobre/zinco</p>	<p>- Concentração de zinco aumentou significativamente nos grupos A e B, sendo maior no grupo A (p&lt;0,001) que no grupo B (p&lt;0,05). No grupo C a concentração diminuiu (p&lt;0,05).</p> <p>- Grupos (1) e (2) mostraram aumento significativo no zinco sérico e na relação Zn/Cu, sendo maior no grupo A (p&lt;0,001).</p>

Quadro 1 - Exemplo de quadro. N= número de indivíduos;

## REFERÊNCIAS

1. American Heart Association. Metabolic syndrome [Internet]. Dallas, TX; 2021. [acesso em 2021 Nov 28]. Disponível em: <https://www.heart.org/-/media/Files/Health-Topics/Answers-by-Heart/What-Is-Metabolic-Syndrome.pdf>
2. Noce A et al. Natural bioactive compounds useful in clinical management of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2021 [acesso em 2021 Mar 30];13(2):630.
3. Barquero S et al. Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. *Nutrients*. 2020 [acesso em 2021 Mar 30];12(10):2983.
4. Steffen L et al. A modified Mediterranean diet pattern is related to lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA Study. *Br. J. Nutr.* 2014 [acesso em 2021 Abr 09];112(10):1654-1661.
5. Wu L et al. Curcumin attenuates adipogenesis by inducing preadipocyte apoptosis and inhibiting adipocyte differentiation. *Nutrients*. 2019 [acesso em 2021 Abr 29];18(10):2307.
6. Di Pierro F et al. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015 [acesso em 2021 Abr 08]; 21(19):4195-4202.
7. Qin Y et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009. 90(1):485–492.
8. Yang Y et al. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother. Res.* 2014 [acesso em 2021 Jun 10];28(12):1770-1777.
9. Panahi Y et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled trial and an update meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2015;34(1):1101-1108.
10. Panahi Y et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed. Pharmacother.* 2016;82(1):578-582.
11. Tabrizi R et al. The effects of curcumin on glycemic control and lipid profiles among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(1):3184-3199.
12. Azhdari M, Karandish M, Mansoori A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother. Res.* 2019;1-13.

13. Panahi Y et al. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 2014;22(1):851-857.
14. Mohammadi F et al. The effects of curcumin on serum heat shock protein 27 antibody titers in patients with metabolic syndrome. *J. Diet. Suppl.* 2019; 16(5):592-601.
15. Shirmohammadi L et al. Effect of curcumin on serum cathepsin D in patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular and Hematological Disorders-Drug Targets.* 2019;19(1):1-6.
16. White C et al. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2019;146.
17. Ghazimoradi M et al. The effects of curcumin and curcumin-phospholipid complex on the serum pro-oxidant-antioxidant balance in subjects with metabolic syndrome. *Phytother. Res.* 2017; 11(31):1715-1721.
18. Mohammadi A et al. Effects of curcumin on serum vitamin E concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Phytother. Res.* 2017; 31(4):657-662.
19. Safarian H et al. The effect of curcumin on serum copper and zinc and Zn/Cu ratio in individuals with metabolic syndrome: a double-blind clinical trial. *J. Diet. Suppl.* 2018;16(6):625-634.
20. Gupta S et al. Multitargeting by turmeric, the Golden spice: from kitchen to clinic. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57(9):1510-1528.
21. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principal constituent curcumin. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014;12(4).
22. Sahebkar A. Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome? *BioFactors.* 2012;39(2):197-208.
23. Kim M, Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutr. Res. Pract.* 2010;4(3):191-195.
24. HU G et al. Curcumin as a potent and selective inhibitor of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1: improving lipid profiles in high-fat-diet-treated rats. *Plos One.* 2013;8(3).
25. Lawson EA et al. Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164(10): 253-261.
26. Starks M et al. The effects of phosphatidylserine on endocrine response to moderate intensity exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2008;5(11).
27. Lin J et al. Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating PPAR $\gamma$  activity and attenuating oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.* 2012;166(8):2212-2227.

28. Kuroda M et al. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(1):937-939.
29. Best L, Elliott AC, Brown PD. Curcumin induces electrical activity in rat pancreatic beta-cells by activating the volume-regulated anion channel. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(1):1768-1775.
30. Goel A, Kunnumakkara A, Aggarwal B. Curcumin as “curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology.* 2008;75(4):787-809.
31. Osali A et al. Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2020;12(26).
32. Shehzad A et al. Curcumin molecular targets in obesity and obesity-related cancers. *Future Oncol.* 2012;8(4):490.
33. Ruby AJ et al. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 1995;94(1):79-83.
34. Samuhasaneeto S et al. Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF-kappaB activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009;2009(1).
35. Hamasaki H, Kawashima Y, Yanai H. Serum Zn/Cu ratio is associated with renal function, glycemic control and metabolic parameters in Japanese patients with and without type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Front. Endocrinol.* 2016;15(7):147.