



EXPLORAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CURCUMINA NO DIABETES TIPO 2: PERSPECTIVAS IN VITRO, IN VIVO E IN CLÍNICAS

Exploration Of the Therapeutic Potential Of Curcumin In Type 2 Diabetes Mellitus: In Vitro,
In Vivo and Cinical Perspectives

Exploración Del Potencial Terapéutico De La Curcumina Em La Diabetes Mellitus Tipo 2:
Perspectivas In Vitro, In Vivo Y Clínicas

Artigo de revisão

DOI: [10.5281/zenodo.14210015](https://doi.org/10.5281/zenodo.14210015)

Recebido: 15/11/2024 | Aceito: 18/11/2024 | Publicado: 23/11/2024

Ana Clara Romanelli de Souza Alves

Graduanda em Medicina.

Instituto Nacional de Graduação e Pós-Graduação Padre Gervásio, Pouso Alegre, Brasil.

E-mail: romanellianac@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-8656-9950>

Júlia Moreira Barbosa

Graduanda em Medicina.

Instituto Nacional de Graduação e Pós-Graduação Padre Gervásio, Pouso Alegre, Brasil.

E-mail: juliamoreirabarbosa22@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-6520-8598>



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/)
(Lots of Copies Keep Stuff Safe) sistem.

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus Tipo 2 é uma condição crônica e progressiva que resulta da diminuição gradual da produção de insulina e resistência a esse hormônio. Isso pode levar à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio durante o metabolismo da glicose, que causa estresse oxidativo e, conseqüentemente, danos celulares e complicações. Além disso, o diabetes está ligado a inflamação de baixo grau, envolvendo citocinas e tecido adiposo. Hodiernamente, há medicamentos que controlam a hiperglicemia, mas não o desenvolvimento de implicações da doença. Assim, adjuvantes são empregados, como a curcumina, principal composto do açafrão da terra, para controlar esses efeitos. **Objetivo:** compreender a agitação da curcumina contra o estresse oxidativo, hiperglicemia e inflamação no Diabetes Mellitus Tipo 2. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura com buscas nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) e Literatura Latino-Americana (LILACS). A busca por “diabetes and curcumin” resultou de 2.160 artigos, dos quais 4 foram incluídos neste estudo. **Resultados:** A curcumina mostrou-se um agente adjuvante ao tratamento da enfermidade, mostrando suas ações antioxidante e anti-inflamatório, capaz de reduzir os níveis de hiperglicemia, de apoptose de



células beta-pancreáticas, do perfil lipídico e de espécies reativas de oxigênio. **Conclusão:** Desse modo, foi evidenciado que a curcumina auxilia no controle de Diabetes Mellitus tipo 2, pois tem um papel multifacetado na modulação da inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo..

Palavras-chave: diabetes tipo 2; curcumina; estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic and progressive condition characterized by a gradual decline in insulin production and increased resistance to this hormone. These dysfunctions can lead to the excessive generation of reactive oxygen species (ROS) during glucose metabolism, resulting in oxidative stress, cellular damage, and subsequent complications. Moreover, T2DM is associated with low-grade inflammation involving cytokines and adipose tissue. While current medications manage hyperglycemia, they do not address the disease's underlying complications. Therefore, adjunctive therapies, such as curcumin—the primary active compound in turmeric—are explored to mitigate these effects. **Objective:** To investigate the potential role of curcumin in mitigating oxidative stress, hyperglycemia, and inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. **Methods:** A systematic literature review was conducted using the databases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), and Latin American Literature (LILACS). The search term "diabetes and curcumin" yielded 2,160 articles, of which four met the inclusion criteria and were analyzed in this study. **Results:** Curcumin demonstrated effectiveness as an adjunctive agent in the management of T2DM. Its antioxidant and anti-inflammatory properties were shown to reduce hyperglycemia, pancreatic beta-cell apoptosis, lipid profile abnormalities, and reactive oxygen species levels. **Conclusion:** The findings suggest that curcumin plays a beneficial role in managing Type 2 Diabetes Mellitus. Its multifaceted actions include the modulation of inflammation, improvement of insulin resistance, and reduction of oxidative stress, making it a promising adjuvant in T2DM treatment.

Keywords: type 2 diabetes; curcumin; oxidative stress.

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) es una condición crónica y progresiva que resulta de una disminución gradual en la producción de insulina y una mayor resistencia a esta hormona. Esto puede llevar a una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el metabolismo de la glucosa, lo que causa estrés oxidativo y, en consecuencia, daño celular y complicaciones. Además, la diabetes está relacionada con una inflamación de bajo grado que involucra citocinas y tejido adiposo. Actualmente, existen medicamentos que controlan la hiperglucemia, pero no el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad. Por ello, se emplean tratamientos complementarios como la curcumina, el principal compuesto de la cúrcuma, para mitigar estos efectos. **Objetivo:** Analizar el efecto de la curcumina frente al estrés oxidativo, la hiperglucemia y la inflamación en la Diabetes Mellitus Tipo 2. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura mediante búsquedas en las bases de datos PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) y Literatura Latinoamericana (LILACS). La búsqueda con el término "diabetes and curcumin" arrojó 2,160 artículos, de los cuales 4 cumplieron los criterios de inclusión para este



estudio. **Resultados:** La curcumina demostró ser un agente complementario en el tratamiento de la enfermedad, destacándose por sus acciones antioxidantes y antiinflamatorias. Fue capaz de reducir los niveles de hiperglucemia, la apoptosis de las células beta-pancreáticas, el perfil lipídico y las especies reactivas de oxígeno. **Conclusión:** Se evidenció que la curcumina contribuye al control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 gracias a su papel multifacético en la modulación de la inflamación, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo.

Palabras clave: diabetes tipo 2; curcumina; estrés oxidativo.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é resultado da diminuição gradual da produção de insulina pelo organismo, frequentemente associada à resistência à ação desse hormônio¹. Em consequência disso, os níveis de glicose no sangue se elevam, resultando em quadros de hiperglicemia. Esse aumento da glicose no sangue pode desenvolver uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), radicais livres, durante o processo de metabolismo da glicose nas células. Além disso, a hiperglicemia também pode ativar vias metabólicas que aumentam a produção de EROs, como a via do sorbitol, as vias da pentose fosfato, a via do polioliol, as vias de glicação e a própria mitocôndria^{2, 3}.

Ademais, o estresse oxidativo é o desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade do organismo de neutralizá-las através de antioxidantes endógenos⁴, podendo causar danos às células e tecidos do corpo, principalmente em órgãos sensíveis ao acúmulo de EROs, como o pâncreas e os vasos sanguíneos. Além disso, o dano oxidativo acumulado está relacionado a várias complicações do DMT2, como doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e nefropatia diabéticas⁵.

O DMT2 está associado a um estado inflamatório agudo, que é conhecido como "inflamação de baixo grau". Essa relação está ligada a diversos controles complexos que envolvem células do sistema imunológico, tecido adiposo e citocinas inflamatórias. A inflamação de baixo grau associada ao DMT2 envolve um desequilíbrio nas citocinas pró-inflamatórias. A interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), por exemplo, podem ser aumentados, enquanto as citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina - produzidas pelo tecido adiposo -, podem ser diminuídas.

Ainda que existam medicamentos para tratar pacientes com DMT2, como Cloridrato de Metformina, Glibenclamida e Rosiglitazona⁶, eles baseiam-se principalmente no controle



metabólico e não conseguem controlar o desenvolvimento de EROs e inflamações.

Nesse sentido, existem evidências sólidas que indicam que a curcumina, um composto derivado polifenólico dos rizomas da cúrcuma *Curcuma longa*, em doses baixas, atua como um potente antioxidante, combatendo as espécies reativas de oxigênio (EROs), reduzindo a peroxidação lipídica e estimulando a atividade de enzimas antioxidantes, tais como a catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase ^{7, 8}. Dessa forma, a cúrcuma protege efetivamente os componentes celulares contra possíveis danos causados pela oxidação devido à hiperglicemia. No entanto, os mecanismos moleculares e celulares que medeiam as ações farmacológicas da curcumina permanecem amplamente desconhecidos.

Sendo assim, o presente estudo pretendeu realizar uma revisão sistemática para entender os mecanismos bioquímicos envolvidos na ação da cúrcuma em combater as EROs, a hiperglicemia e a inflamação em indivíduos com DMT2.

METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão sistemática que visa reunir uma ampla gama de informações atualizadas relacionadas ao assunto em questão. O foco da pesquisa neste artigo recai sobre a investigação e análise da funcionalidade do composto curcumina como possível agente antioxidante, anti-inflamatório e hipoglicemiante no tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2, buscando a estabelecer uma abordagem terapêutica complementar capaz de mitigar os efeitos associados a essa condição médica.

A pesquisa foi conduzida no Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio, situado em Pouso Alegre-MG. A revisão sistemática foi fundamentada em estudos científicos obtidos a partir de fontes como a base de dados PubMed - Editora Medline, MedLine - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Scielo - Scientific Electronic Library Online e LILACS - Literatura Latino-Americana.

A busca dos estudos nas bases de dados foi realizada entre julho de 2023 e dezembro do mesmo ano. Para guiar a pesquisa, foram utilizados descritores baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde, que incluíram os termos "diabetes e cúrcuma", também buscados em inglês como "diabetes and curcumin".

Para a inclusão dos achados nesta revisão, foram impostos critérios específicos, que compreenderam: a seleção de artigos originais sobre a molécula da curcumina, excluindo-se



aqueles geneticamente modificados, e abrangendo estudos com abordagens quantitativas, qualitativas ou mistas, disponíveis na íntegra através de meios online.

Foi estipulado um período temporal de análise dos últimos 5 anos, com o intuito de obter indicativos recentes, considerando a constante evolução da ciência. Nesta etapa, foram excluídos da análise artigos de revisão, resumos de congressos, editoriais, cartas e estudos de caso.

No quadro 1, os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos artigos durante as buscas foram devidamente detalhados através da estruturação e delimitação da pesquisa, empregando os critérios PICOS.

Quadro 01 – Critério PICOS

Abreviação	Descrição	Inclusão	Exclusão
P	População	Indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2;	Indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1;
I	Intervenção	Estudos que avaliaram a curcumina como agente antioxidante, anti-inflamatório e hipoglicemiante.	Estudos com modificações genéticas ou outras substâncias que não a curcumina.
C	Comparação	Indivíduos saudáveis ou grupo controle sem intervenção;	Nenhuma comparação definida.
O	Outcome	Estabilização ou redução de inflamação, estresse oxidativo e níveis de glicose.	Não aplicável.
S	Study Type	Estudos de abordagem qualitativa, quantitativa ou mista.	Revisão, resumos, cartas e estudos de caso.

Fonte: Autores (2023)

Primeiramente, realizou-se uma avaliação dos estudos através da leitura do título e resumo, com o objetivo de excluir parcialmente aqueles que claramente não atendiam aos critérios padrões. Em seguida, os artigos selecionados foram integralmente lidos, classificando apenas os que se enquadraram nos requisitos. Além disso, um segundo revisor participou de

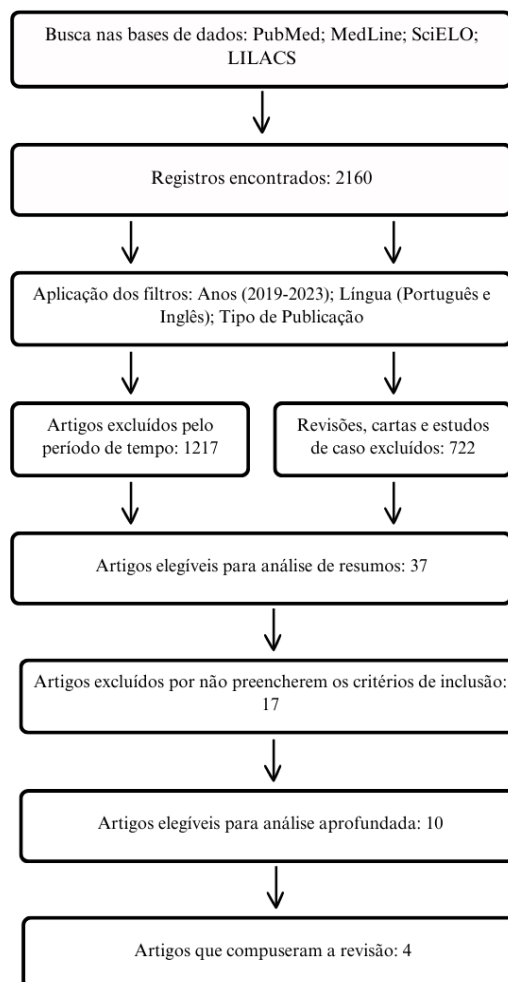


forma independente no processo de seleção dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Somando as buscas em inglês e português, a busca resultou em 2160 registros. Após exclusão do período (n=1217), de revisões, cartas e estudos de caso (n=722) e leitura do título, 37 artigos foram selecionados para leitura do resumo. Nessa etapa, outros 17 foram excluídos por não preencherem o critério de inclusão, restando 10 para leitura integral. Por fim, 4 estudos compuseram a presente revisão. O processo de seleção foi descrito em um fluxograma (Figura 1).

Figura 01 – Fluxograma representando o processo de seleção dos artigos



Fonte: autores (2023)

Dos 4 artigos selecionados para a revisão, 2 estudos foram com ratos Wistar machos, 1 estudo com células β -pancreáticas de camundongos e 1 com pacientes diagnosticados com



DMT2. No geral, a amostra final variou entre 30 e 53, com média de $n = \pm 41,5$ participantes. A quantidade de células utilizadas foi 22.272 e, portanto, não foi incluída nos cálculos da média, dada a grande discrepância nos tamanhos amostrais. A decisão de excluir esse dado específico foi tomada para evitar uma distorção significativa nos resultados agregados devido à considerável diferença nos números de participantes entre os estudos em células e os estudos em organismos multicelulares.

Quadro 02 – Detalhes sobre os artigos que compuseram a revisão quanto ao ano de publicação, amostra e suas características

Autor	Ano de Publicação	Amostra número (n)	Características da amostra
SHAMSI-GOUSHKI, Ali et al	2020	48	Ratos Wistar machos saudáveis
HODAEI, Homa et al	2019	53	Pacientes diagnosticados com DM2
AUTOBELLI, Ema et al	2021	22.272	Células-B pancreáticas de camundongos
OZSAN, M. et al	2020	30	Ratos Wistar machos albinos

Fonte: autores (2023)

Quanto ao tratamento, as doses administradas de curcumina variaram entre 50 e 200 mg/kg/dia nos animais, com dose média de 125 mg/kg/dia. No estudo com pacientes, a dose foi de 1500 mg por cápsula, totalizando 4500 mg/dia. No teste com as células, a quantidade de curcumina variou entre 1-10 μ M e 50 μ M (micromolar), tendo média de 25,5 μ M. O tempo de intervenção na pesquisa de humanos e animais variou de 28 a 70 dias (10 semanas), com média de ± 49 dias. Com as células o tempo foi apenas de 24 horas. (Tabela 3).

Em todos os estudos, os efeitos encontrados após a administração da curcumina tiveram efeitos positivos no nível glicêmico, seja no nível micro ou macroscópico.

A maioria dos achados relata supressão do nível glicêmico no sangue; no entanto, também foram encontradas melhorias na redução do perfil lipídico e de peso corporal, bem como na



capacidade de aumentar as enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase (SOD) (Quadro 03).

Quadro 03 - Resumo das intervenções e resultados em estudos que avaliam a eficácia da curcumina no controle de parâmetros metabólicos, inflamatórios e antioxidantes relacionados ao Diabetes Mellitus Tipo 2.

Autor	Intervenção	Resultados
SHAMSI-GOUSHKI, Ali et al	100 e 200mg/dia de curcumina e nanocurcumina durante 28 dias	O tratamento com a curcumina (CUR) e a nanocurcumina (nCUR) diminuiu a resistência à insulina, o nível de açúcar no sangue em jejum (FBS), colesterol, triglicérides, LDL e VLDL e aumento de apelinina. Os efeitos da nanocurcumina se apresentaram mais eficazes do que a curcumina e a dose de 100 mg nano foi mais eficaz do que a de 200 mg.
HODAEI, Homa et al	1500 mg/dia de curcumina durante 10 semanas	O tratamento com cúrcuma nos pacientes ocasionou mudanças significativas no peso médio, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e glicemia em jejum.
AUTOBELLI, Ema et al	1–10µM, 5µM, 10µM, 25µM e 50µM (micromolar) de curcumina por 24 horas	O tratamento das células hiperglicêmicas induzidas por glicose alta com a curcumina reduziram significativamente as espécies reativas de oxigênio (ROS), malondialdeído (MDA), apoptose de células Beta pancreáticas, neutralizou a glicose alta e aumentou a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). A dose mais eficaz foi de 10µM.
OZSAN, M. et al	50 mg/kg de curcumina durante 4 semanas	O tratamento nos ratos diabéticos com curcumina diminuiu os níveis da enzima superóxido



		dismutase (SOD), da glutationa (GSH) e da catalase (CAT).
--	--	---

Fonte: autores (2023)

O diabetes mellitus tipo 2 é uma condição metabólica crônica que se destaca por apresentar níveis elevados de glicose no sangue, também conhecido como hiperglicemia. Esse distúrbio ocorre devido a uma diminuição gradual na produção de insulina pelas células beta do pâncreas à resistência à ação desse hormônio em órgãos como o fígado e os músculos¹.

A partir disso, foram desenvolvidos diversos estudos sobre agentes terapêuticos que poderiam beneficiar no tratamento da DMT2. Sendo assim, um desses agentes terapêuticos, a curcumina, foi analisada por meio da observação dos resultados das publicações citadas.

O açafão da terra ou cúrcuma é uma planta condimentar de origem asiática, com suas raízes na Índia e Indonésia, mas que se espalhou por outras regiões do mundo. Seu principal constituinte é a curcumina, uma substância polifenólica de cor amarela, que tem sido usada desde os tempos antigos para fins terapêuticos devido aos seus papéis anti-inflamatórios, antioxidante e regulador metabólico²⁰.

A curcumina apresenta a capacidade de diminuir mediadores inflamatórios, ou seja, substâncias liberadas em áreas de tecido lesionado ou por células especializadas que coordenam o processo de resposta inflamatória. Entre esses mediadores, se encontram diferentes níveis de citocinas, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), e Interferon Gama (INF- γ), as interleucinas 6 e Beta (IL-6 e IL- β), os quais encontram-se de forma elevada em pacientes com DMT2. A ação direta da curcumina sobre esses mediadores visa a melhoria na função das células beta pancreáticas e a restauração da disfunção associada ao Fator de Transcrição (NR-F2), promovendo o controle da resistência ao diabetes¹⁸.

Essa ação da curcumina ocorre devido aos grupos fenólicos da molécula serem capazes de regular negativamente os Fatores de Transcrição (proteínas que “ligam” e “desligam” genes específicos a partir da conexão com um DNA) relacionados aos processos inflamatórios, entre eles o NF-kB e o AP-1. As proteínas de transcrição NF-kB e AP-1 possuem funções cruciais no início de uma resposta inflamatória¹⁸. Elas atuam como reguladores essenciais dessas respostas, desempenhando um papel na indução da expressão e liberação de quimiocinas e citocinas. Dessa forma, essas substâncias liberadas atraem e ativam as células do sistema



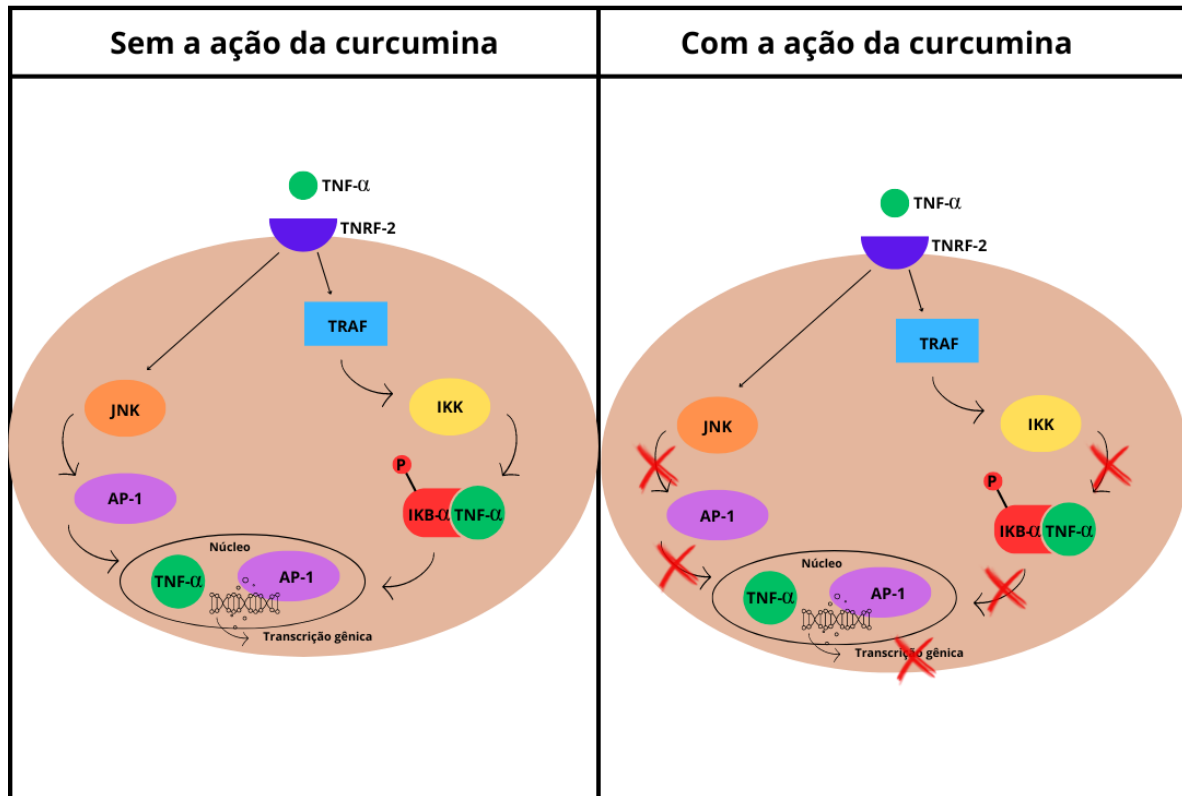
imunológico. Contudo, esses complexos proteicos permanecem de maneira inativa no citoplasma, até que ocorra a produção de estímulos, sendo que esses estímulos podem ser produzidos pelas citocinas (TNF- α e IL-6).

Levando em conta o TNF- α , quando esse interage com seu receptor de membrana TNFR-2 (Receptor 2 do Fator de Necrose Tumoral), ocorre a ativação dos fatores de transcrição NF-kB e AP-1. O TNF- α estimula a proteína TRAF (Fator de Ativação de Transcrição Relacionado a TNF), que por sua vez ativa o complexo quinase IKK. Esse complexo é responsável por promover a fosforilação, ubiquitinação e degradação proteossômica da proteína I κ B- α , responsável por manter a NF-kB inativo no citoplasma. Desse modo, a curcumina age inibindo a ativação do complexo IKK, impedindo, assim, a translocação do NF-kB para o núcleo e a transcrição gênica. Além disso, quando a molécula TNF- α se une ao receptor TNFR-2, desencadeia a ativação da via de sinalização do AP-1. Essa via, por sua vez, envolve a participação da família de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK). As MAPK compõem uma família de quinases que realizam a fosforilação de serina e treonina, regulando processos celulares essenciais, como crescimento, proliferação e diferenciação, através da modulação da transcrição gênica em resposta às alterações no ambiente intracelular. A via de sinalização da MAPK abrange quinases reguladas por sinais extracelulares, c-Jun amino-terminal quinase (JNK1/2/3), sendo ativadas por MAPK específicas¹⁸.

Logo, como pode ser analisado na Figura 02, ao inibir as vias de sinalização dos fatores de transcrição, a curcumina diminui a expressão de genes codificantes de moléculas pró-inflamatórias, que serão relacionados a diversas doenças anti-inflamatórias crônicas e autoimune, como é o caso da diabetes, já que, em níveis subclínicos, a expressão de proteínas inflamatórias afeta pontos específicos da transdução de vias de sinalização da insulina. Portanto, ao inibir a produção dessas proteínas, seria uma forma de reduzir a resistência à insulina, uma das características da diabetes tipo 2¹⁹.



Figura 02 - **Mecanismo de ação da curcumina no TNF- α e vias de sinalização:** A curcumina inibe o complexo IKK, bloqueando a translocação do NF- κ B ao núcleo, e reduz a ativação da via MAPK, modulando genes pró-inflamatórios e melhorando a resistência à insulina.



Fonte: autores (2023)

O estudo realizado com ratos Wistar machos diabéticos e não diabéticos por 28 dias avaliou o efeito de 2 doses diferentes de curcumina e nanocurcumina, respectivamente: 100 e 200 mg/kg/dia e 100 e 200mg/kg/dia. Não houve diferenças relevantes entre os grupos que ingeriram curcumina com os que ingeriram nanocurcumina ao analisar a resistência insulínica, glicose e apelina - um peptídeo bioativo que está relacionado positivamente à homeostase glicêmica ^{15 16 17} -, todavia, houve diminuição significativa entre as dosagens. As doses de 200mg/kg/dia de curcumina e de 100mg/kg/dia de nanocurcumina foram as que mais deram resultado quanto à resistência insulínica para os ratos diabéticos. Já para os níveis séricos de glicose, todas as dosagens foram significativas. Os níveis de apelina aumentaram significativamente em quase todas as doses, exceto no de 200mg/kg/dia de nanocurcumina. Finalmente, os níveis de colesterol, triglicerídeos, LDL e VLDL decaíram de modo relevante em



quase todos os grupos diabéticos, exceto na dosagem de 100mg/kg/dia de nanocurcumina. Vale ressaltar que nesse último teste, os efeitos da nanocurcumina foram maiores que da curcumina.

Dessarte, a pesquisa sugere que tanto a curcumina quanto a nanocurcumina têm efeitos benéficos, no entanto, é importante notar que os resultados indicam que não houve diferenças relevantes entre a curcumina e nanocurcumina em termos de seus efeitos observados. Além disso, uma limitação potencial do estudo é a duração de apenas 28 dias. O diabetes é uma condição crônica e complexa, e os efeitos de tratamentos podem variar ao longo do tempo. Um período de 28 dias pode não ser suficiente para capturar todas as possíveis mudanças nos parâmetros estudados ou avaliar o impacto a longo prazo da administração de curcumina ou nanocurcumina.

Diferentemente do estudo anterior, outro estudo realizado com ratos albinos machos Wistar, porém por 4 semanas e com doses de 50mg/kg/dia de curcumina, evidenciaram os efeitos antioxidantes dessa especiaria. Os resultados foram significativamente melhores nos grupos diabéticos quando analisados os níveis de Superóxido Dismutase (SOD), que é uma enzima antioxidante, de Glutationa (GSH), um tripeptídeo antioxidante o qual neutraliza espécies reativas causadas pelo Diabetes, e de Catalase, outra enzima antioxidante, que decompõe peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em água e oxigênio molecular.

Entretanto, a dosagem de Malondialdeído (MDA), um produto de degradação dos lipídios que é formado quando ocorre a peroxidação lipídica, foi aumentada no grupo diabético e diminuída no grupo que teve o Diabetes induzido. Em síntese, os resultados obtidos por meio dessa pesquisa indicam a importância da curcumina no papel antioxidante para o controle do Diabetes Tipo 2. Todavia, ainda existem pontos de limitação sobre essa pesquisa, visto que os estudos foram feitos com ratos, o que pode limitar a generalização dos resultados para os seres humanos e que as respostas biológicas e os mecanismos podem variar entre espécies. Além disso, também há a limitação da administração oral, por essas serem variáveis, devido aos fatores metabólicos intestinais e à interação com outras substâncias que podem influenciar os efeitos observados.

No ensaio clínico, foi administrado doses de 1500mg/dia durante 10 semanas. A administração de curcumina como suplemento demonstrou ser favorável na diminuição dos níveis de glicose em jejum, na gestão do peso corporal e na redução da circunferência do quadril em indivíduos diagnosticados com Diabetes Tipo 2. Contudo, diferente dos outros estudos os quais foram testados em animais, não foram identificadas mudanças significativas nos níveis



de hemoglobina A1c (HbA1c), insulina, Malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (TAC), avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina (HOMA-IR) e função das células B pancreáticas (HOMA-B).

Esse resultado, somado aos estudos descritos acima, sugere que a curcumina apresenta efeitos viáveis no tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2, todavia, considerando que o Diabetes é uma condição crônica e intrincada, os efeitos dos tratamentos podem manifestar variações ao longo do tempo. Os períodos analisados podem não ser adequadamente abrangentes para capturar as potenciais alterações nos parâmetros analisados ou avaliar o impacto de longo prazo da administração de curcumina.

O estudo com as células- β pancreáticas avaliou os efeitos da curcumina em doses de 1-10 μM , 1,5 μM , 5 μM , 10 μM e 50 μM em 24 horas de tratamento. As dosagens de 1-10 μM , 5 μM e 50 μM não tiveram resultados relevantes. Entretanto, houve diminuição significativa de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), de Dialdeído Malônico (MDA) e da glicemia alta e um aumento de superóxido dismutase (SOD) com o teste de 10 μM . Além disso, as dosagens de 1,5 e 10 μM de curcumina mostraram que os efeitos sobre a proteína homóloga C/EBP (CHOP) - fator de transcrição relacionado ao estresse do retículo endoplasmático (ER) induzido pela hiperglicemia e disfunção da insulina ¹⁸ - e do proliferador de peroxissoma coativador-1 α (PGC-1 α), uma proteína que auxilia no controle da produção de glicose hepática, da captação de glicose muscular, do metabolismo de ácidos graxos, da resposta antioxidante e da modulação da resistência à insulina ²¹, são dependentes da dose.

Houve uma relação inversa da expressão de CHOP e PGC-1 α . Por fim, foram examinados os efeitos da curcumina na fosforilação da proteína ERK1/2, que está envolvida em vias de sinalização celular que regulam diversos processos biológicos, incluindo a resposta à insulina, e o resultado encontrado foi a inibição da fosforilação e o bloqueio da expressão de pERK1/2 (a forma fosforilada da ERK1/2), entretanto, não houve efeitos na fosforilação da Proteína Quinase 38 (p38) e da JNK. No diabetes tipo 2, a resistência à insulina ocorre quando as células não respondem adequadamente à ação da insulina. Isso pode resultar em um mau funcionamento das vias de sinalização, incluindo a via de sinalização de ERK1/2. Ademais, a fosforilação de ERK1/2 refere-se à adição de grupos fosfato à proteína ERK1/2, ativando-a e desencadeando respostas celulares. Quando isso ocorre ela se torna pERK1/2 ²². Sendo assim, a relação inversa da expressão de CHOP mostrada no estudo pode indicar um efeito benéfico da curcumina na



modulação do estresse do retículo endoplasmático (ER) e na resposta inflamatória em células e tecidos imunológicos pelo Diabetes. O mesmo que ocorreu com o PGC-1 α sugere que a curcumina pode ter um efeito regulador sobre essa proteína. O polifenol também regulou a expressão da fosforilação de ERK1/2 e reduziu a apoptose induzida por glicose alta em células beta pancreáticas através do bloqueio da pERK1/2. Um ponto de limitação da pesquisa é o curto tempo. Muitas respostas celulares podem ocorrer após 24 horas e ao longo do tempo, com diferentes fases de ativação e regulação de vias de sinalização. Além disso, a pesquisa poderia ter incluído um controle positivo para comparar os efeitos da curcumina com os de outra substância conhecida por ter efeitos semelhantes ou opostos. Isso ajudaria a validar ainda mais os resultados e garantir que os efeitos observados sejam específicos para a curcumina.

CONCLUSÃO

A presente revisão aborda a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que é uma condição metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue devido à diminuição gradual na produção de insulina e à resistência à sua ação. Com o objetivo de encontrar alternativas terapêuticas, a pesquisa explora a curcumina, um composto presente no açafrão, conhecido por seus potenciais benefícios anti-inflamatórios, antioxidantes e reguladores metabólicos.

Em resumo, a pesquisa sobre a curcumina como agente terapêutico para o Diabetes Mellitus Tipo 2 revela seu papel multifacetado na modulação da inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo. Embora haja resultados promissores, a necessidade de estudos mais extensos e de longo prazo é evidente para compreender completamente os efeitos dessa substância no manejo da DMT2. A pesquisa também destaca a importância de investigar outras substâncias comparáveis para validar ainda mais os resultados e desenvolver tratamentos mais eficazes para essa doença crônica.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Caderno de Atenção Básica n16 - Diabetes Mellitus Tipo 2.
2. Evans JL, Goldfine ID. Estresse oxidativo e vias de sinalização ativadas por estresse: uma hipótese unificadora do diabetes tipo 2. *Endocr Rev.* 2005;23(5):599-622. doi: 10.1210/er.2001-0039.
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.



4. Panahi Y, et al. Curcuminoids Plus Piperine Modulate Adipokines in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4):253-8. doi: 10.2174/1574884712666170413121900.
5. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PIH, Hii CS. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 2016;473(24):4527-50. doi: 10.1042/BCJ20160503.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.
7. Hewlings S, Kalman D. Curcumina: uma revisão de seus efeitos na saúde humana. *Foods*. 2017;6(12):92.
8. Jeong GS, Oh GS, Pae HO, et al. Efeitos comparativos de curcuminóides na expressão endotelial da heme oxigenase-1: grupos orto-metoxi são essenciais para aumentar a atividade e proteção da heme oxigenase. *Exp Mol Med*. 2006;38(4):393-400.
9. Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Efeito anti-hiperlipidêmico do ácido clorogênico e da tetrahidrocurcumina em ratos submetidos a agentes diabetogênicos. *Chem Biol Interact*. 2010;188:643-50.
10. Rani PJ, Panneerselvam C. Efeitos protetores da superóxido dismutase (SOD) no estresse oxidativo e na nefropatia diabética em ratos. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16(1):6.
11. Sadi G, Bozan D, Yildiz HB. Redox state and oxidative stress in diabetes mellitus. *Afr J Biochem Res*. 2011;5(9):302-4.
12. Newsholme, P., Cruzat, VF, Keane, KN, Carlessi, R. e de Bittencourt Jr, PI, 2016. Mecanismos moleculares da produção de ROS e estresse oxidativo no diabetes. *Biochemical Journal*, 473(24), pp.4527-4550
13. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB III. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24-38.
14. Aragno M, Mastrocola R, Ghé C, et al. Mecanismos antioxidantes defeituosos aumentam o fígado induzido por endotoxinas dano em ratos. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(3):374-84.
15. Gheita TA, et al. Apelina e diabetes: revisão abrangente sobre o papel da apelina no diabetes. *Saudi Pharm J*. 2020;28(5):545-55. doi: 10.1016/j.jsps.2020.02.012.
16. Cheng K, et al. Sistema Apelina/APJ: Um novo alvo terapêutico promissor para a angiogênese patológica. *Clin Chim Acta*. 2020;507:104-13. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.015.
17. Berta J, et al. Sistema Apelin/APJ e Câncer. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):9-14. doi: 10.1007/s12253-019-00705-7.
18. Mendes L. Curcumina: De especiaria à nutraceutico. Araraquara: São Paulo; 2014.
19. De Souza C. Involvement of the subclinical Inflammation and oxidative stress in the obesity-associated Insulin Resistance. Juiz de Fora: Minas Gerais; 2018.
20. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, et al. Curcumin-from molecule to biological function. *Angew Chem Int*. 2012;51:5308-32.



21. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413(6852):131-8. doi: 10.1038/35093050.
22. Lucas RM, Luo L, Stow JL. ERK1/2 in immune signalling. *Biochem Soc Trans*. 2022;50(5):1341-52. doi: 10.1042/BST20220271.
23. Sui X, Kong N, Ye L, et al. As vias p38 e JNK MAPK controlam o equilíbrio da apoptose e autofagia em resposta a agentes quimioterapêuticos. *Cancer Lett*. 2014;344(2):174-9. doi: 10.1016/j.canlet.2013.11.019.
24. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes.